

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 91  
№ 2 (540), 2022

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

**Батурин 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»

**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 ФГАОУ 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** (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 ФГАОУ 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 (540), 2022

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](http://www.geotar.ru)

Выпускающий редактор:  
Красникова Ольга, [krasnikova@geotar.ru](mailto:krasnikova@geotar.ru)

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 22.04.2022  
Дата выхода в свет: 29.04.2022

Тираж 3000 экземпляров.  
Формат 60x90<sup>1/8</sup>.  
Печать офсетная. Печ. л. 13.  
Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»  
109316, г. Москва,  
Волгоградский проспект, д. 42.  
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа  
«ГЭОТАР-Медиа», 2022

**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 (Moscow, Russia)

**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 (540), 2022

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](http://www.geotar.ru)

#### Desk editor:

Krasnikova Olga, [krasnikova@geotar.ru](mailto:krasnikova@geotar.ru)

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 22.04.2022  
Publication date: 29.04.2022

Circulation of 3000 copies.  
Format 60x90 1/8.  
Offset printing. 13 sh.  
LLC "Photoexpert"  
109316, Moscow,  
Volgogradsky Prospect, 42.  
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,  
2022

**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

**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 D.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)

## ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

**Кондратьева О.В., Шарафетдинов Х.Х.,  
Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И.,  
Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В.**  
Клинические аспекты эффективности терапии  
метформином в сочетании с низкокалорийной диетой  
у пациентов с сахарным диабетом 2 типа  
с различными вариантами полиморфизма  
гена *TCF7L2*

**Налетов А.В., Свистунова Н.А.**  
Оценка состояния микробиоты тонкой кишки у детей,  
находящихся на длительной безмолочной диете

**Борханова Э.Г., Халфина Т.Н., Максудова А.Н.**  
Стоит ли назначать малобелковую диету пожилому  
пациенту с хронической болезнью почек?

**Сасунова А.Н., Морозов С.В., Соболев Р.В.,  
Исаков В.А., Кочеткова А.А., Воробьева И.С.**  
Оценка эффективности использования  
специализированного пищевого продукта  
в составе диетотерапии пациентов с неалкогольным  
стеатогепатитом

**Самгина Т.А., Лазаренко В.А.**  
Роль полиморфных вариантов rs11546155 и rs6119534  
гена *GGT7* и некоторых факторов риска в развитии  
острого панкреатита

## ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Хамурчу П.**  
Могут ли синдром ночного переедания и качество  
сна сильно повлиять на качество жизни в раннем  
взрослом возрасте?

## ВИТАМИНОЛОГИЯ

**Вржесинская О.А., Леоненко С.Н.,  
Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В.,  
Пилипенко В.В., Плотникова О.А., Алексеева Р.И.,  
Шарафетдинов Х.Х.**  
Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным  
диабетом 2 типа, осложненным нефропатией

## ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

**Костылева Е.В., Середа А.С., Великорецкая И.А.,  
Минева Д.Т., Цурикова Н.В.**  
Эффективность ферментного препарата на основе  
нового мутантного штамма *Bacillus subtilis*-96  
при гидролизе белков молочной сыворотки  
и яичного белка

**Хомич Л.М., Мильруд В.Е.**  
Методические аспекты определения (оценки)  
содержания углеводов в соковой продукции  
при вынесении информации для потребителей  
на упаковку

## КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

**Фролова Ю.В., Соболев Р.В., Саркисян В.А.,  
Кочеткова А.А.**  
Формирование органолептического профиля  
сахарного печенья с модифицированным жировым  
компонентом

**Саркисян В.А., Фролова Ю.В., Соболев Р.В.,  
Кочеткова А.А.**  
Прогнозирование температур плавления восковых  
гелеобразователей в зависимости от их компонентного  
состава

## DIET TREATMENT

5 **Kondratyeva O.V., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A.,  
Pilipenko V.V., Alekseeva R.I., Sorokina E.Yu.,  
Peskova E.V.**  
Clinical aspects of the effectiveness of metformin therapy  
in combination with a low-calorie diet in patients with type  
2 diabetes mellitus with various variants of the *TCF7L2*  
gene polymorphism

15 **Nalyotov A.V., Svistunova N.A.**  
Assessment of the state of the small intestine microbiota  
in children on a long-term dairy-free diet

21 **Borkhanova E.G., Khalfina T.N., Maksudova A.N.**  
Should we prescribe low-protein diet for geriatric patient  
with chronic kidney disease?

31 **Sasunova A.N., Morozov S.V., Sobolev R.V., Isakov V.A.,  
Kochetkova A.A., Vorobyeva I.S.**  
Efficacy of newly developed food for special dietary use  
in the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis

43 **Samgina T.A., Lazarenko V.A.**  
The role of polymorphic variants rs11546155  
and rs6119534 of the *GGT7* gene and risk factors  
in the development of acute pancreatitis

## HYGIENE OF NUTRITION

51 **Hamurcu P.**  
Can night eating syndrome and sleep quality have strong  
relations with quality of life in early adulthood?

## VITAMINOLOGY

58 **Vrzhessinskaya O.A., Leonenko S.N.,  
Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kosheleva O.V.,  
Pilipenko V.V., Plotnikova O.A., Alekseeva R.I.,  
Sharafetdinov Kh.Kh.**  
Vitamin supply of patients with type 2 diabetes mellitus  
complicated by nephropathy

## CHEMICAL COMPOSITION OF FOODSTUFFS

72 **Kostyleva E.V., Sereda A.S., Velikoretskaya I.A.,  
Mineeva D.T., Tsurikova N.V.**  
Efficiency of an enzyme preparation obtained from a new  
mutant *Bacillus subtilis*-96 strain in the hydrolysis of whey  
and egg white proteins

81 **Khomich L.M., Milrud V.E.**  
Methodological aspects of determining (estimating)  
the content of carbohydrates in juice products  
when placing information for consumers on packaging

## BRIEF REPORTS

93 **Frolova Yu.V., Sobolev R.V., Sarkisyan V.A.,  
Kochetkova A.A.**  
Formation of the organoleptic profile of sugar cookies  
with a modified fat component

99 **Sarkisyan V.A., Frolova Yu.V., Sobolev R.V.,  
Kochetkova A.A.**  
Prediction of melting temperatures of wax gelators  
depending on their component composition

**Для корреспонденции**

Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры диетологии и нутрициологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)  
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
 Телефон: (499) 794-35-16  
 E-mail: sharafandr@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

Кондратьева О.В.<sup>1</sup>, Шарафетдинов Х.Х.<sup>1–3</sup>, Плотникова О.А.<sup>1</sup>, Пилипенко В.В.<sup>1</sup>,  
 Алексеева Р.И.<sup>1</sup>, Сорокина Е.Ю.<sup>1</sup>, Пескова Е.В.<sup>1</sup>

## Клинические аспекты эффективности терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами полиморфизма гена *TCF7L2*

Clinical aspects of the effectiveness of metformin therapy in combination with a low-calorie diet in patients with type 2 diabetes mellitus with various variants of the *TCF7L2* gene polymorphism

Kondratyeva O.V.<sup>1</sup>, Sharafetdinov Kh.Kh.<sup>1–3</sup>, Plotnikova O.A.<sup>1</sup>, Pilipenko V.V.<sup>1</sup>, Alekseeva R.I.<sup>1</sup>, Sorokina E.Yu.<sup>1</sup>, Peskova E.V.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> 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

<sup>1</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

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

**Финансирование.** Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств госбюджета на выполнение государственного задания по НИР.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Кондратьева О.В., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Алексеева Р.И., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В. Клинические аспекты эффективности терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой у пациентов с сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами полиморфизма гена *TCF7L2* // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-5-14>

**Статья поступила в редакцию** 28.12.2021. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** Research was carried out at the expense of the state budget for the implementation of the state assignment for research.

**Conflict of interest.** Authors declare no conflicts of interest.

**For citation:** Kondratyeva O.V., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V., Alekseeva R.I., Sorokina E.Yu., Peskova E.V. Clinical aspects of the effectiveness of metformin therapy in combination with a low-calorie diet in patients with type 2 diabetes mellitus with various variants of the *TCF7L2* gene polymorphism. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 5–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-5-14> (in Russian)

**Received** 28.12.2021. **Accepted** 14.03.2022.

Ген TCF7L2 является одним из новых маркеров, ассоциированных с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2). Оценка влияния полиморфизмов гена TCF7L2 на эффективность сахароснижающей терапии позволит индивидуально подходить к выбору методов лечения СД2 у их носителей.

**Цель** – изучение влияния носительства полиморфизмов гена TCF7L2 на показатели гликемического контроля у пациентов с СД2, получающих сахароснижающую терапию метформином в сочетании с низкокалорийным вариантом стандартной диеты.

**Материал и методы.** В исследование включены 55 пациентов с СД2 (средний возраст  $59,9 \pm 6,9$  года, индекс массы тела –  $44,3 \pm 8,2$  кг/м<sup>2</sup>), получающих монотерапию метформином в дозировке 1500–2000 мг/сут в сочетании с низкокалорийным вариантом стандартной диеты ( $1730 \pm 130$  ккал/сут). Изучена частота встречаемости полиморфизмов rs7903146/rs12255372 гена TCF7L2. Проведена оценка показателей гликемического и метаболического контроля, антропометрических параметров и показателей состава тела.

**Результаты.** Частота встречаемости T-аллеля как однонуклеотидного полиморфизма rs7903146, так и rs12255372 гена TCF7L2 среди пациентов составила 38,2%. Среди носителей T-аллеля rs7903146 гена TCF7L2 72% пациентов ответили на терапию, показав статистически значимое снижение уровня гликемии натощак в среднем на  $16,2 \pm 1,6\%$  от исходного, в то время как среди носителей генотипа CC –  $10,5 \pm 1,5\%$  ( $p=0,017$ ). Статистически значимых изменений показателей гликемического контроля на сахароснижающей терапии в течение 7 мес наблюдения не отмечено как в группе носителей T-аллеля, так и у носителей генотипа CC.

**Заключение.** Установлено улучшение гликемического контроля у пациентов СД2 среди носителей T-аллеля rs7903146 гена TCF7L2 на фоне терапии метформином в сочетании с низкокалорийным вариантом стандартной диеты. Изучение полиморфизма гена TCF7L2 в комплексе с показателями метаболизма глюкозы позволяет с большой точностью предсказывать эффективность сахароснижающей терапии.

**Ключевые слова:** гликемический контроль; низкокалорийный вариант стандартной диеты; однонуклеотидный полиморфизм; ожирение; ген TCF7L2; сахарный диабет 2 типа

The TCF7L2 gene is one of the new markers associated with the development of type 2 diabetes mellitus (DM). Evaluation of the effect of TCF7L2 gene polymorphisms on the effectiveness of hypoglycemic therapy will allow an individual approach to the choice of methods for treating type 2 DM in their carriers.

**The aim** of the research was to study the effect of carriage of TCF7L2 gene polymorphisms on glycemic control parameters in patients with type 2 DM receiving metformin glucose-lowering therapy in combination with a low-calorie version of the standard diet.

**Material and methods.** The study included 55 patients with type 2 DM (mean age  $59.9 \pm 6.9$ , BMI  $44.3 \pm 8.2$  kg/m<sup>2</sup>) receiving metformin monotherapy at a dosage of 1500–2000 mg/day in combination with a low-calorie variant of the standard diet ( $1730 \pm 130$  kcal/day). The frequency of occurrence of polymorphisms rs7903146/rs12255372 of the TCF7L2 gene was studied. The indicators of glycemic and metabolic control, anthropometric parameters and body composition were evaluated.

**Results.** The frequency of occurrence of the T-allele of both single nucleotide polymorphisms rs7903146 and rs12255372 of the TCF7L2 gene among patients was 38.2%. Among carriers of the T-allele rs7903146 of the TCF7L2 gene, 72% of patients responded to therapy, showing a statistically significant decrease in the level of fasting glycemia by an average of  $16.2 \pm 1.6\%$  from the baseline, while among carriers of the CC genotype –  $10.5 \pm 1.5\%$  ( $p=0.017$ ). There were no statistically significant changes in glycemic control indicators on hypoglycemic therapy during 7 months of observation, both in the group of T allele and CC genotype carriers.

**Conclusions.** An improvement in glycemic control was established in patients with type 2 DM among carriers of the T allele rs7903146 of the TCF7L2 gene during metformin therapy in combination with a low-calorie standard diet. The study of TCF7L2 gene polymorphism in combination with indicators of glucose metabolism makes it possible to predict the effectiveness of hypoglycemic therapy with great accuracy.

**Keywords:** glycemic control; low-calorie standard diet; single nucleotide polymorphism; obesity; TCF7L2 gene; type 2 diabetes

Сахарный диабет 2 типа (СД2) – хроническое неинфекционное заболевание, которое, несмотря на уже более вековое существование различных методов его лечения, остается одной из крупнейших всемирных проблем. Распространенность

СД2 и его осложнений приобрела масштаб пандемии и наносит колоссальный экономический и социальный ущерб [1, 2].

Причины СД2 до конца не изучены, но существует тесная связь с избыточной массой тела и ожирением,

возрастом, этнической принадлежностью и семейным анамнезом [2]. Как и в случае с СД 1 типа, считается, что факторы риска СД2 включают триггеры окружающей среды и полигенные факторы, к которым следует отнести гены, ответственные за секрецию и процессинг инсулина, в том числе гены *NOS3*, *APOB*, *TCF7L2* [3].

Ген *TCF7L2* ассоциируется с риском развития СД2 и является одним из новых маркеров, идентифицированных в результате полногеномных исследований. Обнаружены несколько полиморфизмов гена *TCF7L2*, которые показали выраженную взаимосвязь с развитием СД2. Наиболее сильная ассоциация показана для однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs7903146 гена *TCF7L2*. В настоящее время активно обсуждается связь генотипов высокого риска гена *TCF7L2* с нарушениями гомеостаза глюкозы и липидов [4, 5]. Различные клинические исследования показывают, что полиморфизмы гена *TCF7L2* оказывают влияние на функционирование  $\beta$ -клеток и секрецию инсулина [6–9]. Наличие полиморфизмов в гене *TCF7L2* может вызывать нарушение сигнального пути глюкагоноподобных пептидов-1, что, в свою очередь, приводит к изменению секреции инсулина [10]. Также влияние измененной экспрессии гена *TCF7L2* может распространяться и на функцию печени, снижая способность инсулина подавлять эндогенную выработку глюкозы печенью [11, 12]. На данный момент уменьшение выраженности эффектов инкретинов на  $\beta$ -клетки, не зависящее от их концентрации, и, соответственно, снижение секреции инсулина являются наиболее изученными механизмами влияния полиморфизмов гена *TCF7L2*, но это не исключает наличие других эффектов изменения экспрессии гена *TCF7L2* на гомеостаз глюкозы в организме. Понимание патофизиологических аспектов влияния полиморфизмов гена *TCF7L2* позволит индивидуально подходить к выбору методов лечения СД2 у их носителей. Разработка четких фармакогенетических тестов для подбора терапии СД2 представляется довольно сложной задачей по сравнению с моногенными заболеваниями вследствие взаимодействия системы генетических факторов с внешними факторами окружающей среды, влияющими на риск развития СД2.

Механизмы действия только части фармакологических препаратов, используемых в лечении СД2, связаны с влиянием на функцию  $\beta$ -клеток, поэтому можно предположить, что варианты гена *TCF7L2* будут изменять эффективность терапии определенными видами сахароснижающих препаратов, в то время как на эффективность других средств оказывать влияния не будут.

Актуальной проблемой диабетологии является поиск предикторов эффективности комплексной сахароснижающей и диетотерапии пациентов СД2 в зависимости от наличия полиморфизмов гена *TCF7L2*.

**Цель** исследования – изучение влияния носительства полиморфизмов гена *TCF7L2* на показатели гликемического контроля у пациентов с СД2, получающих сахароснижающую терапию метформином и низкокалорийный вариант стандартной диеты.

## Материал и методы

В исследование последовательно были включены 55 пациентов (44 женщины и 11 мужчин в возрасте от 22 до 80 лет, средний возраст  $59,9 \pm 6,9$  года) с октября 2019 г. по январь 2021 г., госпитализированные в отделение болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Средний уровень гликемии натощак на момент включения в исследование у пациентов составлял  $6,59 \pm 1,16$  ммоль/л, гликированного гемоглобина (HbA1c) –  $6,2 \pm 0,6\%$ .

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии включения:** СД2; возраст от 22 до 80 лет; отсутствие острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и других острых состояний.

**Критерии исключения:** СД 1 типа, возраст моложе 22 и старше 80 лет, наличие острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и других острых состояний, отказ пациентов от участия в исследовании.

В данное исследование были включены пациенты, получавшие на момент поступления в клинику монотерапию метформином, которым в том числе проводили коррекцию дозировки метформина в зависимости от исходных показателей гликемического контроля, итоговая доза метформина составляла у всех пациентов 1500–2000 мг/сут. Всем пациентам на фоне сахароснижающей терапии назначали лечебное питание. В зависимости от наличия ОНП rs7903146/rs12255372 гена *TCF7L2* были сформированы группы: 1-я группа – пациенты с генотипом СС ОНП rs7903146, 2-я группа – носители Т-аллеля ОНП rs7903146 (генотипы СТ и ТТ). Также было проведено сравнение между подгруппами пациентов, сформированными в зависимости от наличия Т-аллеля ОНП rs12255372: 3-я группа – с генотипом GG, 4-я группа – с генотипами GT и ТТ. Поскольку ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 часто сочетаются, один и тот же пациент мог попасть как в группы, сформированные по ОНП rs12255372, так и в группы, сформированные по наличию ОНП rs7903146.

Всем пациентам, включенным в исследование, было проведено комплексное обследование с использованием системы многоуровневой диагностики нарушений пищевого статуса и оценки риска развития алиментарно-зависимых заболеваний «Нутритест-ИП 3» на основе клинических рекомендаций «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом 2 типа» [13].

## Общеклинические методы

Антропометрические измерения включали определение у наблюдаемых пациентов длины тела стоя (роста), массы тела, обхвата талии (ОТ), обхвата бедер (ОБ),

Таблица 1. Химический состав и энергетическая ценность рациона

Table 1. Chemical composition and energy value of the diet

Показатель/Indicator	Суточное потребление Daily consumption
Энергетическая ценность (ЭЦ), ккал Calorie intake (CI), kcal	1730±130
Белки, г/(% от ЭЦ) / Proteins, g/(% of CI)	87±6/20,2
Жиры, г/(% от ЭЦ) / Fats, g/(% of CI)	61±5/31,8
Углеводы, г/(% от ЭЦ) / Carbohydrates, g/(% of CI)	207±15/48,0

отношения ОТ к ОБ (ОТ/ОБ), индекса массы тела (ИМТ) как отношения массы тела (в кг) к росту (в м) в квадрате. Показатели компонентного состава тела (содержание жировой и мышечной массы) определяли с помощью биоимпедансного анализатора «Inbody 720» (Biospace Technology, Корея).

Уровень базальной гликемии и содержание HbA1c оценивали с помощью глюкометра One Touch® Ultra™ и биохимического анализатора «Konelab 30i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия). Исследование биохимических показателей крови на биохимическом анализаторе «Konelab 60i» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия) включало определение концентрации в сыворотке крови глюкозы (норма <6,1 ммоль/л), общего холестерина (ХС, норма 0–5,2 ммоль/л), ХС липопротеинов высокой (ХС ЛПВП, норма ≥1,09 ммоль/л) и низкой плотности (ХС ЛПНП, норма ≤3,80 ммоль/л), триглицеридов (ТГ, норма ≤1,70 ммоль/л).

Оценку фактического питания в домашних условиях проводили с использованием компьютерной программы-опросника «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.) с определением среднесуточной калорийности и химического состава рациона питания больных, включенных в исследование.

Энерготраты покоя исследовали методом непрямой калориметрии с помощью стационарного метабологафа «QuarkRMR» (COSMED, Италия) с авторским программным обеспечением «Cosmed RMR» и регистрацией концентрации потребляемого O<sub>2</sub>, выдыхаемого CO<sub>2</sub>, дыхательного коэффициента.

### Молекулярно-генетические исследования

Для проведения генотипирования использовали цельную кровь. ДНК выделяли с использованием набора реагентов «ДНК-сорб-В» (ИЛС, Россия). Амплификацию полиморфных участков исследуемых генов проводили с применением аллель-специфичной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов и реагентов («Синтол», Россия). Для проведения амплификации использовали амплификатор «CFX96 Real Time System» (Bio-Rad, США).

### Методика диетической поддержки

Включенные в исследование пациенты с СД2 и сопутствующим ожирением на фоне стандартной сахаросни-

жающей терапии получали вариант диеты с пониженной калорийностью, контролируемым содержанием белка, жиров и углеводов. Энергетическую ценность получаемого рациона определяли исходя из данных, полученных методом непрямой калориметрии с определением уровня энерготрат покоя и использованием коэффициента физической активности, равного 1,4 (низкая физическая активность). Метод непрямой калориметрии позволяет персонализировать назначение нутритивной поддержки в соответствии с метаболическими потребностями пациента [14].

Химический состав и энергетическая ценность применяемой диеты представлены в табл. 1.

### Статистические методы

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы SPSS Statistics 21.0 (IBM Statistics, США). Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Достоверность различий выборок оценивали с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни и Вилкоксона, в случае нормального распределения показателей достоверность различий определяли с использованием *t*-критерия Стьюдента. Различия считались значимыми при  $p < 0,05$ .

Кроме сравнения абсолютных значений показателей гликемии, антропометрии и метаболических показателей также проводили сравнение относительных значений показателей между двумя периодами наблюдения.

Для сравнения частот аллелей и генотипов исследуемых полиморфных маркеров использовался метод  $\chi^2$  с поправкой Йейтса на непрерывность, для вычисления которого прибегали к построению сетки 3×2. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Распределения аллелей и генотипов соответствовало закону Харди–Вайнберга.

## Результаты

### Генетическое тестирование

Результаты исследования полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* представлены в табл. 2.

По данным литературы [12], частота генотипов СТ/ТТ ОНП rs7903146, а также генотипов GT/ТТ ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* в популяции колеблется от 20 до 48,5%, что согласуется с результатами, полученными в ходе настоящего исследования.

### Оценка эффективности терапии метформином в сочетании с низкокалорийной диетой

Проведена оценка эффективности интервенции в виде комбинации терапии метформином и диетической поддержки в течение 14 дней.

Клиническая характеристика и основные показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с СД2 в зависимости от ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* представлены в табл. 3.



Средняя длительность заболевания СД2 значимо не различалась в группах. Антропометрические показатели также значимо не различались в группах наблюдения (см. табл. 3). Ожирение I степени выявлено у 7 пациентов, II степени – у 13, III степени – у 33, из них морбидное ожирение имели 16 человек.

У 50 пациентов выявлены клинически выраженные микроангиопатии, у 15 – ишемическая болезнь сердца, у 50 – артериальная гипертензия. Уровень систолического артериального давления в среднем по группе составил 130,9±11,8 мм рт.ст., диастолического артериального давления – 82,5±5,0 мм рт.ст.

Статистически значимых различий в антропометрических показателях и энерготратах покоя, а также в уровне базальной гликемии у пациентов с различными генотипами ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* при поступлении на лечение не отмечалось. Также не было отмечено значимой разницы в исходных показателях НОМА-IR и НОМА-В, хотя при сравнении подгрупп с генотипом GG ОНП rs12255372 и подгруппы носителей Т-аллеля НОМА-IR был незначительно более высоким у носителей генотипа GG, а более низкие значения НОМА-В отмечались у носителей Т-аллеля (см. табл. 3).

Статистически значимых различий в содержании общего ХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ в сыворотке крови при различных генотипах ОНП rs7903146 и ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* при первичном обследовании не выявлено. Среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 отмечены более низкие показатели активности аспаратаминотрансферазы ( $p < 0,05$ ). Остальные показатели функции печени статистически также значимо не различались.

Динамика антропометрических показателей, показателей состава тела, углеводного и липидного обмена

**Таблица 2.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизмов rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших метформин

**Table 2.** Genotype distribution and allele frequency of rs7903146 and rs12255372 single nucleotide polymorphisms of the *TCF7L2* gene in patients with type 2 diabetes mellitus treated with metformin

	Генотип <i>Genotype</i>	Частота выявления / <i>Frequency</i>	
		<i>n</i>	%
rs7903146	CC	34	61,8
	CT	17	30,9
	TT	4	7,3
	Т-аллель / <i>T allele</i>	21	38,2
rs12255372	GG	34	61,8
	GT	15	27,3
	TT	6	10,9
	Т-аллель / <i>T allele</i>	21	38,2

у пациентов в зависимости от ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* на фоне лечения представлена в табл. 4.

При оценке антропометрических показателей у пациентов, находившихся на лечении, было выявлено снижение массы тела пациентов на фоне комплексной сахароснижающей терапии как среди носителей генотипа CC, а также Т-аллеля ОНП rs7903146, так и среди носителей генотипа GG и Т-аллеля rs12255372 гена *TCF7L2*.

Среднее снижение ИМТ среди носителей генотипа CC ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* составило 3,8±1,3%, среди носителей Т-аллеля – 3,9±1,1%, среди носителей генотипа GG ОНП rs12255372 гена *TCF7L2* – 3,9±1,2%, среди носителей Т-аллеля – 3,8±1,3%. Значимых различий в изменении ОТ/ОБ между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs12255372 также обнаружено не было (см. табл. 4).

**Таблица 3.** Клиническая характеристика и основные показатели углеводного и липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* ( $M \pm m$ )

**Table 3.** Clinical characteristics and main indicators of carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes depending on single nucleotide polymorphisms rs7903146 and rs12255372 of the *TCF7L2* gene ( $M \pm m$ )

Показатель <i>Indicator</i>	ОНП rs7903146 / rs12255372 SNP			ОНП rs12255372 / rs12255372 SNP		
	генотип CC <i>CC genotype</i>	Т-аллель <i>T allele</i>	<i>p</i>	генотип GG <i>GG genotype</i>	Т-аллель <i>T allele</i>	<i>p</i>
Возраст, годы / <i>Age, years</i>	57,3±1,3	56±3,1	0,451	57,6±1,4	55,6±3,0	0,512
Длительность заболевания, годы / <i>Disease duration, years</i>	5,3±0,8	4,9±0,9	0,776	5,3±0,8	4,8±0,9	0,684
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / <i>BMI, kg/m<sup>2</sup></i>	43,8±1,3	44,3±2,0	0,838	42,5±1,2	46,5±1,9	<b>0,079</b>
ОТ/ОБ / <i>Waist circumference to hip circumference</i>	1,01±0,01	1,01±0,02	0,525	1,00±0,01	1,01±0,02	0,086
Энерготраты покоя, ккал/сут / <i>Resting energy expenditure, kcal/day</i>	1586±29	1578±21	0,421	1608±31	1598±25	0,439
Глюкоза, ммоль/л / <i>Glucose, mmol/l</i>	6,4±0,2	6,8±0,24	0,292	6,5±0,2	6,8±0,2	0,289
НОМА-IR	4,8±0,7	5,6±0,8	0,438	5,4±0,8	4,7±0,6	0,503
НОМА-В	113,8±13,5	118,3±16,8	0,831	124,1±13,9	103,3±15,6	0,336
НbA1c, %	6,17±0,59	6,05±0,55	0,430	6,14±0,10	6,09±0,10	0,762
Общий ХС, ммоль/л / <i>Total cholesterol, mmol/l</i>	4,97±0,21	4,89±0,24	0,819	4,84±0,21	5,1±0,23	0,432
ХС ЛПВП, ммоль/л / <i>HDL cholesterol, mmol/l</i>	1,20±0,20	1,11±0,1	0,400	1,2±0,1	1,15±0,05	0,692
ХС ЛПНП, ммоль/л / <i>LDL cholesterol, mmol/l</i>	3,28±0,18	3,28±0,22	0,987	3,17±0,18	3,4±0,21	0,313
ТГ, ммоль/л / <i>Triglycerides, mmol/l</i>	2,35±0,18	2,59±0,38	0,533	2,5±0,26	2,3±0,23	0,637

Здесь и в табл. 4, 5: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Here and in Tables 4, 5: abbreviations are given in the text.

**Таблица 4.** Изменение антропометрических показателей, показателей состава тела, углеводного и липидного обмена у пациентов в зависимости от однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* на фоне лечения ( $M\pm m$ )

**Table 4.** Changes in anthropometric parameters, body composition parameters, glucose and lipid metabolism in patients depending on single nucleotide polymorphisms rs7903146 and rs12255372 of the *TCF7L2* gene during treatment during hospitalization ( $M\pm m$ )

Показатель Indicator	ОНП rs7903146 / rs12255372 SNP			ОНП rs12255372 / rs12255372 SNP		
	генотип CC genotype CC	Т-аллель T allele	p	генотип GG genotype GG	Т-аллель T allele	p
Снижение ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / Decrease in BMI, kg/m <sup>2</sup>	1,63±0,11	1,75±0,12	0,471	1,62±0,10	1,76±0,13	0,414
Снижение мышечной массы, кг / Reduction of muscle mass, kg	0,98±0,20	1,26±0,24	0,393	1,04±0,21	1,21±0,23	0,657
Снижение жировой массы, кг / Reduction of fat mass, kg	2,57±0,29	2,38±0,61	0,241	2,48±0,26	1,81±0,77	0,317
Снижение % жировой массы / Reduction of % fat mass	0,44±0,21	0,30±0,50	0,806	0,42±0,20	0,30±0,60	0,824
Снижение общего ХС, ммоль/л Reduction of total cholesterol, mmol/l	2,10±0,52	1,78±0,31	0,433	2,05±0,42	1,89±0,30	0,706
Снижение ХС ЛПВП, ммоль/л Reduction of HDL cholesterol, mmol/l	0,51±0,14	0,33±0,11	0,388	0,44±0,14	0,43±0,11	0,968
Снижение ХС ЛПНП, ммоль/л Reduction of LDL cholesterol, mmol/l	1,17±0,18	1,22±1,26	0,870	1,14±0,19	1,27±0,25	0,687
Снижение ТГ, ммоль/л / Reduction of triglycerides, mmol/l	0,94±0,12	1,11±0,28	0,581	1,05±0,18	0,92±0,19	0,628
Снижение глюкозы натощак, ммоль/л Reduction of fasting glucose, mmol/l	0,75±0,13	1,16±0,24	<b>0,017</b>	0,83±0,15	1,01±0,23	0,124

На фоне комплексной терапии отмечено значимое изменение показателей состава тела относительно исходного уровня как среди носителей генотипа CC, а также Т-аллеля ОНП rs7903146, так и среди носителей генотипа GG и Т-аллеля rs12255372 гена *TCF7L2* ( $p=0,003$ ). Среднее снижение жировой массы тела у носителей генотипа CC составило  $5,0\pm 2,8\%$ , у носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 –  $4,7\pm 2,7\%$ , статистически значимых различий между группами не отмечалось. Подобные показатели наблюдали при сравнении среди носителей ОНП rs12255372 (см. табл. 4).

Достоверных различий между носителями генотипа CC и Т-аллеля ОНП rs7903146 в относительном изменении других показателей состава тела обнаружено не было, при этом отмечалось статистически значимое снижение процента жировой ткани, количества висцерального жира относительно исходного уровня как среди носителей генотипа CC, так и среди носителей Т-аллеля. Подобные изменения наблюдали при сравнении среди носителей ОНП rs12255372 (см. табл. 4).

Среди носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* отмечен наибольший эффект сахароснижающей терапии по сравнению с носителями генотипа CC: относительное снижение уровня базальной гликемии у пациентов – носителей Т-аллеля составило  $16,2\pm 1,6\%$  от исходного, в то время как среди носителей генотипа CC –  $10,5\pm 1,5\%$  ( $p=0,017$ ). Снижение уровня инсулина отмечали как среди носителей генотипа CC ОНП rs7903146 в среднем на  $17,9\%$ , так и среди носителей Т-аллеля в среднем на  $18,5\%$  ( $p=0,975$ ).

При оценке изменений показателей липидного обмена отмечено значимое снижение уровня общего ХС в сыворотке крови как среди носителей генотипа CC ОНП rs7903146, так и среди носителей Т-аллеля, статистически значимой разницы в степени снижения общего ХС между носителями разного генотипа не было. Подобные изменения наблюдались при оценке ХС ЛПНП, ХС ЛПВП,

а также при оценке изменений показателей липидного обмена при группировке по генотипу ОНП rs12255372 (см. табл. 4).

#### Оценка эффективности терапии метформинном при длительном наблюдении

Под длительным наблюдением находились 29 пациентов, принимавших метформин. Средняя продолжительность наблюдения составила  $7\pm 1$  мес. Периодом окончания наблюдения считали момент второй госпитализации, соответственно, проводили сравнение антропометрических, метаболических показателей и показателей углеводного обмена на момент начала первой госпитализации и начало второй госпитализации. За время наблюдения пациентам было рекомендовано соблюдение низкокалорийной диеты с исключением простых углеводов и физиологической квотой белка и жира.

При анализе фактического питания за период наблюдения у большинства пациентов (85%) было выявлено избыточное потребление насыщенных жиров, холестерина, добавленного сахара и недостаточное потребление пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3. Полученные данные также подтверждаются изменением биохимических показателей: общего ХС и ХС ЛПНП. Так, среди всех пациентов, находившихся под наблюдением, концентрация общего ХС в начале первой госпитализации статистически значимо не отличалась от показателя при второй госпитализации, составив соответственно  $4,42\pm 0,19$  и  $4,41\pm 0,26$  ммоль/л ( $p=0,958$ ), как и концентрация ХС ЛПНП ( $2,94\pm 0,21$  против  $2,98\pm 0,24$  ммоль/л). Таким образом, можно утверждать, что большинство пациентов не придерживались рекомендованной диеты между госпитализациями. Этот факт, хоть и негативный, позволяет оценить эффективность сахароснижающей терапии без диетической поддержки.

**Таблица 5.** Абсолютные и относительные изменения индекса массы тела и показателей гликемического контроля пациентов с различными генотипами однонуклеотидного полиморфизма rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* на фоне терапии метформинном в течение 7-месячного периода наблюдения ( $M \pm m$ )

**Table 5.** Absolute and relative changes in body mass index and glycemetic control in patients with different genotypes of single nucleotide polymorphisms rs7903146 and rs12255372 of the *TCF7L2* gene under metformin therapy during a 7-month follow-up period ( $M \pm m$ )

Показатель Indicator	ОНП rs7903146 / rs12255372 SNP			ОНП rs12255372 / rs12255372 SNP		
	генотип CC genotype CC	T-аллель T allele	p	генотип CC genotype CC	T-аллель T allele	p
ИМТ 1-я госпитализация, кг/м <sup>2</sup> / BMI 1 <sup>st</sup> hospitalisation, kg/m <sup>2</sup>	41,9±1,9	45,9±3,2	0,268	41,3±1,9	46,9±3,2	0,123
ИМТ 2-я госпитализация, кг/м <sup>2</sup> / BMI 2 <sup>nd</sup> hospitalisation, kg/m <sup>2</sup>	42,1±2,1	44,9±2,9	0,434	41,1±2,1	46,5±2,8	0,128
Снижение ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / Decrease in BMI, kg/m <sup>2</sup>	-0,21±0,51	1,07±1,11	0,241	0,16±0,54	0,45±1,10	0,792
Снижение глюкозы, ммоль/л / Glucose reduction, mmol/l	-0,01±0,22	0,25±0,19	0,435	0,18±0,23	-0,07±0,15	0,442
Относительное снижение глюкозы, % Relative decrease in glucose, %	-1,33±3,30	3,37±2,80	0,350	1,60±3,47	-1,57±2,56	0,527
Снижение HbA1c, % / HbA1c reduction, %	0,16±0,18	-0,29±0,15	<b>0,098</b>	0,12±0,19	-0,22±0,13	0,204
Относительное снижение HbA1c, % Relative decrease in HbA1c, %	1,20±2,30	-5,40±2,40	<b>0,082</b>	0,51±2,75	-4,20±2,60	0,225

Анализ изменения антропометрических данных не выявил значимого снижения ИМТ в течение периода наблюдения среди всех включенных в исследование пациентов. При разделении на группы оказалось, что у носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 ИМТ при повторной госпитализации увеличился ( $p=0,08$ ), у носителей генотипа СС – не изменился, хотя различия между группами не достигали уровня статистической значимости ( $p=0,241$ ).

При анализе изменений данных гликемического контроля выявлено, что среднее значение гликемии натощак на момент второй госпитализации статистически значимо не отличалось от такового на момент первой госпитализации и составило  $6,24 \pm 1,41$  ммоль/л. При сравнении степени относительного снижения уровня гликемии между носителями различных генотипов ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* не выявлено достоверных различий (табл. 5). Однако у носителей генотипа СС отмечалось более выраженное снижение уровня HbA1c на фоне проводимой терапии в течение длительного периода наблюдения, чем у носителей Т-аллеля, хотя разница между группами генотипа СС и Т-аллеля не достигала уровня статистической значимости ( $p=0,08$ ).

На основании полученных результатов можно предположить отсутствие влияния генотипа на эффективность лечения метформинном в течение длительного промежутка времени ( $7 \pm 1$  мес), что подтверждается данными исследования GoDARTs (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland), но не согласуется с данными других авторов [15, 16].

## Обсуждение

Учитывая, что основной эффект Т-аллеля гена *TCF7L2* – это снижение функции  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, неочевидно влияние аллеля риска (Т) на эффективность терапии метформинном, одним из основных сахароснижающих механизмов которого является повышение чувствительности периферических тканей к инсулину. Однако Т. Duijс и соавт. [15] показали значимое влияние

ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* на эффект метформина среди пациентов с вновь установленным диагнозом СД2, причем этот эффект был положительным. При длительном наблюдении после 12 мес лечения метформинном наличие Т-аллеля ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* у пациентов было связано с более низкой концентрацией инсулина натощак и более низкими уровнями НОМА-IR. У носителей генотипа ТТ исследователи наблюдали более низкие концентрации глюкозы натощак через 6 мес приема метформина, чем у гомозигот СС. Эти данные подтверждаются результатами исследования SUGAR-MGH (Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans), в котором установлено, что ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с более значительным снижением уровня глюкозы натощак после приема метформина у лиц без установленного диагноза СД2 [17]. При нормализации результатов по исходному уровню HbA1c была обнаружена слабая связь между эффективностью метформина и генотипом ТТ, это указывает на снижение эффектов метформина у гомозигот ТТ, что вполне вероятно может отражать влияние генотипа на гликемию, а не на эффект метформина. Другими словами, у пациентов – носителей Т-аллеля, вероятно, при прочих равных воздействиях факторов внешней среды развитие нарушений обмена глюкозы наблюдается раньше, нежели у носителей генотипа СС, которым требуется более «агрессивное» воздействие, чтобы произошли нарушения обмена глюкозы. Это объясняет лучший эффект метформина среди носителей Т-аллеля с вновь выявленным СД2. В то время как среди «стандартных» пациентов, с длительностью СД2 более года, как это подтверждается нашими результатами, эффекты метформина не столь выражены при сравнении с эффектами модификации факторов внешней среды в виде диетотерапии.

Исследование GoDARTs подтверждает наши выводы, в нем также было оценено влияние полиморфизмов rs12255372 и rs7903146 гена *TCF7L2* на эффективность метформина, а также на производные сульфонилмочевин. Нулевая гипотеза исследования предполагала, что носители разных генотипов гена *TCF7L2* будут по-

разному отвечать на терапию сульфонилмочевинной и метформинной, так как механизм действия последнего не связан непосредственно с функцией  $\beta$ -клеток. В исследовании были включены более 1100 человек, принимавших сульфонилмочевину, и более 1200 человек, принимавших метформин. Риск снижения эффективности метформина был несколько выше только среди гомозигот ТТ полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* по сравнению с гомозиготами СС (отношение шансов 1,58,  $p=0,046$ ). В том числе не было выявлено статистически значимого влияния полиморфизма rs12255372 на эффективность терапии метформинной [16]. В исследовании GoDARTs у пациентов «стаж» инсулинорезистентности был значительно выше (длительность заболевания СД более 2 лет), таким образом, наблюдаемый эффект метформина среди пациентов исследования T. Dujic и соавт. был более выраженным, возможно, ввиду более короткого «стажа» заболевания [15]. Можно предположить, что пациенты – носители генотипа ТТ полиморфизма rs7903146 гена *TCF7L2* «заболевают» СД раньше в связи с сочетанной сниженной функцией и функциональным резервом  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. Таким образом, у пациентов с «мутантным» генотипом ТТ, учитывая все вышеперечисленные факты, модификация образа жизни, в том числе диеты, позволит в совокупности с лекарственной терапией добиться большего эффекта, нежели только применение сахароснижающей терапии, что доказывается также результатами нашего исследования. При этом очень важна приверженность пациентов к проводимой терапии, в стенах лечебного учреждения она объективно достаточно высокая, так как пациент находится под контролем без возможности нарушить предписания врача, как это происходит по большей части вне стационара. Это указывает также на необходимость обязательного периодического контролируемого лечения в стационаре таких пациентов с проведением обучения их основам лечебного питания.

При прочих равных условиях в нашем исследовании назначение носителям Т-аллеля ОНП rs7903146

и rs12255372 гена *TCF7L2* диетотерапии в сочетании с лекарственной терапией имело большую эффективность, чем только лекарственная терапия в сравнении с носителями генотипа СС. Данный факт подтверждается результатами исследования J. Mattei и соавт. [18]. При оценке влияния диеты с низким содержанием жиров на антропометрические данные и уровень глюкозы эти авторы обнаружили, что носители Т-аллеля ОНП rs12255372 гена *TCF7L2*, страдающие ожирением, значительно снижают массу тела и теряют жировую массу при низком потреблении жиров, также это приводит к более выраженному снижению уровня глюкозы и инсулина в крови [18]. J. Mattei и соавт. сообщают о значительном влиянии носительства Т-аллеля ОНП rs7903146 на снижение ИМТ при назначении диеты с низким содержанием жиров (~20% от общей энергоценности рациона), которое составило в среднем  $3,3\pm 0,4$  кг/м<sup>2</sup>, в то время как у носителей генотипа СС –  $2,2\pm 0,2$  кг/м<sup>2</sup>.

## Выводы

1. Распространенность носительства Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2*, ответственного за процессинг и секрецию инсулина, среди пациентов с СД2 составляет 38,2%.

2. Наличие «мутантного» Т-аллеля ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* оказывает влияние на терапевтический эффект диетотерапии и сахароснижающей терапии, при этом у носителей Т-аллеля отмечались значительно лучшие показатели гликемического контроля на фоне терапии метформинной в комплексе с диетической поддержкой.

3. У носителей Т-аллеля ОНП rs7903146 и rs12255372 гена *TCF7L2* более предпочтительным путем преодоления недостаточной эффективности сахароснижающей терапии является модификация внешних факторов среды, у носителей генотипа СС ОНП rs7903146 гена *TCF7L2* в первую очередь следует рассмотреть необходимость коррекции медикаментозной терапии.

## Сведения об авторах

*Кондратьева Ольга Валерьевна (Olga V. Kondratyeva)* – врач-терапевт отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: olgadoctor@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2284-3650>

*Шарафетдинов Хайдер Хамзорович (Khaider Kh. Sharafetdinov)* – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры диетологии и нутрициологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sharafandr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

*Плотникова Оксана Александровна (Oksana A. Plotnikova)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: plot\_oks@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8232-8437>

Пилипенко Виктория Владимировна (*Victoriya V. Pilipenko*) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kushonok9@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0628-0854>

Алексеева Равиля Исмаиловна (*Ravilya I. Alekseeva*) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ravial@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4129-6971>

Сорокина Елена Юрьевна (*Elena Yu. Sorokina*) – кандидат медицинских наук, ведущий сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sorokina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6530-6233>

Пескова Елена Васильевна (*Elena V. Peskova*) – ведущий инженер лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: peskova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2285-3640>

## Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1. С. 13–41. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM8664>
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium, 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Franks P.W., Pearson E., Florez J.C. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects // Diabetes Care. 2013. Vol. 36, N 5. P. 1413–1421. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-2211>
4. Savic D., Ye H., Aneas I., Park S.Y., Bell G.I., Nobrega M.A. Alterations in TCF7L2 expression define its role as a key regulator of glucose metabolism // Genome Res. 2011. Vol. 21, N 9. P. 1417–1425. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.123745.111>
5. Boj S.F., van Es J.H., Huch M., Li V.S., Jose' A., Hatzis P. et al. Diabetes risk gene and Wnt effector TCF7L2/TCF4 controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand // Cell. 2012. Vol. 151, N 7. P. 1595–1607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.053>
6. Gupta V., Khadgawat R., Saraswathy K.N., Sachdeva M.P., Kalla A.K. Emergence of TCF7L2 as a most promising gene in predisposition of diabetes type II // Int. J. Hum. Genet. 2008. Vol. 8, N 1–2. P. 199–215. DOI: <https://doi.org/10.1080/09723757.2008.11886031>
7. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Manolescu A., Sainz J. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes // Nat. Genet. 2006. Vol. 38. P. 320–323. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1732>
8. Scott L.J., Bonnycastle L.L., Willer C.J., Sprau A.G., Jackson A.U., Narisu N. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) variants with type 2 diabetes in a Finnish sample // Diabetes. 2006. Vol. 55. P. 2649–2653. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0341>
9. Zhang C., Qi L., Hunter D.J., Meigs Z.B., Manson J.A.E., van Dam R.M. et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of US women and men // Diabetes. 2006. Vol. 55. P. 2645–2648. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0643>
10. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P. et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes // J. Clin. Invest. 2007. Vol. 117, N 8. P. 2155–2163. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI30706>
11. Ip W., Shao W., Chiang Y.T., Jin T. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2012. Vol. 303, N 9. P. E1166–E1176. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2012>
12. Jin T. Current understanding and dispute on the function of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in hepatic gluconeogenesis // Genes Dis. 2015. Vol. 3, N 1. P. 48–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2015.10.002>
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 10-й вып. Москва, 2021. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
14. Delsoglio M., Achamrah N., Berger M.M., Pichard C. Indirect calorimetry in clinical practice // J. Clin. Med. 2019. Vol. 8, N 9. P. 1387. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8091387>
15. Dujic T., Bego T., Malenica M., Velija-Asimi Z., Ahlqvist E., Groop L. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes // Bosn. J. Basic Med. Sci. 2019. Vol. 19, N 4. P. 368–374. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjbm.2019.4181>
16. Pearson E.R., Donnelly L.A., Kimber C., Whitley A., Doney A.S., McCarthy M.I. et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study // Diabetes. 2007. Vol. 56, N 8. P. 2178–2182. DOI: <https://doi.org/10.2337/db07-0440>
17. Srinivasan S., Kaur V., Chamathi B., Littleton K.R., Chen L., Manning A.K. et al. TCF7L2 genetic variation augments incretin resistance and influences response to a sulfonylurea and metformin: the Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH) // Diabetes Care. 2018. Vol. 41, N 3. P. 554–561. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-1386>
18. Mattei J., Qi Q., Hu F.B., Sacks F.M., Qi L. TCF7L2 genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96, N 5. P. 1129–1136. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038125>

## References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the federal diabetes register. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2017; 20 (1): 13–41. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM8664> (in Russian)
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10<sup>th</sup> ed. Brussels, Belgium, 2021. URL: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Franks P.W., Pearson E., Florez J.C. Gene-environment and gene-treatment interactions in type 2 diabetes: progress, pitfalls, and prospects. Diabetes Care. 2013; 36 (5): 1413–21. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-2211>
4. Savic D., Ye H., Aneas I., Park S.Y., Bell G.I., Nobrega M.A. Alterations in TCF7L2 expression define its role as a key regulator of glucose metabolism. Genome Res. 2011; 21 (9): 1417–25. DOI: <https://doi.org/10.1101/gr.123745.111>
5. Boj S.F., van Es J.H., Huch M., Li V.S., Jose' A., Hatzis P., et al. Diabetes risk gene and Wnt effector TCF7L2/TCF4 controls hepatic response to perinatal and adult metabolic demand. Cell. 2012; 151 (7): 1595–607. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.10.053>
6. Gupta V., Khadgawat R., Saraswathy K.N., Sachdeva M.P., Kalla A.K. Emergence of TCF7L2 as a most promising gene in predisposition of diabetes type II. Int J Hum Genet. 2008; 8 (1–2): 199–215. DOI: <https://doi.org/10.1080/09723757.2008.11886031>
7. Grant S.F., Thorleifsson G., Reynisdottir I., Benediktsson R., Manolescu A., Sainz J., et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. Nat Genet. 2006; 38: 320–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng1732>
8. Scott L.J., Bonnycastle L.L., Willer C.J., Sprau A.G., Jackson A.U., Narisu N. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) vari-

- ants with type 2 diabetes in a Finnish sample. *Diabetes*. 2006; 55: 2649–53. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0341>
9. Zhang C., Qi L., Hunter D.J., Meigs Z.B., Manson J.A.E., van Dam R.M., et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCFL2) gene and the risk of type 2 diabetes in large cohorts of US women and men. *Diabetes*. 2006; 55: 2645–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-0643>
  10. Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., Lyssenko V., Lupi R., Marchetti P., et al. Mechanisms by which common variants in the TCF7L2 gene increase risk of type 2 diabetes. *J Clin Invest*. 2007; 117 (8): 2155–63. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI30706>
  11. Ip W., Shao W., Chiang Y.T., Jin T. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 is upregulated by insulin and represses hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2012; 303 (9): E1166–76. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00249.2012>
  12. Jin T. Current understanding and dispute on the function of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in hepatic gluconeogenesis. *Genes Dis*. 2015; 3 (1): 48–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2015.10.002>
  13. Dedov I.I., Shestakov M.V., Mayorov A.Yu., eds. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 10<sup>th</sup> ed. Moscow, 2021. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802> (in Russian)
  14. Delsoglio M., Achamrah N., Berger M.M., Pichard C. Indirect calorimetry in clinical practice. *J Clin Med*. 2019; 8 (9): 1387. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8091387>
  15. Dujic T., Bego T., Malenica M., Velija-Asimi Z., Ahlqvist E., Groop L. Effects of TCF7L2 rs7903146 variant on metformin response in patients with type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2019; 19 (4): 368–74. DOI: <https://doi.org/10.17305/bjms.2019.4181>
  16. Pearson E.R., Donnelly L.A., Kimber C., Whitley A., Doney A.S., McCarthy M.I., et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulfonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes*. 2007; 56 (8): 2178–82. DOI: <https://doi.org/10.2337/db07-0440>
  17. Srinivasan S., Kaur V., Chamarthi B., Littleton K.R., Chen L., Manning A.K., et al. TCF7L2 genetic variation augments incretin resistance and influences response to a sulfonylurea and metformin: the Study to Understand the Genetics of the Acute Response to Metformin and Glipizide in Humans (SUGAR-MGH). *Diabetes Care*. 2018; 41 (3): 554–61. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc17-1386>
  18. Mattei J., Qi Q., Hu F.B., Sacks F.M., Qi L. TCF7L2 genetic variants modulate the effect of dietary fat intake on changes in body composition during a weight-loss intervention. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96 (5): 1129–36. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.038125>

**Для корреспонденции**

Налетов Андрей Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО  
 Адрес: 283003, Донецкая Народная Республика, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16  
 Телефон: (38095) 123-49-99  
 E-mail: nalyotov-a@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

Налетов А.В.<sup>1,2</sup>, Свистунова Н.А.<sup>1</sup>

## Оценка состояния микробиоты тонкой кишки у детей, находящихся на длительной безмолочной диете

Assessment of the state of the small intestine microbiota in children on a long-term dairy-free diet

Nalyotov A.V.<sup>1,2</sup>, Svistunova N.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», 283003, г. Донецк, Донецкая Народная Республика

<sup>2</sup> ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка», 283003, г. Донецк, Донецкая Народная Республика

<sup>1</sup> M. Gorky Donetsk National Medical University, 283003, Donetsk, Donetsk People's Republic

<sup>2</sup> Medical Centre Gastro-Line LLC, 283003, Donetsk, Donetsk People's Republic

*Анализ результатов исследований последних лет указывает на несбалансированность рационов питания детей. Недостаточное количественное и качественное обеспечение нутриентами организма ребенка может лежать в основе развития ряда заболеваний в детском возрасте.*

**Цель работы** – изучить распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке у детей, соблюдающих длительную безмолочную диету.

**Материал и методы.** Обследованы 40 детей в возрасте 7–11 лет, соблюдающих длительную безмолочную диету (в среднем 3 года и 5 мес, от 0,5 до 6,3 года), которые составили основную группу. Группу контроля составили 30 детей, не соблюдающих ограничительные диеты. Всем детям проведено обследование для выявления СИБР в тонкой кишке при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода.

**Результаты.** В основной группе доля детей с непереносимостью молочных продуктов составила 32,5%, из них с аллергией к белкам коровьего молока – 10,0%, а с лактозной непереносимостью – 22,5%. Доля детей, соблюдающих безмолочную диету по необоснованному назначению лечащего врача, составила 27,5%. 30,0% детей не потребляли молочные продукты из-за своего нежелания, а еще 10% – из-за нежелания родителей. Дисбаланс микробиоты тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был выявлен у 55,0%

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Для цитирования:** Налетов А.В., Свистунова Н.А. Оценка состояния микробиоты тонкой кишки у детей, находящихся на длительной безмолочной диете // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 15–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-15-20>

**Статья поступила в редакцию** 23.09.2021. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The study had no sponsor support.

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

**For citation:** Nalyotov A.V., Svistunova N.A. Assessment of the state of the small intestine microbiota in children on a long-term dairy-free diet. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 15–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-15-20> (in Russian)

**Received** 23.09.2021. **Accepted** 14.03.2022.

детей, соблюдавших длительную безмолочную диету. 22,5% детей этой группы предъявляли жалобы на периодическую боль в животе, диарея встречалась у 10,0%, запор – у 7,5%, тошнота – у 10,0%. В группе сравнения СИБР тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был установлен у 20,0%. Периодическая абдоминальная боль отмечалась у 10,0%, тошнота – у 6,7%, диарея – у 10,0%, запор – у 3,3%.

**Заключение.** Таким образом, среди детей младшего школьного возраста, соблюдающих длительную безмолочную диету, статистически значимо чаще регистрируется СИБР тонкой кишки относительно детей, находящихся на традиционном типе питания.

**Ключевые слова:** безмолочная диета; синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки; дети

*An overview of recent outcomes of studies indicates an imbalance in the diet of children. Quantitative and qualitative malnutrition of children is the basis of a number of childhood diseases.*

**The aim** of the research was to study the prevalence of small intestine bacterial overgrowth syndrome (SIBO) in children on a long-term dairy-free diet.

**Material and methods.** 40 children aged 7–11 years following a long-term dairy-free diet (average 3 years and 5 months, from 0.5 to 6.3 years) were examined (main group). 30 children who did not follow restrictive diets were consisted control group. In all children, SIBO was determined using a hydrogen breath test with a load of lactulose using a digital analyzer of exhaled hydrogen.

**Results.** The proportion of children with intolerance to dairy products was 32.5%: 10.0% with allergy to cow's milk proteins, and 22.5% with lactose intolerance. 27.5% children followed a dairy-free diet according to an unjustified prescription by physician. 30.0% of children did not consume dairy products because of their unwillingness. 10.0% of children did not consume dairy products due to the unwillingness of their parents. An imbalance in the microbiota of the small intestine during the hydrogen breath test with lactulose loading was detected in 55.0% of children following a long-term dairy-free diet. 22.5% of children complained of recurrent abdominal pain, diarrhea was determined in 10.0%, constipation – in 7.5%, nausea – in 10.0%. In the control group, the SIBO during the hydrogen breath test with lactulose loading was found in 20.0%. Periodic abdominal pain was determined in 10.0%, nausea – in 6.7%, diarrhea – in 10.0%, constipation – in 3.3% children.

**Conclusion.** Thus, among children of primary school age who follow a long-term dairy-free diet, SIBO is significantly more often recorded relative to children who are on a traditional type of diet.

**Keywords:** dairy-free diet; small intestinal bacterial overgrowth syndrome; children

**А**нализ результатов исследований последних лет указывает на высокую распространенность несбалансированности рациона питания среди детского населения [1, 2]. Недостаточность нутриентов в рационе растущего организма ребенка может приводить к задержке не только физических, но и психомоторных, интеллектуальных возможностей. Питание ребенка должно быть индивидуализированным, особенно в критические периоды роста и развития [3]. Алиментарно-зависимые заболевания занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости у пациентов детского возраста.

Исключение из рациона питания молочных продуктов (цельного молока и/или кисломолочных продуктов) является достаточно частой особенностью питания детей на сегодня. При этом в ряде случаев данные ограничения связаны с широко распространенными заболеваниями ребенка, такими как аллергия к белкам коровьего молока, лактазная недостаточность. Однако достаточно

часто ребенок продолжает длительное время находиться на безмолочной диете необоснованно, например, после формирования толерантности к белкам коровьего молока [3].

Исключение из рациона питания ребенка молочных продуктов обуславливает ограниченное поступление в его организм дисахарида лактозы, которая оказывает значительное влияние на формирование кишечной микробиоты: при ее расщеплении микробиотой толстой кишки образуется молочная кислота, которая подавляет рост патогенных бактерий, способствует снижению pH кишечного содержимого. Этот дисахарид оказывает пребиотическое действие, влияние на усвоение ряда минеральных веществ, способствует активации ферментативной активности эпителия слизистой оболочки кишечника.

Недостаточно изучены вопросы взаимодействия микроорганизмов между собой и их влияния на функционирование человеческого организма [4, 5]. Нормальное



функционирование микробиоты позволяет сохранять здоровье человека [6]. Нормальная численность и состав микрофлоры, а также ее функциональная активность в различных отделах желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может иметь место только при нормальном физиологическом состоянии организма.

Подавление бактериальной микрофлоры толстой кишки, развитие дисбиотических состояний приводит к сдвигу метаболического баланса и развитию различных заболеваний не только ЖКТ. При ряде состояний в нижних отделах тонкой кишки происходит усиленный рост микрофлоры, характерной для толстой кишки, в концентрации  $\geq 10^5$  КОЕ/мл с развитием синдрома избыточного бактериального роста (СИБР, Small Intestinal Bacterial Overgrowth Syndrome) в тонкой кишке. Под СИБР понимается патологическое состояние, в основе которого лежит повышенное заселение тонкой кишки преимущественно фекальной микрофлорой, что реализуется развитием абдоминального болевого синдрома, хронической диареи и мальабсорбции. При данном состоянии увеличивается не только количественный состав, но и меняется спектр микроорганизмов, заселяющих дистальные отделы тонкой кишки, со сдвигом в сторону грамотрицательной микрофлоры и анаэробов [7, 8].

Представители кишечного микробиома могут участвовать в патогенезе ряда заболеваний посредством продукции факторов патогенности (токсинов), изменения проницаемости эпителия слизистой оболочки кишечника, иницируя хроническое системное воспаление, что приводит к выработке провоспалительных цитокинов и активации процессов перекисного окисления липидов. Длительное воспаление может приводить к уменьшению численности видов микробиома [9].

Избыточная концентрация микрофлоры тонкой кишки может приводить к нарушению транзита кишечного содержимого, повреждению эпителия слизистой оболочки и всасыванию токсических продуктов обмена в кровоток, что вызывает развитие абдоминального болевого синдрома и синдрома мальабсорбции различных макро- и микронутриентов [7].

Показано, что при исключении наиболее очевидных причин избыточного бактериального роста (оперативные вмешательства на органах ЖКТ, наличие заболеваний, серьезно замедляющих кишечный транзит) факторами, способствующими развитию СИБР в тонкой кишке, могут быть особенности питания, которые влияют на баланс микрофлоры [10–12].

В настоящее время большой объем данных указывает на то, что паттерн питания является наиболее мощным фактором формирования состава кишечной микрофлоры [10, 13, 14]. Поступление в организм моно- и дисахаридов обеспечивает доминирование лактобактерий в тонкой кишке, и снижение потребления этих нутриентов может привести к доминированию других видов микрофлоры [10].

**Цель** работы – изучить распространенность СИБР в тонкой кишке у детей, соблюдающих длительную безмолочную диету.

## Материал и методы

На базе ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецк» и ГБУ «Городская детская клиническая больница № 1 г. Донецка» были обследованы 40 детей в возрасте 7–11 лет (младший школьный возраст), по разным причинам соблюдающие длительную безмолочную диету, они составили основную группу наблюдения. Длительность безмолочной диеты в среднем составила 3 года и 5 мес (от 0,5 до 6,3 года). Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей того же возраста, не придерживающихся никакого ограничения в питании, которые обратились в клинику для профилактического осмотра.

На исследование было получено разрешение этического комитета ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького. Перед обследованием все родители либо законные представители ребенка были проинформированы о характере клинического исследования, назначении лактулозы с целью проведения дыхательного теста и о возможных побочных эффектах от ее использования. Было получено информированное согласие на участие в письменном виде.

Всем детям проведено обследование на СИБР при помощи водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой (1 г/кг массы тела, но не более 20 г) и использованием цифрового анализатора выдыхаемого водорода «Лактофан2» (ООО «АМА», РФ).

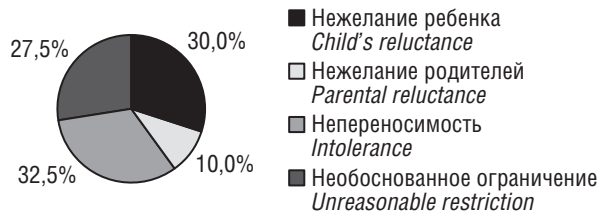
Исследование проводили утром натощак. Перед исследованием ребенок не менее 10 ч не принимал пищу (последний прием пищи накануне вечером с исключением трудно перевариваемых продуктов, лука, чеснока, бобовых, винограда, капусты).

Исследование начинали с измерения базального уровня выдыхаемого водорода (до принятия нагрузки). В дальнейшем измерение проводили через 30, 60 и 90 мин после нагрузки. Повышение уровня водорода на 10 ppm от исходного в выдыхаемом воздухе через 30 или 60 мин после нагрузки свидетельствовало о наличии СИБР.

При статистическом анализе использовали методы точечной оценки параметров генеральной совокупности (выборочные характеристики). Для качественных характеристик приводится значение показателя частоты проявления признака (%). Сравнение средних качественных данных было выполнено с использованием парного сравнения доли (критерий  $\chi^2$  с учетом поправки Йейтса).

## Результаты и обсуждение

Анализ причин, которые привели к соблюдению длительной безмолочной диеты среди детей младшего школьного возраста, показал, что у 1/3 обследованных наблюдалась непереносимость молочных продуктов (рис. 1). Из них аллергия к белкам коровьего молока была выявлена у 10,0% пациентов, у которых при

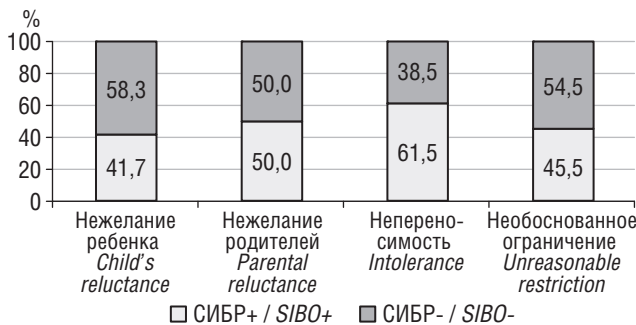


**Рис. 1.** Основные причины соблюдения длительной безмолочной диеты детьми младшего школьного возраста

**Fig. 1.** The main reasons for following a long-term dairy-free diet in primary school children

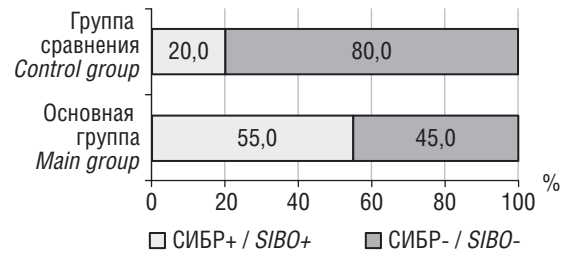
изучении анамнеза установлена взаимосвязь между приемом молочных продуктов и обострением кожных аллергических реакций. Лактозная непереносимость наблюдалась у 22,5% пациентов: при потреблении в пищу молочных продуктов у данных детей появлялась диарея, тошнота, отрыжка, иногда рвота. При этом доля детей, которые соблюдали безмолочную диету по необоснованному назначению лечащего врача, составила 27,5%. Ранее у данных детей отмечались аллергические и гастроинтестинальные проявления, которые связывали с потреблением молочных продуктов. При проведении нами провокационной пробы с введением молочного продукта клинических проявлений, указывающих на их непереносимость, у пациента не отмечено. Ранее диагностическое введение продуктов для определения их переносимости данным детям проведено не было. Около 1/3 детей не потребляли молочные продукты из-за своего нежелания, а у каждого 10-го ребенка был семейный фактор – нежелание родителей (см. рис. 1).

Таким образом, лишь у 1/3 детей, соблюдающих длительную безмолочную диету, диетические ограничения обусловлены непереносимостью молочных продуктов. С высокой частотой безмолочная диета соблюдается



**Рис. 3.** Распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке среди пациентов основной группы в зависимости от причин соблюдения безмолочной диеты

**Fig. 3.** The prevalence of small intestine bacterial overgrowth syndrome (SIBO) among patients of the main group, depending on the reasons for following a dairy-free diet



**Рис. 2.** Распространенность синдрома избыточного бактериального роста (СИБР) в тонкой кишке в группах детей

**Fig. 2.** Prevalence of small intestine bacterial overgrowth syndrome (SIBO) in groups of children

необоснованно, что, вероятно, связано с низким врачебным контролем состояния здоровья ребенка со стороны педиатра или детского аллерголога, гастроэнтеролога, непроведением ими провокационной пробы с молочными продуктами данным пациентам. Важны также индивидуальный и семейный факторы, которые обуславливают отказ от потребления молочных продуктов у 40% детей.

Между сравниваемыми группами детей не было установлено статистически значимого различия ( $p > 0,05$ ) по наличию диагностированной ранее патологии пищеварительного тракта, а также оперативному вмешательству на органах брюшной полости, которые бы могли быть причиной развития СИБР в тонкой кишке.

Дисбаланс микробиоты тонкой кишки при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой выявлен более чем у половины детей, соблюдающих длительную безмолочную диету (рис. 2). При этом 22,5% детей предъявляли жалобы на периодическую боль в животе. Отмечались диспептические симптомы: диарея – у 10,0%, запор – у 7,5%, тошнота – у 10,0% детей. У 32,5% детей не было гастроинтестинальных жалоб, а СИБР установлен при проведении дыхательного теста.

Нами не установлено статистически значимых различий по частоте возникновения СИБР в тонкой кишке и регистрации гастроинтестинальных симптомов у детей в зависимости от причин отказа от употребления молочных продуктов (рис. 3). Однако несколько чаще СИБР встречался у детей, которые не потребляли молочные продукты в связи с их непереносимостью – 61,5%.

В группе сравнения СИБР в тонкой кишке при проведении водородного дыхательного теста с нагрузкой лактулозой был установлен у статистически значимо ( $p < 0,05$ ) меньшего количества детей – у 20,0% по сравнению с частотой его выявления среди детей основной группы (см. рис. 2). Среди детей группы сравнения, у которых был обнаружен СИБР в тонкой кишке, периодическая абдоминальная боль отмечалась у 10,0%, тошнота – у 6,7%, диарея – у 10,0%, запор – у 3,3%.

Длительное ограничение потребления молочных продуктов приводит к существенно сниженному поступлению в организм лактозы, которая участвует в процессах

регуляции кишечной микробиоты. Безлактозная диета может обуславливать изменение микробиотического кишечного состава с транслокацией толстокишечной микробиоты в тонкую кишку. В свою очередь, снижение количества лактобактерий может лежать в основе нарушения процессов утилизации лактозы и формирования лактозной непереносимости, замыкая порочный круг. СИБР в тонкой кишке впоследствии приводит к развитию гастроинтестинальных симптомов, таких как абдоминальный болевой синдром, диарея, запор, тошнота, метеоризм. На сегодняшний день длительный микробный дисбаланс рассматривается в качестве основного механизма формирования функциональных абдоминальных болевых расстройств у детей, таких как синдром раздраженного кишечника и функциональная диспепсия. В связи с этим мы можем предполагать

развитие функциональной патологии ЖКТ у детей на фоне формирования микробиотического дисбаланса тонкой кишки при длительном соблюдении безмолочной диеты.

## Заключение

Таким образом, среди детей младшего школьного возраста, соблюдающих длительную безмолочную диету, статистически значимо чаще регистрируется микробиотический дисбаланс тонкой кишки относительно детей, находящихся на традиционном типе питания. Наличие СИБР тонкой кишки может лежать в основе дальнейшего развития функциональной и органической патологии ЖКТ.

## Сведения об авторах

*Налетов Андрей Васильевич (Andrew V. Nalyotov)* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии № 2 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО, врач-гастроэнтеролог детский ООО «Медицинский центр Гастро-лайн г. Донецка» (Донецк, Донецкая Народная Республика)

E-mail: nalyotov-a@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4733-3262>

*Свистунова Наталия Александровна (Nataliya A. Svistunova)* – ординатор кафедры педиатрии № 2 ГОУ ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО (Донецк, Донецкая Народная Республика)

E-mail: natasha.svist168@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5070-9606>

## Литература

1. Красилова А.В., Крылова Л.В., Тиунова Е.Ю., Бородулина Т.В., Левчук Л.В. Характеристика микронутриентной обеспеченности и показателей здоровья детей раннего возраста, воспитывающихся в разных социальных условиях // Уральский медицинский журнал. 2012. № 7 (99). С. 64–67.
2. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Фисенко А.П., Семикина Е.Л., Маврикиди Е.Ф., Филянская Е.Г. Обеспеченность детей вегетарианцев железом и витамином В12: одномоментное контролируемое исследование // Российский педиатрический журнал. 2019. Т. 22, № 3. С. 144–152. DOI: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152>
3. Налетов А.В., Свистунова Н.А., Гуз Н.П. Оценка обеспеченности витамином D детей, соблюдающих ограничительные диеты // Вопросы диетологии. 2020. Т. 10, № 3. С. 11–14.
4. Silbergeld E.K. The microbiome // Toxicol. Pathol. 2017. Vol. 45, N 1. P. 190–194. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623316672073>
5. Kang Y., Wan C., Lu S., Fu Z., Chen A.K., Lu Z. A new metagenome binning method based on gene uniqueness // Genes Genomics. 2020. Vol. 42, N 8. P. 883–892. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13258-020-00956-2>
6. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The gastrointestinal microbiome: a review // J. Vet. Intern. Med. 2018. Vol. 32, N 1. P. 9–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>
7. Ардатская М.Д. Синдром избыточного бактериального роста // Медицинский совет. 2016. № 14. С. 88–95.
8. Налетов А.В., Масюта Д.И. Синдром избыточного бактериального роста тонкой кишки у детей с хронической гастродуоденальной патологией, ассоциированной с *H. pylori* // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 12. С. 13–16.
9. Taylor T.N., Lacey R.L., Janelle C.A. The influence of the microbiota on immune development, chronic inflammation, and cancer in the context of aging // Microb. Cell. 2019. Vol. 6, N 8. P. 324–334. DOI: <https://doi.org/10.15698/mic2019.08.685>
10. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В., Найденова М.А. Особенности рациона питания пациентов с синдромом избыточного бактериального роста в кишечнике, резистентным к антибиотикотерапии // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 5. С. 31–38. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10051>
11. Milani C., Ferrario C., Turrioni F., Duranti S., Mangifesta M., van Sinderen D., Ventura M. The human gut microbiota and its interactive connections to diet // J. Hum. Nutr. Diet. 2016. Vol. 29, N 5. P. 539–546. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12371>
12. Исаков В.А., Морозов С.В., Пилипенко В.И. Инновационные подходы к анализу состава рациона и диетотерапии функциональных заболеваний органов пищеварения // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 172–185. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10051>
13. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В., Найденова М.А., Морозов С.В. Роль пищевого разнообразия рациона в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 1. С. 54–63. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10006>
14. Heiman M.L., Greenway F.L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity // Mol. Metab. 2016. Vol. 5. P. 317–320. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.02.005>

## References

1. Krasilova A.V., Krylova L.V., Tiunova E.Yu., Borodulina T.V., Levchuk L.V. The characteristic of micronutrient security and the indicators of health of children of early age which are bringing up in different social conditions. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal [Ural Medical Journal]. 2012; (7): 64–7. (in Russian)
2. Yasakov D.S., Makarova S.G., Fisenko A.P., Semikina E.L., Mavrikidi E.F., Filyanskaya E.G. Iron and vitamin B12 sufficiency in vegetarian children: cross-sectional controlled study of children in terms of the quality of life. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal [Russian Journal of Pediatrics]. 2019; 22 (3): 144–52.

- DOI: <https://doi.org/10.18821/1560-9561-2019-22-3-144-152> (in Russian)
3. Naletov A.V., Svistunova N.A., Guz N.P. Assessment of vitamin D status in children on restrictive diets. *Voprosy dietologii [Problems of Dietology]*. 2020; 10 (3): 11–4. (in Russian)
  4. Silbergeld E.K. The microbiome. *Toxicol Pathol.* 2017; 45 (1): 190–4. DOI: <https://doi.org/10.1177/0192623316672073>
  5. Kang Y., Wan C., Lu S., Fu Z., Chen A.K., Lu Z. A new metagenome binning method based on gene uniqueness. *Genes Genomics.* 2020; 42 (8): 883–92. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13258-020-00956-2>
  6. Barko P.C., McMichael M.A., Swanson K.S., Williams D.A. The gastrointestinal microbiome: a review. *J Vet Intern Med.* 2018; 32 (1): 9–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/jvim.14875>
  7. Ardatskaya M.D. Syndrome of small intestinal bacterial overgrowth. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2016; (14): 88–95. (in Russian)
  8. Naletov A.V., Masyuta D.I. Syndrome of small intestinal bacterial overgrowth in children with chronic gastroduodenal pathology, associated with *H. pylori*. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2016; (12):13–6. (in Russian)
  9. Taylor T.N., Lacey R.L., Janelle C.A. The influence of the microbiota on immune development, chronic inflammation, and cancer in the context of aging. *Microb Cell.* 2019; 6 (8): 324–34. DOI: <https://doi.org/10.15698/mic2019.08.685>
  10. Pilipenko V.I., Isakov V.A., Vlasova A.V., Naydenova M.A. Features of nutrition pattern of patients with small intestinal bacterial overgrowth resistant to therapy. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (5): 31–8. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10051> (in Russian)
  11. Milani C., Ferrario C., Turrone F., Duranti S., Mangifesta M., van Sinderen D., Ventura M. The human gut microbiota and its interactive connections to diet. *J Hum Nutr Diet.* 2016; 29 (5): 539–46. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12371>
  12. Isakov V.A., Morozov S.V., Pilipenko V.I. Innovative approaches to study food patterns in functional gastrointestinal disorders. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 172–85. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10051> (in Russian)
  13. Pilipenko V.I., Isakov V.A., Vlasova A.V., Naydenova M.A., Morozov S.V. The role of dietary diversity in the formation of syndrome intestinal bacterial overgrowth. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (1): 54–63. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10006> (in Russian)
  14. Heiman M.L., Greenway F.L. A healthy gastrointestinal microbiome is dependent on dietary diversity. *Mol Metab.* 2016; 5: 317–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.02.005>

**Для корреспонденции**

Борханова Элина Газинуровна – аспирант кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России  
Адрес: 420012, Российская Федерация, г. Казань,  
ул. Бутлерова, д. 49  
Телефон: (843) 236-06-13  
E-mail: eborkhanova@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9308-3332>

Борханова Э.Г., Халфина Т.Н., Максудова А.Н.

## Стоит ли назначать малобелковую диету пожилому пациенту с хронической болезнью почек?

Should we prescribe low-protein diet for geriatric patient with chronic kidney disease?

Borkhanova E.G., Khalфина T.N., Maksudova A.N.

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

Kazan State Medical University, 420012, Kazan, Russian Federation

*В отношении пациентов старше 70 лет отсутствуют четкие рекомендации по питанию, в то время как среди этой категории пациентов распространены 3–5-я стадии хронической болезни почек (ХБП) и белково-энергетическая недостаточность (БЭН). Известно, что пищевой статус является одним из значимых факторов, влияющих на прогноз пациентов, получающих заместительную почечную терапию.*

**Цель исследования** – анализ механизмов развития БЭН, методов оценки пищевого статуса и эффективности диет с различным содержанием белка у пациентов с ХБП на основе данных литературы.

**Материал и методы.** Материалом исследования послужили источники, представленные в отечественных (eLIBRARY, Google Scholar) и международной (PubMed) базах данных, а также клинические рекомендации по ведению гериатрических пациентов с ХБП, рекомендации по питанию у пациентов с анорексией и другими состояниями.

**Результаты.** Проанализированы исследования, посвященные механизмам БЭН. Одной из ведущих причин данного состояния является анорексия, в патогенезе которой участвуют уремические токсины, воспаление и гормональные нарушения (в патогенезе могут быть задействованы такие гормоны, как гастрин, холецистокинин, лептин, инсулин, тестостерон и др.). В ряде исследований показано, что ограничение белка до 0,6 г/кг в сутки может существенно снизить риски уремической диспепсии у пациентов, замедлить прогрессирование ХБП. В то же время приводятся данные по неэффективности малобелковой диеты у пациентов с ХБП и сахарным диабетом и существенным риском мальнутриции. Среди

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Для цитирования:** Борханова Э.Г., Халфина Т.Н., Максудова А.Н. Стоит ли назначать малобелковую диету пожилому пациенту с хронической болезнью почек? // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 21–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-21-30>

**Статья поступила в редакцию** 12.10.2021. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The study was not sponsored.

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

**For citation:** Borkhanova E.G., Khalфина T.N., Maksudova A.N. Should we prescribe low-protein diet for geriatric patient with chronic kidney disease? Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 21–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-21-30> (in Russian)

**Received** 12.10.2021. **Accepted** 14.03.2022.

методов оценки пищевого статуса можно выделить субъективную глобальную оценку, краткую шкалу оценки питания и гериатрический нутритивный индекс риска.

**Заключение.** Данные об эффективности малобелковой диеты у пациентов пожилого возраста с ХБП 3Б–5-й стадии противоречивы. БЭН при ХБП распространена и во многом определяет выживаемость. Оптимизация рациона питания для пожилых пациентов с додиализными стадиями ХБП до сих пор остается актуальной проблемой.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек; пожилые; рацион питания; малобелковая диета; старческая астения; белково-энергетическая недостаточность

*There are no clear dietary recommendations for patients over 70 years of age, while stages 3–5 of chronic kidney disease (CKD) and protein-energy wasting (PEW) is common among this category of patients. Nutritional status is known to be one of the significant factors influencing the prognosis of patients receiving renal replacement therapy.*

*The aim of the research was the analysis of the mechanisms of PEW, methods for assessing the nutritional status and effectiveness of diets with different protein content in patients with CKD based on literature data.*

*Material and methods.* The research material was the scientific literature presented in the domestic and international (eLIBRARY, PubMed, Google Scholar) databases, as well as clinical recommendations for the management of geriatric patients with CKD, dietary recommendations for patients with anorexia and other conditions.

*Results.* The studies devoted to the mechanisms of PEW were analyzed. One of the leading causes of this condition is anorexia, in the pathogenesis of which uremic toxins, inflammation and hormonal disorders are involved (hormones such as gastrin, cholecystokinin, leptin, insulin, testosterone and others may be involved in the pathogenesis). A number of studies have shown that limiting protein to 0.6 g/kg day could significantly reduce uremic dyspepsia risk and slow CKD progression. At the same time, several researchers gave data on the ineffectiveness of a low-protein diet in patients with CKD and diabetes mellitus and a significant risk of malnutrition. Subjective global assessment, the mini nutrition assessment and the geriatric nutritional risk index can be distinguished among the methods of assessing nutritional status.

*Conclusion.* Research data on the effectiveness of a low-protein diet in elderly patients with stage 3B–5 CKD are contradictory. PEW in CKD is common and largely determines survival; the mechanism of PEW is complex. The study of the optimal nutritional diet for elderly patients with predialysis stages of CKD still remains an urgent problem.

**Keywords:** chronic kidney disease; elderly; nutrition; low-protein diet; senile asthenia; protein-energy wasting

Старение населения уже сейчас представляет значимую проблему здравоохранения, а в дальнейшем может стать существенным фактором, влияющим на оказание медицинской помощи. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, с 2000 по 2050 г. доля населения в возрасте 60 лет и старше может увеличиться почти в 2 раза. В 2015 г. численность людей пожилого и старческого возраста составила 900 млн; к 2030 г., согласно прогнозам, их число может вырасти до 1400 млн, к 2050 г. – 2100 млн, а к 2100 г. – 3200 млн [1]. Те же тенденции наблюдаются среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) – почти половина лиц старше 70 лет имеют критерии 3–5-й стадии ХБП, хотя прогрессирование до терминальной хронической почечной недостаточности наблюдается в сравнительно небольшом количестве случаев [2–5].

Согласно исследованиям, пищевой статус – один из главных факторов, влияющих на выживаемость и степень реабилитации пациентов, получающих заместительную почечную терапию [6]. При этом пищевой статус во многом характеризуется наличием белково-

энергетической недостаточности (БЭН). У пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3Б стадии и выше часто развивается БЭН, которая широко распространена среди пожилых пациентов с додиализными стадиями ХБП и связана с высокой летальностью данной категории больных [7].

#### **Механизмы белково-энергетической недостаточности при хронической болезни почек**

Международное общество почечного питания и метаболизма (International Society of Renal Nutrition and Metabolism, ISRNM) определяет БЭН как состояние, для которого характерно снижение запасов белка и источников энергии в организме (т.е. белка и жира, а также других макро- и микронутриентов), и рекомендует дифференцировать БЭН от белково-энергетической мальнутриции, для которой характерен простой недостаток поступления белка с пищей и которая может быть скорректирована диетой [8].

Опубликованный в 2018 г. метаанализ обсервационных исследований показал, что распространенность

БЭН высока не только среди пациентов на гемодиализе (от 28 до 54%), но и на додиализных стадиях ХБП – от 11 до 54% на 3–5-й стадиях [9].

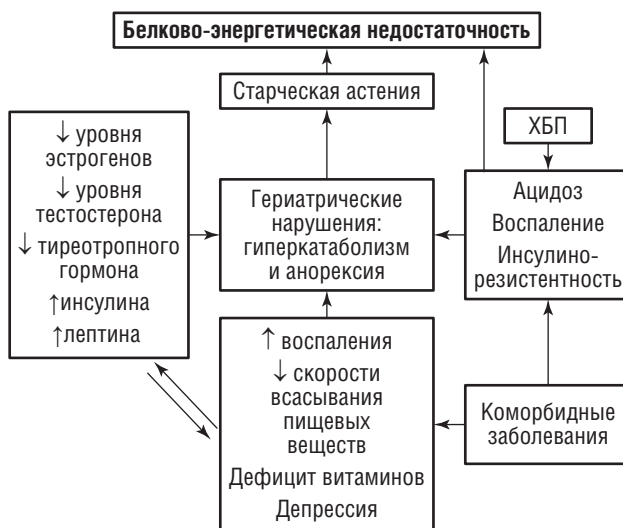
Патофизиологический механизм БЭН сложен (см. рисунок). Ведущей и хорошо известной причиной БЭН считают анорексию, которую, в свою очередь, связывают с высоким уровнем уремических токсинов, воспалительных цитокинов и изменением вкуса (что часто связано с приемом медикаментов) [10]. Было доказано, что у пациентов с ХБП анорексию вызывает гормональный дисбаланс: повышение уровней лептина и инсулина подавляет аппетит и усиливает потерю энергии, повышение уровня пептида YY и других гормонов пищеварительной системы, выделяющихся во время приема пищи, значительно выше у пациентов с ХБП и коррелирует с тяжестью симптомов [11, 12]. Было показано, что высокие уровни гастрин, холецистокинина, а также желудочного ингибиторного полипептида нарушают моторную функцию желудка при ХБП и индуцируют гастропарез с развитием диспепсии: быстрого чувства насыщения, тошноты и в последующем гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [13, 14]. Множество исследований посвящено влиянию грелина на анорексию, однако данные крайне противоречивы [15, 16].

В развитии БЭН немаловажную роль играет и обратный процесс: резистентность к гормонам, прежде всего инсулинорезистентность, которая приводит к повышенному, прежде всего мышечному, катаболизму. Инсулинорезистентность можно выявить у пациентов с начальными стадиями ХБП и практически у всех пациентов с поздними стадиями заболевания. Инсулинорезистентность возникает в результате нарушения поглощения, метаболизма или хранения глюкозы в тканях-мишенях (мышцах, печени и жировой ткани) из-за изменений в эффектах инсулина на рецепторном или пострецепторном уровне. Этиология невосприимчивости тканей к инсулину при ХБП носит многофакторный характер и зависит как от классических факторов, таких как снижение физической активности и избыток углеводов, так и от факторов риска, характерных для ХБП, включая воспаление, анемию, окислительный стресс, нарушения адипокинов, дефицит витамина D, изменения микробиоты, метаболический ацидоз [17].

Определенное значение в развитии БЭН и особенно уменьшении мышечной массы имеет снижение уровня тестостерона, который в норме уменьшается с возрастом, а кроме того его снижение наблюдается и при сахарном диабете (СД), артериальной гипертензии, при ХБП у мужчин и женщин [18].

Наблюдаемый при ХБП низкий уровень тиреоидных гормонов может развиваться в ответ на БЭН: показана зависимость между уровнем тиреоидных гормонов, маркеров воспаления, ацидозом и БЭН [19].

Одно из наиболее ранних и частых проявлений ХБП, прогрессирующее по мере снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), – метаболический ацидоз, патогенетически связанный с низким уровнем бикарбо-



Патогенез белково-энергетической недостаточности у гериатрических пациентов с хронической болезнью почек (ХБП)

*Pathogenesis of protein-energy malnutrition in geriatric patients with chronic kidney disease*

ната и повышением уровня  $H^+$  из-за снижения экскреции аммиака. Метаболический ацидоз индуцирует повышенную выработку глюкокортикоидов надпочечниками, что, в свою очередь, индуцирует резистентность к инсулину/инсулиноподобному фактору роста-1 в скелетных мышцах, усиливает катаболизм белков и аминокислот, подавляет синтез белка [19]. Известно, что коррекция метаболического ацидоза на диализе приводит к нормализации уровня гормонов.

Важным проявлением ХБП является системное и тканевое воспаление, уровень воспаления при ХБП ассоциирован с заболеваемостью и смертностью. Воспаление, повышая катаболизм мышечных белков и подавляя их анаболизм, приводит суммарно к потере мышечной массы при ХБП, особенно терминальной стадии почечной недостаточности, хроническое воспаление потенцирует анорексию, снижает потребление белков, ведет к гипопроteinемии [20]. Было показано, что уровень маркеров воспаления и цитокинов имеет обратную корреляцию с СКФ и концентрацией цистатина С [21]. Воспаление у пациентов с ХБП поддерживают особые ограничения в питании, диета при ХБП требует значительного уменьшения потребления фруктов, овощей и продуктов с высоким содержанием клетчатки, богатых калием и оксалатами, которые обычно содержат большую часть неперевариваемых сложных углеводов и являются основным источником питательных веществ для кишечной микробиоты; соблюдение диеты позволяет избежать электролитных нарушений, но влияет на состав и/или метаболизм кишечной флоры [22–24]. Субклинические инфекции, перегрузка объемом, окислительный стресс также связывают с развитием воспаления; все большее внимание привлекает связь воспаления с изменениями микробиоты кишечника, имеются данные,

что даже на ранних стадиях ХБП происходит изменение профиля микробиома кишечника, что, в свою очередь, играет важную роль в генезе воспаления [25, 26]. Изменения микробиоты связывают также с тяжестью уремии – уровнем мочевины и мочевой кислоты, применением медикаментов, назначаемых при ХБП, прежде всего фосфатсвязывающих препаратов (ацетат кальция, карбонат кальция, гидроксид алюминия и анионообменные смолы), и антибиотиков. Все вместе вышеуказанные факторы изменяют как состав, так и функцию микробной флоры кишечника у пациентов с прогрессирующей почечной недостаточностью [27].

### **Белково-энергетическая недостаточность и старческая астения**

Старческая астения – это гериатрический синдром, который охватывает несколько областей функционирования человека. Развитию этого синдрома способствует целый ряд проблем, важным определяющим фактором которых является нерациональное питание. Старческая астения повышает риск госпитализации более чем в 1,5 раза, смерти – примерно в 2 раза, падений и переломов – в 1,2–2,8 раза; крайне негативно сказывается на функциональной активности [28]. ХБП является независимым фактором риска развития функциональных нарушений, а старческая астения и снижение функционального статуса связаны с неблагоприятными исходами, включая увеличение смертности и частоты госпитализаций [29].

Данные последних исследований показывают, что люди пожилого и старческого возраста нуждаются в потреблении большего количества белка, чем люди более молодого возраста, для поддержания функционального статуса, ускорения выздоровления. В пожилом возрасте развивается дисбаланс между анаболическими и катаболическими процессами, что в конечном итоге приводит к разрушению мышечного белка, потере миоцитов. Данные изменения являются результатом гормональных изменений (например, снижение уровня гормона роста, эстрогенов и тестостерона), потери  $\alpha$ -моторных нейронов, мышечной митохондриальной дисфункции, изменения аутофагии, ускоренного мионуклеарного апоптоза и увеличения продукции провоспалительных цитокинов. Более того, в случае наличия воспалительных и катаболических состояний, обусловленных хроническими и острыми заболеваниями, возникающими при старении, пожилые пациенты могут нуждаться в большем количестве белка [30].

Многие исследователи анализировали влияние особенностей питания, приема витаминов, антиоксидантов, полиненасыщенных жирных кислот семейства  $\omega$ -3 и других биологически активных веществ на профилактику и лечение старческой астении. Из компонентов пищи наиболее широко изучена связь белков и незаменимых аминокислот с риском старческой астении и, в частности, саркопении. С возрастом у людей повышается потребность в белке, необходимом для поддержания мышечной массы и улучшения ее функционирования

[31, 32]. По данным исследований, минимальное количество белка в сутки для возрастного пациента составляет 0,8–1 г/кг, но рекомендуемое количество белка несколько больше – 1,0–1,5 г/кг. Важно учитывать, что в случае снижения СКФ до 30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> необходимо ограничить потребление белка, но при этом он должен быть полноценным, половину потребляемого белка должны составлять источники животного происхождения – это молочные продукты, яичный белок, мясо и рыба, а также продукты, богатые лейцином, например соевые бобы, сывороточный белок, горох, чечевица [22, 28].

У пожилых пациентов нередко развивается мальнутриция, это требует изменений в рационе. Для повышения энергетической ценности и коррекции массы тела могут использоваться жидкие специализированные продукты, или сиппинг, представляющие собой сбалансированные продукты для пациентов с метаболическими нарушениями, повышенными потребностями в энергии и белке. Рекомендуется, чтобы количество потребляемых калорий в сутки было не меньше 3000 [33, 34].

В систематическом обзоре (табл. 1) рассматривали взаимосвязь определенных макроэлементов и старческой астении. Так, 3 исследования показали, что более высокое потребление белка связано с меньшим риском старческой астении, в то время как другие 2 исследования не выявили корреляций между количеством потребляемого белка и усугублением старческой астении [29]. В одном исследовании с участием пожилого населения из Франции, проживающего вне дома престарелых, было выявлено, что потребление белка 1 г/кг связано с более низкой распространенностью старческой астении [35]. В японском многоцентровом исследовании, которое изучало связь между потреблением белка (аминокислот) и старческой астенией, показано, что более высокое потребление белка коррелировало с более низкой распространенностью старческой астении среди пожилых женщин, независимо от источника белка (источники животного происхождения: рыба и моллюски, мясо, яйца и молочные продукты; источники растительного происхождения: злаки, бобовые, картофель, кондитерские изделия, фрукты и овощи) и независимо от вида аминокислот (лейцин, изолейцин, валин, метионин, цистеин, аминокислоты с разветвленной цепью, серосодержащие и незаменимые аминокислоты). Авторы пришли к выводу, что ни источники белка, ни тип аминокислот не играли значительной роли в профилактике старческой астении [36]. В немецком исследовании, изучавшем связь между количеством и распределением потребления белка в течение дня (утром, днем, вечером) и старческой астенией у пожилых людей, проживающих вне дома престарелых, было выявлено, что количество потребленного белка не было связано со старческой астенией – важным оказалось распределение потребления белка в течение дня. В частности, пациенты со старческой астенией показали более неравномерное распределение потребления белка в течение дня с его преимущественным потреблением



**Таблица 1.** Эффекты малобелковой диеты и диеты с нормальным содержанием белка у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек 3Б–5-й стадии**Table 1.** Effects of a low protein diet and a normal protein diet in geriatric patients with stage 3B–5 chronic kidney disease

Диета / Diet	Эффекты / Effects	Исследование / Research
Диета с нормальным содержанием белка (1 г на 1 кг массы тела)	Соблюдение диеты с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела было ассоциировано с более низкой распространенностью старческой астении	[35]
Диета с нормальным содержанием белка	Более высокое потребление коррелировало с более низкой распространенностью старческой астении	[36]
Низкобелковая диета (0,3 г белка на 1 кг массы тела) с добавлением кетоаналогов аминокислот и витаминов	Позволила задержать начало диализа примерно на 11 мес по сравнению с контрольной группой, у которой белок в диете не был ограничен. Пациенты в обеих группах имели аналогичные показатели смертности и пищевого статуса	[47]
МБД с содержанием белка 0,6 г на 1 кг массы тела	Диета и консультирование по вопросам питания помогло отсрочить начало диализа на 6 мес, без различий в смертности по сравнению с контрольной группой, не получающей МБД	[44]
Тяжелая ХБП (СКФ <30 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> ): предельное ограничение потребления белка до 0,8 г/кг. Умеренная ХБП (30 < СКФ <60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> ): потребление белка >0,8 г/кг безопасно, но необходим контроль СКФ 2 раза в год. Умеренная ХБП (СКФ >60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> ): увеличение потребления белка в соответствии с потребностью пациента		Рекомендации группы PROT-AGE для пожилых пациентов с ХБП [43]

Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Here and in tables 2: abbreviations are given in the text.

в дневное время и низким потреблением в утреннее время по сравнению с пациентами с преастенией и без старческой астении [37]. Таким образом, в многочисленных исследованиях оценивали потребление белка и риски старческой астении, однако данный подход несколько однобок: он упускает из виду взаимодействие между продуктами и пищевыми веществами в рационе, а также вероятное сложное, кумулятивное, синергетическое и антагонистическое влияние различных пищевых веществ/продуктов на мышечную ткань пациента старше 60 лет.

В исследовании, в котором изучали связь между диетическими переменными и функциональным статусом, J.M. Shikany и соавт. обнаружили, что более высокое потребление клетчатки и углеводов значительно уменьшало риск преастении или астении, а более высокое потребление жиров значительно увеличивало риск астении [38].

### Питание пациентов на додиализных стадиях хронической болезни почек

Международное общество почечного питания и метаболизма (ISRNM) в 2013 г. разработало новые диетические рекомендации для пациентов с ХБП, включая пациентов на додиализных стадиях ХБП, а также получающих перитонеальный или гемодиализ. Было рекомендовано потребление от 30 до 35 ккал на 1 кг в сутки, так как пациенты с ХБП подвержены риску БЭН. Для пациентов с ХБП, еще не получающих диализ, было рекомендовано потребление белка от 0,6 до 0,8 г на 1 кг массы тела в сутки для пациентов в удовлетворительном состоянии и 1,0 г на 1 кг массы тела для пациентов с острыми заболеваниями или травмой. При старте гемодиализной терапии рекомендована диета с высоким содержанием белка для предупреждения развития БЭН. Эксперты в настоящее время рекомендуют более 1,2 г

на 1 кг массы тела в сутки для компенсации спонтанного снижения потребления белка и вызванного диализом катаболизма [39].

Высокобелковые диеты показали свою эффективность и у пожилых пациентов с ожирением и метаболическим синдромом: соблюдение высокобелковой диеты у пациентов старше 55 лет не приводило к снижению почечной функции и/или повышению альбуминурии [40].

Для поддержания и восстановления мышечной массы и функционального статуса у людей пожилого и старческого возраста международная исследовательская группа PROT-AGE Study Group рекомендует среднесуточное потребление белка в диапазоне от 1,0 до 1,2 г на 1 кг массы тела. Для большинства пожилых людей с острыми или хроническими заболеваниями потребность в белке становится еще выше и составляет 1,2–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки. Согласно российским клиническим рекомендациям, пациентам со старческой астенией также рекомендовано увеличение потребления белка до 1,0–1,5 г на 1 кг массы тела в сутки [27]. Исключением являются пожилые люди с выраженным снижением функции почек (с расчетной СКФ <30 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>), но не находящиеся на диализе; этим пациентам может потребоваться ограничение потребления белка до 0,8 г/кг [7]. При наличии у пациента пожилого возраста ХБП стадии 3Б и выше сохранение нормального пищевого статуса выступает более приоритетным, чем диетические ограничения, рекомендуемые при ХБП [24].

### Применение малобелковой диеты у пациентов пожилого и старческого возраста с хронической болезнью почек

Положительный эффект малобелковой диеты (МБД) был показан в многоцентровых исследованиях, таких как Modification of Diet in Renal Disease (MDRD): ограни-

чение белка до 0,6 г на 1 кг массы тела в сутки способствовало снижению накопления токсических продуктов, а также уменьшало риск уремии диспепсии [6]. Пациентам с ХБП рекомендовано ограничение белка – 0,6–0,8 г белка на 1 кг массы тела в сутки, хотя доказательства эффективности малобелковой диеты для пациентов старше 75 лет мало [41].

L. Robertson и соавт. провели систематический обзор исследований эффективности малобелковой диеты у пациентов с диабетической нефропатией [42]. В 7 исследованиях малобелковая диета незначительно замедляла прогрессирование диабетической нефропатии. Обзор 4 исследований среди пациентов с СД 2 типа также показал снижение скорости прогрессирования ХБП, но снижение было незначительным [42].

Другие исследователи утверждают, что малобелковые диеты могут не подходить для всех людей с СД 2 типа. В наблюдении D. Коуа и соавт. пациенты с диабетической нефропатией (88 человек, средний возраст – 57±8 лет) были разделены на 2 группы: находящиеся на диете с низким содержанием белка (0,8 г на 1 кг массы тела в сутки) и на диете с более высоким содержанием белка (1,2 г на 1 кг массы тела в сутки) на протяжении 5 лет [43]. Результаты показали, что МБД не замедлила скорость прогрессирования нефропатии; исследователи отметили, что пациентам было чрезвычайно трудно соблюдать МБД и риск мальнутриции был выше, чем возможный эффект от применения МБД. Авторы утверждают, что эффект МБД для уменьшения прогрессирования диабетической ХБП слишком мал, а ее риск для пожилого пациента перевешивает возможную пользу [43].

У пациентов до 70 лет с недиабетической ХБП стадии 3 и 4 были найдены доказательства того, что МБД (0,6 г/кг) может замедлить прогрессирование ХБП и предотвратить снижение СКФ примерно на 1 мл/мин в год на 1,73 м<sup>2</sup> по сравнению с диетой без ограничения белка и была ассоциирована с 30% отсрочкой потребности в диализе [44, 45]. Однако есть опасения по поводу безопасности МБД, особенно когда пациенты не могут адекватно контролировать рацион питания. При назначении МБД пациентам необходимы регулярные консультации врача-диетолога для ранней диагностики симптомов БЭН и подробного разъяснения принципов рациона, который обеспечивает рекомендуемую суточную калорийность не менее 30 ккал/кг, что резко снижает риск осложнений МБД [46]. В качестве меры предосторожности истощенные пациенты и пациенты в условиях стресса (например, при госпитализации или в пред-/послеоперационном периоде) не должны следовать МБД.

Итальянское рандомизированное контролируемое исследование показало, что диета с очень низким содержанием белка (0,3 г на 1 кг массы тела в сутки) с добавлением кетоаналогов аминокислот и витаминов у пожилых пациентов с додиализными стадиями ХБП позволила задержать начало диализа примерно на 11 мес по сравнению с контрольной группой паци-

ентов, у которых белок в диете не был ограничен. У пациентов, которым была назначена диета с очень низким содержанием белка, были аналогичные показатели смертности и пищевого статуса. Важно учесть, что у включенных в данное исследование пациентов при исходном обследовании не было симптомов БЭН, они регулярно получали диетологическое консультирование и поддерживали суточную калорийность на уровне 35 ккал/кг [47].

Систематический обзор 2018 г. по МБД у взрослых пациентов с ХБП, но без СД показал, что диеты с очень низким содержанием белка, вероятно, сокращают число людей с ХБП 4-й или 5-й стадий, прогрессирующей до терминальной стадии ХБП [48]. В то же время диеты с низким содержанием белка могут мало повлиять на количество людей, прогрессирующих до терминальной стадии ХБП. Диеты с низким или очень низким содержанием белка не влияют на смертность, однако данные об этом ограничены. Нет данных о том, влияют ли на качество жизни трудности с соблюдением ограничения в рационе белка. Необходимы исследования, оценивающие неблагоприятные последствия и влияние на качество жизни диетического ограничения белка, прежде чем эти диетические подходы могут быть рекомендованы для широкого использования [48]. Нельзя не отметить, что были продемонстрированы молекулярные механизмы эффективности диеты именно с очень низким содержанием белка [49].

В ретроспективном голландском исследовании пожилых пациентов (средний возраст – 65 лет) с неосложненной прогрессирующей ХБП диета с содержанием белка 0,6 г на 1 кг массы тела с консультированием по вопросам питания помогла отсрочить начало диализа на 6 мес, без различий в смертности по сравнению с контрольной группой, не получающей МБД (табл. 1) [44]. Тем не менее некоторые эксперты по-прежнему обеспокоены перспективами выживания пожилых пациентов с ХБП и саркопенией и рекомендуют потребление белка из расчета 0,8 г на 1 кг массы тела в сутки для поддержания тощей массы и увеличения выживаемости [29].

Более того, в другом исследовании MEASUR-UP было показано, что использование в течение 6 мес высокобелковой диеты (1,2 г на 1 кг массы тела в сутки) у пожилых пациентов с ХБП стадии 1–3А не вызвало ухудшений почечных показателей [40].

#### **Методы оценки пищевого статуса у пациентов пожилого и старческого возраста на додиализных стадиях хронической болезни почек**

Для оценки пищевого статуса у пожилых пациентов с ХБП продвинутой стадии рекомендуют использовать признанную Европейской почечной ассоциацией – Европейской ассоциацией диализа и трансплантации (ERA–EDTA) **Субъективную глобальную оценку (СГО) (Subjective Global Assessment, SGA)** (табл. 2). Эта шкала достаточно простая и может использоваться на регуляр-

Таблица 2. Методы оценки пищевого статуса у пациентов пожилого и старческого возраста

Table 2. Methods for assessing nutritional status in elderly and senile patients

Метод / Method	Характеристика метода / Characteristics of the method	Интерпретация результатов / Interpretation of results
Субъективная глобальная оценка (СГО) <i>Subjective Global Assessment (SGA)</i>	Шкала валидизирована, рекомендована для оценки пищевого статуса у пациентов пожилого и старческого возраста с ХБП 3Б–5-й стадии экспертами Европейской почечной ассоциации – Европейской ассоциации диализа и трансплантации (ERA–EDTA). Она включает вопросы о потере массы тела за последние 6 мес, уменьшении аппетита, наличии симптомов нарушения желудочно-кишечного тракта, стрессорном факторе и оценку выраженности симптомов мальнутриции: потеря подкожного жира, мышечная слабость и другие признаки	Ответы на вопросы шкалы разделяются на группы. Если пациент набирает больше пунктов А, то нутритивная поддержка ему не требуется. Если пациент относится к группе В, то это нарушения пищевого статуса легкой или умеренной степени. Пациенты, относящиеся к группе С, имеют тяжелую белково-энергетическую недостаточность (БЭН). Также используется классификация по баллам: если пациент набирает 1–14 баллов, это нормальный пищевой статус (соответствует СГО А группе); 15–35 баллов – БЭН легкой или средней степени; 36–49 баллов соответствует тяжелой БЭН
Краткая шкала оценки питания <i>Mini Nutritional Assessment (MNA)</i>	Способна идентифицировать многофакторные причины риска мальнутриции у пожилых людей. Опросник включает 18 вопросов, сгруппированных в 4 рубрики: данные антропометрии, общий статус, пищевые привычки, самооценка состояния здоровья и питания	>23,5 балла – нормальный пищевой статус; 17–23,5 балла – риск недостаточности питания (мальнутриции); <17 баллов – недостаточность питания (мальнутриция)
Гериатрический нутритивный индекс риска <i>Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)</i>	Индекс, полученный из уровня сывороточного альбумина (Alb) и соотношения массы тела фактической к идеальной: $GNRI = (1,519) \times Alb (г/л) + [41,7 \times (\text{фактическая масса тела} / \text{идеальная масса тела})].$ Идеальную массу тела рассчитывают по формуле Лоренца: $\text{идеальная масса тела} = (\text{рост в сантиметрах} - 100) - (\text{рост в сантиметрах} - 150) / 2$	>100 баллов – хорошо питаются (нет риска недоедания) 97,5–100 баллов – низкий риск недоедания; 83,5–97,5 балла – умеренный риск недоедания; <83,5 балла – высокий риск недоедания

ной основе в рутинной практике, при этом СГО эффективно фиксирует изменения пищевого статуса и связана с клиническими исходами [7].

**Краткая шкала оценки питания**

Краткая шкала оценки питания (Mini Nutritional Assessment, MNA) является наиболее признанным средством скрининга и оценки питания пожилых людей и хорошим прогностическим инструментом для выявления нарушений питания в этой группе. Шкала широко используется и легко доступна более чем на 20 языках. Опубликовано более 200 исследований, в которых оценивали пищевой статус 35 000 пожилых людей в различных условиях, в том числе госпитализированных и амбулаторно обследованных. Было показано, что данная шкала обладает точностью 92% при сравнении с клинической оценкой двух врачей-диетологов и 98% по сравнению с комплексной оценкой питания, включающей биохимические тесты, антропометрические измерения и оценку питания [50, 51]. Многие исследования фокусировались на взаимосвязи MNA с биохимическими показателями пищевого статуса, в частности с уровнем альбумина, в некоторых исследованиях, но не во всех, показано наличие корреляции MNA с уровнем альбумина. Также было обнаружено, что абсолютное количество лимфоцитов не имеет никакой связи с MNA, но более низкие показатели шкалы MNA были связаны с нарушенной иммунной функцией. В контексте здорового пожилого населения MNA может предсказать риск недоедания до того, как произойдут существенные изменения в массе тела или уровне сывороточного альбумина.

Опросник состоит из 2 частей. Первая часть скрининга включает опрос по снижению аппетита, массы тела за последние 3 мес, индексу массы тела, психоневрологическим проблемам, мобильности пациента. Если по результатам скрининговой части пациент набирает более 12 баллов, пищевой статус считается нормальным. Если пациент набрал меньше 12 баллов, опрос продолжается дальше. Вторая часть скрининга учитывает такие параметры, как частота приемов пищи в день, количество порций белковой пищи, порций овощей и фруктов, способен ли пациент есть самостоятельно; на этом этапе оценивается обхват по середине плеча и окружность голени. По результатам скрининга оценивают пищевой статус пациента (в баллах): >23,5 – нормальный пищевой статус; 17–23,5 – риск недостаточности питания (мальнутриции); <17 – недостаточность питания (мальнутриция).

**Гериатрический нутритивный индекс риска**

Гериатрический нутритивный индекс риска (The Geriatric Nutritional Risk Index, GNRI) был разработан в 2005 г. специально для пожилых людей, чтобы выявлять и прогнозировать связанные с питанием осложнения. Достоверность и надежность GNRI хорошо изучены в большинстве стран [52, 53]. Для его расчета необходима концентрация сывороточного альбумина (Alb) и соотношение фактической к идеальной (рассчитанной по формуле Лоренца) массе тела (см. табл. 2). Также в исследованиях показано, что низкие значения GNRI ассоциируются с высокой летальностью пациентов, поступающих к диализу [54].

## Заключение

Таким образом, данные исследований противоречивы и до сих пор нет конкретных рекомендаций, можно ли назначать БД пациентам пожилого и старческого возраста с ХБП 3Б–5-й стадии. БЭН при ХБП распространена и во многом определяет выживаемость; механизм БЭН крайне сложен. Было показано, что МБД у пациентов с ХБП увеличивает почечную выживаемость, снижает симптомы уремии. В отличие от общей популяции, для пожилых пациентов характерно развитие старческой астении, связанные с ХБП ограничения в питании часто сочетаются с такими факто-

рами, как депрессия, полипрагмазия, стоматологические проблемы, социальная изоляция, вызывающими ограничения в потреблении пищи. В отношении оценки пищевого статуса у данной категории пациентов было проведено всего несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых отсутствовал консенсус в определении пищевого статуса и в критериях включения пациентов; не выполнялись исследования, посвященные влиянию нутритивной поддержки на смертность [7]. В силу этих причин проблема подбора оптимального рациона питания для пожилых пациентов на додиализных стадиях ХБП до сих пор актуальна.

## Сведения об авторах

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Казань, Российская Федерация):

*Борханова Элина Газинуровна (Elina G. Borkhanova)* – аспирант кафедры госпитальной терапии

E-mail: eborkhanova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9308-3332>

*Халфина Тамилла Ниловна (Tamila N. Khalfina)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры госпитальной терапии

E-mail: tamila\_khalfina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4537-5730>

*Максудова Аделя Наилевна (Adelya N. Maksudova)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии

E-mail: adelya.maksudova@kazangmu.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4237-4695>

## Литература

- 69-я Всемирной Ассамблеи Здравоохранения Всемирной организации здравоохранения. Многосекторальные действия по обеспечению здорового старения на основе подхода, охватывающего весь жизненный цикл: проект глобальной стратегии и плана действий по старению и здоровью. 22 апреля 2016 г. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/253277?locale-attribute=zh&show=full>
- Zelnick L.R., Weiss N.S., Kestenbaum B.R., Robinson-Cohen C., Heagerty P.J., Tuttle K. et al. Diabetes and CKD in the United States Population, 2009–2014 // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol. (CJASN)*. 2017. Vol. 12, N 12. P. 1984–1990. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03700417>
- Dagogo-Jack S. Screening, monitoring, prevention, and treatment strategies for chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes // *Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes*. Arlington, VA : American Diabetes Association, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2337/db20211-23>
- Ramspek C.L., Verberne W.R., van Buren M., Dekker F.W., Bos W.J.W., van Diepen M. Predicting mortality risk on dialysis and conservative care: development and internal validation of a prediction tool for older patients with advanced chronic kidney disease // *Clin. Kidney J.* 2020. Vol. 14, N 1. P. 189–196. DOI: <https://doi.org/10.1093/ckj/sfaa021>
- Al-Wahsh H., Tangri N., Quinn R., Liu P., Ferguson Ms T., Fiocco M. et al. Accounting for the competing risk of death to predict kidney failure in adults with stage 4 chronic kidney disease // *JAMA Netw. Open*. 2021. Vol. 4, N 5. Article ID e219225. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.9225>
- Милованов Ю.С., Александрова И.И., Милованова Л.Ю., Добросмыслов И.А. Нарушения питания при диализном лечении острой и хронической почечной недостаточности (практические рекомендации) // *Клиническая нефрология* 2012. № 2. С. 22–31.
- Farrington K., Covic A., Nistor I., Aucella F., Clyne N., De Vos L. et al.; ERBP Guideline Development Group. Clinical Practice Guideline on management of older patients with chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR<45 ml/min): a summary document from the European Renal Best Practice Group // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2017. Vol. 32, N 1. P. 9–16. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw411>
- Fouque D., Kalantar-Zadeh K., Kopple J., Cano N., Chauveau P., Cuppari L. et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease // *Kidney Int.* 2008. Vol. 73, N 4. P. 391–398. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5002585> Epub 2007 Dec 19. Erratum in: *Kidney Int.* 2008. Vol. 74, N 3. P. 393. [corrected to Treviño-Becerra A.]
- Carrero J.J., Thomas F., Nagy K., Arogundade F., Avesani C.M., Chan M. et al. Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism // *J. Ren. Nutr.* 2018. Vol. 28, N 6. P. 380–392. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2018.08.006>
- Zha Y., Qian Q. Protein nutrition and malnutrition in CKD and ESRD // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 3. P. 208. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030208>
- Oner-Iyidogan Y., Gurdol F., Kocak H., Oner P., Cetinalp-Demircan P., Caliskan Y. et al. Appetite-regulating hormones in chronic kidney disease patients // *J. Ren. Nutr.* 2011. Vol. 21, N 4. P. 316–321. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2010.07.005>
- Vahdat S. The complex effects of adipokines in the patients with kidney disease // *J. Res. Med. Sci.* 2018. Vol. 23. P. 60. DOI: [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_1115\\_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_1115_17)
- Strid H., Simrén M., Stotzer P.-O., Abrahamsson H., Björnsson E.S. Delay in gastric emptying in patients with chronic renal failure // *Scand. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 39, N 6. P. 516–520. DOI: <https://doi.org/10.1080/00365520410004505>
- Owyang C., Miller L.J., DiMaggio E.P., Brennan L.A., Go V.L. Gastrointestinal hormone profile in renal insufficiency // *Mayo Clin. Proc.* 1979. Vol. 54, N 12. P. 769–773.
- Schalla M.A., Stengel A. The role of ghrelin in anorexia nervosa // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 7. P. 2117. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19072117>
- Guillory B., Splenser A., Garcia J. The role of ghrelin in anorexia-cachexia syndromes // *Vitam. Horm.* 2013. Vol. 92. P. 61–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410473-0.00003-9>
- Spoto B., Pisano A., Zoccali C. Insulin resistance in chronic kidney disease: a systematic review // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2016. Vol. 311, N 6. P. F1087–F1108. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00340.2016>
- Reckelhoff J.F., Yanes L.L., Iliescu R., Fortepiani L.A., Granger J.P. Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2005. Vol. 289, N 5. P. F941–F948. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00034.2005>
- Carrero J.J., Stenvinkel P., Cuppari L., Ikizler T.A., Kalantar-Zadeh K., Kayser G. et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM) // *J. Ren. Nutr.* 2013. Vol. 23, N 2. P. 77–90. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001>
- Jankowska M., Cobo G., Lindholm B., Stenvinkel P. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu // *Contrib. Nephrol.* 2017. Vol. 191. P. 58–71. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479256>
- Gupta J., Mitra N., Kanetsky P.A., Devaney J., Wing M.R., Reilly M. et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012. Vol. 7, N 12. P. 1938–1946. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03500412>
- Kramer H. Diet and chronic kidney disease // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10, suppl. 4. P. S367–S379. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz011>
- Crestani T., Crajoinas R.O., Jensen L., Dima L.L., Burdoyron P., Hauet T. et al. A sodium oxalate-rich diet induces chronic kidney disease and cardiac dysfunction in rats // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 17. P. 9244. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22179244>
- Bargagli M., Tio M.C., Waikar S.S., Ferraro P.M. Dietary oxalate intake and kidney outcomes // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 9. P. 2673. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092673>



18. Reckelhoff J.F., Yanes L.L., Iliescu R., Fortepiani L.A., Granger J.P. Testosterone supplementation in aging men and women: possible impact on cardiovascular-renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005; 289 (5): F941–8. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00034.2005>
19. Carrero J.J., Stenvinkel P., Cuppari L., Ikizler T.A., Kalantar-Zadeh K., Kayser G., et al. Etiology of the protein-energy wasting syndrome in chronic kidney disease: a consensus statement from the International Society of Renal Nutrition and Metabolism (ISRNM). *J Ren Nutr.* 2013; 23 (2): 77–90. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jrn.2013.01.001>
20. Jankowska M., Cobo G., Lindholm B., Stenvinkel P. Inflammation and protein-energy wasting in the uremic milieu. *Contrib Nephrol.* 2017; 191: 58–71. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479256>
21. Gupta J., Mitra N., Kanetsky P.A., Devaney J., Wing M.R., Reilly M., et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012; 7 (12): 1938–46. DOI: <https://doi.org/10.2215/CJN.03500412>
22. Kramer H. Diet and chronic kidney disease. *Adv Nutr.* 2019; 10 (suppl 4): S367–79. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz011>
23. Crestani T., Crajoinas R.O., Jensen L., Dima L.L., Burdeyron P., Hauet T., et al. A sodium oxalate-rich diet induces chronic kidney disease and cardiac dysfunction in rats. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (17): 9244. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22179244>
24. Bargagli M., Tio M.C., Waikar S.S., Ferraro P.M. Dietary oxalate intake and kidney outcomes. *Nutrients.* 2020; 12 (9): 2673. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12092673>
25. Goncalves S., Pecoits-Filho R., Perreto S., Barberato S.H., Stingham A.E., Lima E.G., et al. Associations between renal function, volume status and endotoxaemia in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21 (10): 2788–94. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl273>
26. Ramezani A., Raj D.S. The gut microbiome, kidney disease, and targeted interventions. *J Am Soc Nephrol.* 2014; 25 (4): 657–70. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2013080905>
27. Vaziri N.D., Wong J., Pahl M., Piceno Y.M., Yuan J., DeSantis T.Z., et al. Chronic kidney disease alters intestinal microbial flora. *Kidney Int.* 2013; 83 (2): 308–15. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2012.345>
28. Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K., Frolova E.V., Naumov A.V., Vorob'yova N.M., et al. Clinical guidelines on frailty. *Rossiyskiy zhurnal geriatricheskoy meditsiny* [Russian Journal of Geriatric Medicine]. 2020; (1): 11–46. DOI: <https://doi.org/10.37586/2686-8636-1-2020-11-46> (in Russian)
29. Giordano M., Ciarambino T., Castellino P., Paolisso G. Light and shadows of dietary protein restriction in elderly with chronic kidney disease. *Nutrition.* 2013; 29 (9): 1090–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2013.01.023>
30. Lorenzo-López L., Maseda A., de Labra C., Regueiro-Folgueira L., Rodríguez-Villamil J.L., Millán-Calenti J.C. Nutritional determinants of frailty in older adults: a systematic review. *BMC Geriatr.* 2017; 17 (1): 108. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0496-2>
31. Gaffney-Stomberg E., Insogna K.L., Rodriguez N.R., Kerstetter J.E. Increasing dietary protein requirements in elderly people for optimal muscle and bone health. *J Am Geriatr Soc.* 2009; 57 (6): 1073–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2009.02285.x>
32. Gielen E., Beckwée D., Delaere A., De Breucker S., Vandewoude M., Bautmans I.; Sarcopenia Guidelines Development Group of the Belgian Society of Gerontology and Geriatrics (BSGG). Nutritional interventions to improve muscle mass, muscle strength, and physical performance in older people: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Nutr Rev.* 2021; 79 (2): 121–47. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa011>
33. Montiel-Rojas D., Nilsson A., Santoro A., Bazzocchi A., de Groot L.C.P.G.M., Feskens E.J.M., et al. Fighting sarcopenia in ageing European adults: the importance of the amount and source of dietary proteins. *Nutrients.* 2020; 12 (12): 3601. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12123601>
34. Bonnefoy M., Gilbert T., Bruyère O., Paillaud E., Raynaud-Simon A., Guérin O., et al. Quels bénéfices attendre de la supplémentation en protéines pour limiter la perte de masse et de fonction musculaire chez le sujet âgé fragile? [Protein supplementation to prevent loss in muscle mass and strength in frail older patients: a review]. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2019; 17 (2): 137–43. DOI: <https://doi.org/10.1684/pnv.2019.0804> (in French)
35. Rahi B., Colombet Z., Gonzalez-Colaco Harmand M., Dartigues J.F., Boirie Y., Letenneur L., et al. Higher protein but not energy intake is associated with a lower prevalence of frailty among community-dwelling older adults in the French three-city cohort. *J Am Med Dir Assoc (JAMDA).* 2016; 17 (7): 672.e7–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.05.005>
36. Kobayashi S., Suga H., Sasaki S.; Three-Generation Study of Women on Diets and Health Study Group. Diet with a combination of high protein and high total antioxidant capacity is strongly associated with low prevalence of frailty among old Japanese women: a multicenter cross-sectional study. *Nutr J.* 2017; 16 (1): 29. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0250-9>
37. Bollwein J., Diekmann R., Kaiser M.J., Bauer J.M., Uter W., Sieber C.C., et al. Distribution but not amount of protein intake is associated with frailty: a cross-sectional investigation in the region of Nürnberg. *Nutr J.* 2013; 12: 109. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-109>
38. Shikany J.M., Barrett-Connor E., Ensrud K.E., Cawthon P.M., Lewis C.E., Dam T.T., et al. Macronutrients, diet quality, and frailty in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014; 69 (6): 695–701. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glt196>
39. Hanna R.M., Ghobry L., Wassef O., Rhee C.M., Kalantar-Zadeh K. A practical approach to nutrition, protein-energy wasting, sarcopenia, and cachexia in patients with chronic kidney disease. *Blood Purif.* 2020; 49 (1–2): 202–11. DOI: <https://doi.org/10.1159/000504240>
40. Porter Starr K.N., McDonald S.R., Jarman A., Orenduff M., Sloane R., Pieper C.F., et al. Markers of renal function in older adults completing a higher protein obesity intervention and one year later: findings from the MEASUR-UP trial. *J Nutr Gerontol Geriatr.* 2018; 37 (2): 117–29. DOI: <https://doi.org/10.1080/21551197.2018.1478696>
41. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013; 3 (1): 1–150. DOI: <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.48>
42. Robertson L., Waugh N., Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; 4: CD002181. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002181.pub2>
43. Koya D., Haneda M., Inomata S., Suzuki Y., Suzuki D., Makino H., et al. Long-term effect of modification of dietary protein intake on the progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *Diabetologia.* 2009; 52 (10): 2037–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1467-8>
44. Cupisti A., Gallieni M., Avesani C.M., D'Alessandro C., Carrero J.J., Piccoli G.B. Medical nutritional therapy for patients with chronic kidney disease not on dialysis: the low protein diet as a medication. *J Clin Med.* 2020; 9 (11): E3644. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9113644>
45. Ko G.-J., Kalantar-Zadeh K. How important is dietary management in chronic kidney disease progression? A role for low protein diets. *Korean J Intern Med.* 2021; 36 (4): 795–806. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2021.197>
46. Bauer J.M., Biolo G., Cederholm T., Cesari M., Cruz-Jentoft A.J., Morley J.E., et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROTAGE study group. *J Am Med Dir Assoc (JAMDA).* 2013; 14 (8): 542–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021>
47. Brunori G., Viola B.F., Parrinello G., De Biase V., Como G., Franco V., et al. Efficacy and safety of a very-low protein diet when postponing dialysis in the elderly: A prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2007; 49 (5): 569–80. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2007.02.278>
48. Hahn D., Hodson E.M., Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020; 10 (10): CD001892. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001892.pub5>
49. Kitada M., Ogura Y., Monno I., Koya D. A low-protein diet for diabetic kidney disease: its effect and molecular mechanism, an approach from animal studies. *Nutrients.* 2018; 10 (5): 544. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10050544>
50. Guigoz Y., Vellas B. Nutritional assessment in older adults: MNA® 25 years of a screening tool and a reference standard for care and research; what next? *J Nutr Health Aging.* 2021; 25 (4): 528–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-021-1601-y>
51. Cereda E., Pedrollo C., Klersy C., Bonardi C., Quarleri L., Cappello S., et al. Nutritional status in older persons according to healthcare setting: a systematic review and meta-analysis of prevalence data using MNA®. *Clin Nutr.* 2016; 35 (6): 1282–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.03.008>
52. Sanayei M., Vaghef-Mehrabany E., Vaghef-Mehrabany L. Chapter 46 – Geriatric nutritional risk index: applications and limitations. Eds by Martin C.R., Preedy V.R., Rajendram R. *Factors Affecting Neurological Aging.* Academic Press, 2021: 535–44. ISBN 9780128179901. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817990-1.00046-9>
53. Nakagawa N., Maruyama K., Hasebe N. Utility of geriatric nutritional risk index in patients with chronic kidney disease: a mini-review. *Nutrients.* 2021; 13 (11): 3688. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13113688>
54. Tanaka A., Inaguma D., Shinjo H., Murata M., Takeda A. Relationship between mortality and Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI) at the time of dialysis initiation: a prospective multicenter cohort study. *Ren Replace Ther.* 2017; 3: 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s41100-017-0108-9>

**Для корреспонденции**

Морозов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
 Адрес: 115446, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21  
 Телефон: (499) 613-10-91  
 E-mail: morosoffsv@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-6816-3058>

Сасунова А.Н., Морозов С.В., Соболев Р.В., Исаков В.А., Кочеткова А.А., Воробьева И.С.

## Оценка эффективности использования специализированного пищевого продукта в составе диетотерапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом

Efficacy of newly developed food for special dietary use in the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis

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

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

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

*Несмотря на ведущую роль диетотерапии в лечении неалкогольной жировой болезни и, в частности, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), отмечаемую как в отечественных, так и в зарубежных клинических рекомендациях, специализированные пищевые продукты (СПП) для лечения этих больных до настоящего времени не разработаны.*

**Цель** – оценить эффективность и безопасность включения СПП в диетотерапию пациентов с НАСГ.

**Материал и методы.** Разработан новый СПП для лечения больных НАСГ, который содержал (% от норм физиологических потребностей): белок – 8%; жир – 7% (включая полиненасыщенные жирные кислоты  $\omega$ -3 – 40%); растворимые пищевые волокна – 180%; фосфолипиды – 25%;  $\alpha$ -липоевую кислоту – 33%; бетаин – 10%; 12 минеральных веществ – 13–44%; 13 витаминов – 24–140%. В исследование (NCT04308980, одобрено Локальным этическим комитетом) включены 20 пациентов с НАСГ, рандомизированных в следующие группы: те, кто получал только изокалорийную диету (ИКД на основе определения энерго-

**Финансирование.** Научно-исследовательская работа проведена за счет средств государственного задания на проведение фундаментальных научных исследований (тема НИР № 0529-2019-0055).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Для цитирования:** Сасунова А.Н., Морозов С.В., Соболев Р.В., Исаков В.А., Кочеткова А.А., Воробьева И.С. Оценка эффективности использования специализированного пищевого продукта в составе диетотерапии пациентов с неалкогольным стеатогепатитом // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 31–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-31-42>

**Статья поступила в редакцию** 10.08.2021. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** This study had financial support by the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation (research project No. 0529-2019-0055).

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

**For citation:** Sasunova A.N., Morozov S.V., Sobolev R.V., Isakov V.A., Kochetkova A.A., Vorobyeva I.S. Efficacy of newly developed food for special dietary use in the diet of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 31–42. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-31-42> (in Russian)

**Received** 10.08.2021. **Accepted** 14.03.2022.

трат покоя методом непрямой калориметрии) – группа ИКД (n=8); или ИКД в сочетании с СПП (2 порции в день, 14 дней) (группа ИКД + СПП, n=12). Оценивали клинические и лабораторные данные, биохимические параметры крови и состав тела (биоимпедансным методом) до лечения и на 15-й день исследования.

**Результаты.** Исходная оценка не выявила различий в группах по возрасту, полу и индексу массы тела (ИМТ). Переносимость СПП была хорошей. В отличие от группы ИКД в группе ИКД + СПП наблюдалось большее снижение массы тела. Если ИМТ у пациентов группы ИКД + СПП статистически значимо снизился с  $38,7 \pm 5,4$  до  $36,7 \pm 5,1$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,003$ , то в группе ИКД он только имел тенденцию к снижению с  $38,9 \pm 7,2$  до  $37,9 \pm 7,3$  кг/м<sup>2</sup>,  $p=0,08$ . Эти результаты были обусловлены преимущественно уменьшением количества жировой массы (с  $50,2 \pm 10,7$  до  $48,5 \pm 10,8$  кг,  $p=0,002$  в группе ИКД + СПП против снижения с  $48,9 \pm 11,4$  до  $47,8 \pm 11,6$  кг,  $p=0,07$  в группе ИКД). Активность аланин- и аспартаминотрансферазы,  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы и щелочной фосфатазы более выражено снизилась в группе, получавшей СПП ( $p \leq 0,05$ ), в то время как в группе, получавшей только изокалорийную диету, наблюдалась лишь тенденция к снижению этих параметров ( $p \leq 0,10$ ).

**Заключение.** Новый СПП хорошо переносится пациентами с НАСГ. Его использование в сочетании с изокалорийной диетой может повысить эффективность лечения, преимущественно за счет снижения жировой массы тела.

**Ключевые слова:** неалкогольная жировая болезнь печени; неалкогольный стеатогепатит; специализированный пищевой продукт; диетотерапия; диета

*Although diet plays a leading role in treatment of non-alcoholic fatty disease (and, in particular, non-alcoholic steatohepatitis), specialized foods for the treatment of these patients have not yet been developed.*

*The aim of the study was to assess efficacy of the food for special dietary use (FSDU) in patients with non-alcoholic steatohepatitis.*

**Material and methods.** New FSDU contained (% of the RDAs): protein – 8%; fat – 7% (including  $\omega$ -3 PUFA – 40%); soluble dietary fiber – 180%; phospholipids – 25%; alpha-lipoic acid – 33%; betaine – 10%; 12 mineral substances – 13–44%; 13 vitamins – 24–140%. The study (NCT04308980) was approved by local ethics committee and enrolled patients with diagnosis of NASH. Subjects were randomized to the following groups: those received iso-calorie diet (according to resting energy expenditures, by indirect calorimetry) alone (ICD) and iso-calorie diet + FSDU (2 portions per day, 14 days) (ICD + FSDU group). Safety was assessed based on clinical and laboratory data. Repeated measurements (baseline vs those on the 15<sup>th</sup> day of the study) of body composition assessed by bioelectrical impedance analysis, and blood chemistry were compared.

**Results.** The results of complex examination of 20 subjects (12 in ICD + FSDU and 8 in ICD group) served as a source for the study. Initially, groups did not differ by age, sex, and body mass index (BMI). The product was well tolerated. In contrast to ICD group, those in ICD + FSDU group demonstrated greater decrease of weight: BMI initially (BMI<sub>0</sub>) ( $M \pm \sigma$ ):  $38,7 \pm 5,4$  kg/m<sup>2</sup> vs BMI at the end-point (BMI<sub>EOT</sub>)  $36,7 \pm 5,1$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,003$  in ICD + FSDU group, whereas in the ICD group BMI<sub>0</sub>= $38,9 \pm 7,2$  vs BMI<sub>EOT</sub>= $38,9 \pm 7,3$  kg/m<sup>2</sup>,  $p=0,08$ . These results were reached predominantly by a decrease of fat mass: body fat weight (BFW<sub>0</sub>)  $50,2 \pm 10,7$  vs BFW<sub>EOT</sub>= $48,5 \pm 10,8$  kg,  $p=0,002$  in ICD + FSDU group, whereas BFW<sub>0</sub>= $48,9 \pm 11,4$  vs BFW<sub>EOT</sub>= $47,8 \pm 11,6$  kg,  $p=0,07$  in ICD group. The activity of alanine and aspartate aminotransferase, gamma-glutamyl transpeptidase and alkaline phosphatase decreased in ICD + FSDU group ( $p \leq 0,05$ ), whereas in ICD group the difference between initial and control assessment was not significant ( $p \leq 0,10$ ).

**Conclusion.** The new FSDU is well tolerated by patients with NASH. In combination with iso-calorie diet, it may increase efficacy of weight loss, predominantly by fat.

**Keywords:** non-alcoholic fatty liver disease; non-alcoholic steatohepatitis; specialized food; food for special dietary uses; diet

**Н**еалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением жира в ткани печени, ассоциированное с инсулинорезистентностью, в отсутствие других экзогенных факторов, способствующих развитию стеатоза печени (в том числе употребление алко-

ля выше пределов «безопасного уровня потребления»; использование ряда лекарственных средств) [1]. Современные представления о патогенезе и течении данного заболевания предполагают наличие 2 клинико-морфологических форм: неалкогольный жировой гепатоз и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) [2]. Обе формы



характеризуются наличием стеатоза более чем в 5% гепатоцитов по результатам гистологического исследования, или при протонной плотности жировой фракции >5,6% по данным магнитно-резонансной спектроскопии, или количественной оценки соотношения жира и воды при магнитно-резонансной томографии, однако в случае НАСГ морфологическая картина характеризуется, помимо стеатоза, наличием баллонной дистрофии гепатоцитов и лобулярным воспалением [1, 3, 4]. Воспалительный процесс может приводить к формированию фиброза и цирроза печени и служить основой формирования аденокарциномы печени [5–7]. Несмотря на значительную распространенность заболевания, составляющую, по разным оценкам, от 6,3 до 33% в разных популяциях, и прогрессирующее течение, эффективные методы патогенетической фармакотерапии к настоящему времени не разработаны, и основу лечения составляют диетотерапия и модификация образа жизни, направленная на увеличение физической активности [5]. Большинство авторов рекомендует стремиться к снижению массы тела на 7–10% от исходной в течение 6–12 мес, или на 500–1000 г/нед. Более экстремальное снижение массы тела на фоне голодания, напротив, приводит к ухудшению морфологической картины печени и к прогрессированию фиброза [8, 9]. При этом диета рассматривается в качестве основы немедикаментозного лечения и подразумевает преимущественно ограничительный принцип, в том числе уменьшение энергетической ценности рациона, ограничение потребления жиров животного происхождения и легкоусвояемых углеводов, в особенности фруктозы [10–12]. Однако отказ от привычных стереотипов питания, а также необходимость следовать постоянным расчетам калорийности и ингредиентного состава рациона могут приводить к снижению приверженности пациентов к диете и в результате к уменьшению эффективности лечения. Сочетание диетотерапии с интенсивными физическими нагрузками ограничено у некоторых групп пациентов, например с сопутствующими заболеваниями опорно-двигательного аппарата и сердечно-сосудистой системы, а они составляют значительное число страдающих НАЖБП, в связи с чем совершенствование диетотерапии имеет у них принципиальное значение. В ряде опубликованных исследований оценена возможность обогащения рациона с включением в него пищевых веществ, способствующих уменьшению стеатоза и воспалительного процесса в ткани печени и уменьшению скорости прогрессирования заболевания, например растворимых пищевых волокон [13, 14], веществ с антиоксидантной активностью [15–17], полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) и др. [18–20]. Представляется целесообразным применение сочетания пищевых веществ в составе специализированного пищевого продукта (СПП) для достижения более выраженного эффекта и удобства в сравнении с использованием отдельных веществ [20]. Однако в доступной литературе нами не выявлено работ, в которых эффективность СПП оценивалась бы

у пациентов с НАЖБП. В России не зарегистрировано СПП для использования в лечении больных НАСГ. Поэтому разработка таких продуктов является актуальной.

**Цель** настоящего исследования – оценка эффективности и безопасности СПП, специально разработанного для использования в составе диетотерапии больных НАСГ.

## Материал и методы

Материалом исследования стали данные комплексного клинико-инструментального обследования больных НАСГ, полученные в ходе одноцентрового рандомизированного сравнительного проспективного исследования. Дизайн и документы исследования одобрены Этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и зарегистрированы на общедоступном ресурсе (ClinicalTrials.gov ID: NCT04308980). Все пациенты, включенные в исследование, дали добровольное письменное информированное согласие на участие в нем.

## Критерии включения в исследование

*Основные критерии включения:* желание пациента участвовать в исследовании (подписанная форма добровольного информированного согласия), подтвержденный диагноз НАСГ (согласно рекомендациям EASL): документированное наличие стеатогепатита по результатам морфологического исследования биоптата печени, выполненного в течение 12 мес до включения в исследование [не менее 1 балла по каждому компоненту шкалы активности неалкогольной жировой болезни печени (Non-alcoholic fatty liver disease activity score, NAS), стадия фиброза печени не менее 1, но менее 4]; или ультразвуковые маркеры жировой дегенерации печени в сочетании со стойким повышением активности аланинаминотрансферазы (АЛТ); отсутствие нормальных значений активности АЛТ в течение не менее 1 года; ожирение, определяемое на основании расчета индекса массы тела (ИМТ)  $\geq 30$  кг/м<sup>2</sup>, метаболический синдром (согласно положениям 3-го отчета Национальной образовательной программы по холестерину (NCEP), III группы экспертов по выявлению, оценке и лечению высокого уровня холестерина в крови у взрослых (NCEP ATP III), сахарный диабет 2 типа или индекс резистентности к инсулину (НОМА-IR) >6.

В исследование включали больных обоих полов в возрасте от 18 до 75 лет, для которых лечение с использованием СПП, по мнению исследователей, безопасно и целесообразно. Если пациент получал один из следующих препаратов: витамин Е (>400 МЕ/сут), полиненасыщенные жирные кислоты (>2 г/сут) или урсодезоксихолевую кислоту, то их доза должна была оставаться стабильной по крайней мере в течение 6 мес до включения в исследование; для пациентов с сахарным диабетом 2 типа уровень гликемии должен быть под контролем, при этом, если контроль гликемии достигается на фоне медикаментозного лечения, оно

должно соответствовать следующим требованиям: отсутствие качественных изменений в лечении за 6 мес до рандомизации (т.е. до внедрения новой антидиабетической терапии) у пациентов, получавших метформин, глиптины, производные сульфонилмочевины, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) или инсулин. Изменение дозы этих препаратов допускалось за 6 мес до рандомизации, за исключением агонистов GLP-1, они должны были оставаться в стабильной дозе в течение 12 мес до включения в исследование; использование новых противодиабетических препаратов с момента скрининга и до окончания участия в исследовании не допускалось.

### Критерии исключения

Нежелание пациента участвовать в исследовании, выраженное в любой форме в любой момент проведения клинического исследования; беременность или кормление грудью; цирроз печени, подтвержденный результатами гистологического исследования биоптата печени или данными ультразвуковой эластографии печени (при значениях  $\geq 14$  кПа), или значения соотношения активности аспаратаминотрансферазы (АСТ) к числу тромбоцитов (APRI)  $\geq 1$ ; или оценка по BARD  $\geq 2$ ; наличие хронической сердечной недостаточности (I–IV степени по классификации Нью-Йоркской ассоциации по изучению болезней сердца); эффективная бариатрическая операция в течение 5 лет до включения в исследование; неконтролируемая артериальная гипертензия в период обследования, несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию; сахарный диабет 1 типа; уровень гликированного гемоглобина  $>9,0\%$ ; клинически значимые острые сердечно-сосудистые события в анамнезе в течение 6 мес до скрининга; снижение массы тела более чем на 5% в течение 6 мес до рандомизации; злоупотребление алкоголем в настоящее время или в недавнем прошлом (менее 5 лет до включения в исследование) – для мужчин злоупотребление определялось как потребление  $>30$  г чистого алкоголя в день, а для женщин –  $>20$  г; данные о других острых и хронических заболеваниях печени в соответствии со стандартными диагностическими процедурами; известная повышенная чувствительность к исследуемому продукту или любому его компоненту; участие в исследовании лекарственного препарата в течение 30 дней (или 5 периодов полураспада активного вещества, в зависимости от того, что дольше) до скрининга или участие в исследовании медицинского устройства на момент скрининга или за 30 дней до него; применение сопутствующих лекарственных средств, таких как фибраты, в течение 2 мес до рандомизации, статины, эзетимиб или других нефибратных гиполипидемических средств было допустимо, если дозировка оставалась постоянной в течение не менее 2 мес до скрининга; прием препаратов, которые могут вызывать стеатоз/стеатогепатит, включая, но не ограничиваясь: кортикостероиды (только парентеральное и перораль-

ное хроническое введение), амиодарон, тамоксифен и метотрексат – за 30 дней до скрининга и до окончания участия в исследовании; прием любых лекарственных средств, которые могут повлиять на всасывание, распределение, метаболизм или выведение компонентов исследуемого продукта или могут привести к индукции или ингибированию микросомальных ферментов (например, индометацин) – с момента рандомизации до конца лечения; наличие любых клинически значимых иммунологических, эндокринных (за исключением состояний, упомянутых в критериях включения), гематологических, желудочно-кишечных, неврологических, опухолевых или психиатрических заболеваний.

При помощи рандомизационных таблиц участники были распределены в одну из двух групп: ИКД (получавшие изокалорийную диету) и «ИКД + СПП» (в которой пациенты получали изокалорийную диету и 2 порции СПП в день на протяжении 14 дней; при этом энергетическая ценность изокалорийной диеты была скорректирована с учетом калорийности СПП).

### Процедуры исследования

Всем пациентам проводили оценку фактического питания методом частотного анализа потребления (ПО «Оценка фактического питания», ГУ НИИ питания, РФ), при этом адекватность указанных размеров порций контролировали при собеседовании с сертифицированным диетологом с привлечением альбома фотографий пищевых продуктов различных порций.

Оценку состава тела проводили биоимпедансным методом на аппарате InBody 770 (Biospace Co., Ltd., Корея). Измерения были проведены всем пациентам до начала лечения и на 15-й день исследования (после 14 дней диетотерапии).

Оценку уровня основного обмена методом непрямой калориметрии проводили на аппарате Quark RMR (Cosmed, Италия). Исследование проводили в период скрининга для подбора диетотерапии.

Биохимические исследования крови проводили по стандартной методике с использованием биохимических анализаторов «Konelab 80i» (Thermo Scientific, Финляндия), «Beckman Coulter AU 680» (Beckman Coulter, Inc., США) и системы автоматизированного капиллярного электрофореза «MiniCap» (SEBIA, Франция) и стандартных реактивов. Определяли активность АЛТ и АСТ, щелочной фосфатазы (ЩФ),  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТ), концентрацию холестерина, глюкозы, инсулина с расчетом индекса инсулинорезистентности (ИИР, HOMA-IR) по формуле:

$$\text{ИИР} = \frac{\text{инсулин} \times \text{глюкоза}}{22,5}$$

Лабораторные исследования проведены до начала лечения и на 15-й день исследования (после 14 дней диетотерапии).

*Вмешательства.* Всем пациентам подбирали изокалорийный рацион. Долженствующая энергетическая

Таблица 1. Пищевая ценность специализированного пищевого продукта и степень удовлетворения суточной потребности за счет 1 порции (30 г)

Table 1. Nutritional value of the new food for special dietary uses and rate of fulfillment of recommended daily allowances per 1 portion (30 g)

Нутриент Nutrient	Содержание / Content		% от средней суточной потребности* в порции (30 г) % of recommended daily allowance in portion (30 g)
	в 100 г per 100 g	в порции (30 г) per portion (30 g)	
Белок, г	20,3	6,1	8
В том числе:			
– животный	10,1	3,03	–
– растительный	10,2	3,06	–
Жир, г	18,1	5,4	7
В том числе:			
– мононенасыщенные жирные кислоты (олеиновая кислота), г	3,24	0,97	6**
– докозагексаеновая кислота (ω-3 ПНЖК), мг	400	120	17**
– α-линоленовая кислота (ω-3 ПНЖК), мг	540	162	23**
– линолевая (ω-6 ПНЖК), мг	1080	324	32**
Углеводы усвояемые, г	30,2	9,0	2
В том числе:			
– лактоза, г	1,18	0,35	–
Растворимые пищевые волокна, г	12,1	3,6	180**
Фосфолипиды, г	5,8	1,74	25**
α-Липоевая кислота, мг	30	10	33**
Бетаин, г	0,7	0,21	10**
Кальций, мг	791	237	24***
Фосфор, мг	418	125	16–18***
Магний, мг	291	87	21***
Калий, мг	1859	558	16***
Железо, мг	20,8	6,2	44
Цинк, мг	10	3	20–25***
Медь, мг	0,96	0,29	29**
Марганец, мг	1,0	0,3	30***
Йод, мкг	191	57	38***
Селен, мкг	30	9	13–16***
Молибден, мкг	25,5	7,65	11***
Хром, мкг	30	9	18***
Витамин А, мкг	1330	400	50
Витамин Е, мг	18,77	5,63	38***–56
Витамин D <sub>3</sub> , мкг	18,23	5,46	36***–109
Витамин В <sub>1</sub> , мг	2,67	0,8	57
Витамин В <sub>2</sub> , мг	3,19	0,96	60
Витамин В <sub>6</sub> , мг	3,19	0,96	48***
Витамин РР, мг	24,13	7,24	36***–40
Фолиевая кислота, мкг	940	280	70***–140
Витамин В <sub>12</sub> , мкг	5,40	1,21	40***–121
Пантотеновая кислота, мг	8,28	2,49	42–50***
Биотин, мкг	40	12	24
Витамин С, мг	164	49	49***–82
Витамин К <sub>1</sub> , мкг	120	36	30***
Энергетическая ценность/калорийность, кДж/ккал	1630/389	489/117	5

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)»; \*\*\* – МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» [21].

N o t e. \* – Technical Regulations of the Customs Union 022/2011 "Food products in terms of their labeling"; \*\* – "Uniformed sanitary-epidemiological and hygienic requirements for goods subject to sanitary-epidemiological supervision (control)"; \*\*\* – Methodological recommendations 2.3.1.0253-21 "Recommended daily allowances in energy and nutrients for different groups of the population of Russian Federation" [21].

**Таблица 2.** Примерный однодневный рацион с включенным в состав специализированного пищевого продукта (СПП) для больного неалкогольным стеатогепатитом

**Table 2.** Example of one-day iso-calorie ration with the new food for special dietary use for a patient with non-alcoholic steatohepatitis

Блюдо <i>Dish</i>	Размер порции <i>Portion</i>	Энергетическая ценность, ккал <i>Energy value, kcal</i>
<i>Завтрак</i>		
Каша гречневая молочная жидкая без сахара	250 г	255
Пудинг из творога с яблоками без сахара	100 г	133
Кофе черный (без сахара)	200 мл	12
<i>2-й завтрак</i>		
Грейпфрут	200 г	81
Грецкий орех	20 г	155
СПП	30 г	117
<i>Обед</i>		
Суп куриный с лапшой	250 г	220
Курица отварная	100 г	126
Булгур отварной	200 г	265
Оливки	50 г	97
<i>Полдник</i>		
Йогурт 1,5%	125 г = 1 шт.	80
Курага	50 г = 1 шт.	114
СПП	30 г	117
<i>Ужин</i>		
Салат греческий	200 г	239
Форель запеченная	100 г	117
Картофель отварной	200 г	100
Энергетическая ценность рациона с учетом применения СПП составляет 2228 ккал. Белки – 123 г, жиры – 86,9 г, насыщенные жиры – 26,9 г, мононенасыщенные жиры – 19,9 г, полиненасыщенные жирные кислоты – 19,74 г, олеиновая кислота – 18,2 г, ω-3 – 2,9 г, ω-6 – 11,7 г, углеводы – 202,3 г, сахара – 74,1 г, пищевые волокна – 48,3 г, крахмал – 50,6 г, фруктоза – 3,9 г, холестерин – 284 мг, вода – 1514 мл, алкоголь – 0 мл		

ценность рациона была рассчитана на основании полученных данных измерения уровня энерготрат покоя. При этом пользовались стандартным методом, описанным в Методических рекомендациях МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»: «долженствующая калорийность рациона складывается из энерготрат основного обмена с поправками на фактор активности, фактор стресса, температурный фактор, а также пищевой термогенез. Для пациентов в удовлетворительном состоянии, без повышения температуры тела, которым не проводилось оперативное вмешательство в течение 3 мес, коэффициент фактора стресса и температурного фактора будет составлять 1,0 (фактически не учитывается). При составлении рациона ориентировались на следующие диапазоны физиологических потребностей в белке для взрослого населения: от 65 до 117 г/сут для

мужчин и от 58 до 87 г/сут для женщин. Для взрослых рекомендуемая доля белков животного происхождения от общего их количества – 50%. Физиологическая потребность в жирах – от 70 до 154 г/сут для мужчин и от 60 до 102 г/сут для женщин. Физиологическая потребность в усвояемых углеводах для взрослого человека составляет 50–60% от энергетической суточной потребности (от 257 до 586 г/сут).

Пациентам, рандомизированным в группу, получавшую изокалорийный рацион в сочетании с СПП, энергетическая ценность рациона рассчитывалась аналогичным образом, однако долженствующая калорийность рациона была уменьшена на калорийность самого продукта (234 ккал).

СПП, предназначенный для использования в лечении пациентов с НАСГ, был разработан на основе медико-биологического обоснования и требований к составу по ранее опубликованной технологии [20]. Состав СПП представлен в табл. 1.

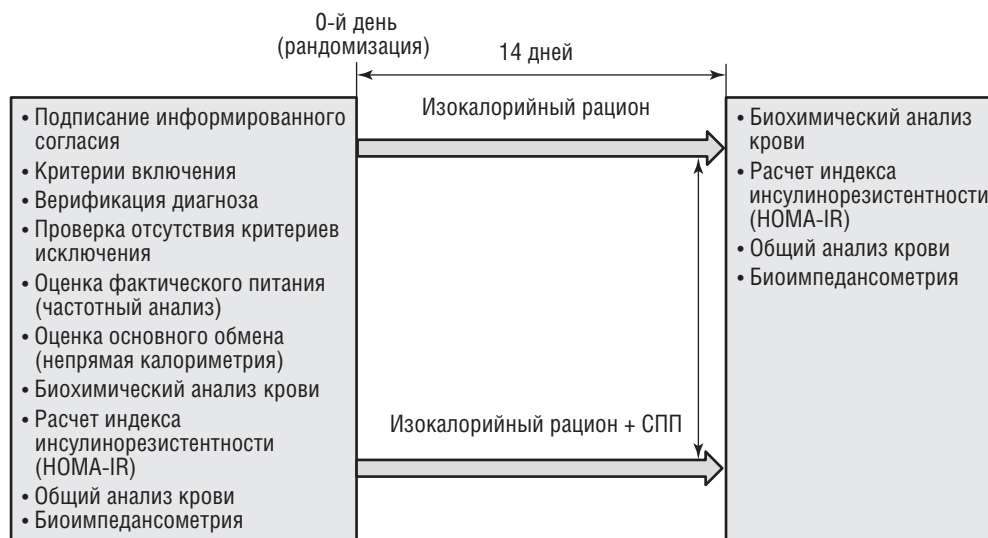
СПП представляет собой сухую смесь в виде порошка, расфасованную в порционную упаковку по 30 г, энергетическая ценность 1 порции – 117 ккал. Экспериментальная партия СПП была наработана на базе лаборатории биотехнологии и специализированных пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и прошла комплексную проверку безопасности в соответствии с современными требованиями.

*Органолептические свойства СПП* оценивали на основании дегустационных таблиц в 1-й день его приема. Таблицы включали стандартные вопросы по внешнему виду, цвету, запаху и аромату, консистенции, вкусу, наличию посторонних включений. Каждый указанный параметр оценивали в баллах от 1 до 5, где 1 балл соответствовал наиболее низким характеристикам (неудовлетворительно), а 5 – максимальной оценке (полностью удовлетворен). На основании предоставленных ответов рассчитывали общее количество баллов. В конце исследования был проведен формальный опрос участников исследования, рандомизированных в группу, получавшую СПП, по удовлетворенности органолептическими свойствами продукта по шкале от 1 до 5, где 1 балл соответствовал ответу «полностью не удовлетворен», а 5 – «полностью удовлетворен».

Прием СПП осуществлялся 2 раза в сутки по 1 порции за 1 раз в дополнение к завтраку и ужину; для приготовления одной порции содержимое пакета 30 г разводили в 100 мл воды температурой 70 °С, перемешивая до получения однородной смеси. Пример суточного изокалорийного рациона с включением СПП представлен в табл. 2.

*Оценка безопасности диетотерапии с использованием СПП.* Всем пациентам было рекомендовано фиксировать изменения самочувствия, происходящие с ними во время лечения, в дневнике самоконтроля. В конечной точке исследования оценивались данные общеклинического и биохимического анализа крови.

*Оценка комплаентности.* Участники исследования должны были отмечать в дневнике самоконтроля со-



Дизайн исследования

#### Study design

ответствие фактического рациона рекомендованному (при наличии отклонений в дневнике фиксировались фактические данные о рационе с указанием состава блюд и размере порции). В случае наличия отклонений от рекомендованного рациона на контрольном визите оценивали данные фактического питания. При наличии отклонений более чем на 15% от рекомендованной калорийности данные этих пациентов не включали в конечный анализ.

Контроль использования СПП осуществляли методом формального опроса и на основании подсчета использованных пакетов по окончании исследования.

На время участия в исследовании всем пациентам было рекомендовано придерживаться привычной физической активности, оценку которой проводили на основании формального опроса.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ Statistica 10 и SPSS Statistics 21.0 (IBM Statistics, США). Результаты представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ( $M \pm \sigma$ ). Полученные результаты анализировали при помощи модуля непараметрической статистики (критерий Вилкоксона для повторных измерений внутри одной группы,  $U$ -критерий Манна–Уитни для сравнения выраженности различий между группами). Достоверными считали различия при  $p < 0,05$ . Дизайн исследования представлен на рисунке.

## Результаты

В исследование включены 20 больных НАСГ (12 в группе ИКД + СПП и 8 в группе ИКД). Группы не различались по возрасту участников ( $M \pm \sigma$ ):  $43,9 \pm 12,8$  года в группе ИКД + СПП и  $47,8 \pm 21,3$  года в группе ИКД ( $p = 0,50$ ). Различий по половому составу участников также не наблюдалось: в группу ИКД + СПП1

были включены 8 женщин и 4 мужчины (доля женщин 66,7%), а в группу ИКД – 6 женщин и 2 мужчины (доля женщин 75%) ( $p = 0,67$ ). Аналогично не было зарегистрировано отличий по ИМТ (табл. 3). Жировая масса тела и биохимические параметры также статистически значимо не различались между группами.

Приверженность разработанному рациону составила 87% в группе ИКД и 93% в группе ИКД + СПП ( $p = 0,65$ ). Необходимости исключения данных участников исследования из конечного анализа не было. Комплаентность приему СПП составила 100%. Данные физической оценки соответствовали привычным уровням у всех участников исследования.

Оценка органолептических свойств разработанного СПП свидетельствовала о его удовлетворительных свойствах. Так, в 1-й день приема СПП на основании анализа дегустационных таблиц были получены следующие средние значения по баллам: внешний вид – 3,7, цвет – 4,0, запах и аромат – 3,5, консистенция – 3,7, вкус – 3,9, наличие посторонних включений – 4,5 балла, общий балл соответствовал 3,9. В конце лечения всеми пациентами, вошедшими в группу ИКД + СПП, отмечены благоприятные органолептические свойства продукта: средние значения удовлетворенности органолептическими свойствами продукта составили 4,3 балла.

Применение СПП характеризовалось хорошей переносимостью. За время исследования серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Необходимости отмены приема СПП в результате развития нежелательных явлений и/или плохой переносимости отмечено не было.

При анализе в конце исследования нами не было выявлено повышения значений маркеров цитолиза и холестаза ни у пациентов группы, получавшей только изокалорийную диету, ни в группе, получавшей ИКД + СПП. Значимых отклонений общеклинического анализа крови также не зарегистрировано.

**Таблица 3.** Влияние изокалорийной диеты (ИКД) и изокалорийной диеты в сочетании со специализированным пищевым продуктом (СПП) на параметры состава тела и биохимические показатели пациентов с неалкогольным стеатогепатитом ( $M \pm \sigma$ )

**Table 3.** Effect of isocaloric diet (ICD) in combination with the new food for special dietary uses (FSDU) and isocaloric diet alone on body composition and blood chemistry in patients with non-alcoholic steatohepatitis ( $M \pm \sigma$ )

Показатель Indicator	ИКД + СПП (n=12) ICD + FSDU (n=12)		p	ИКД (контроль) (n=8) ICD (control) (n=8)		p
	до терапии baseline	через 14 дней after 14 days		до терапии baseline	через 14 дней after 14 days	
Масса тела, кг / Body weight, kg	110,6±16,1	106,8±15,5	0,002	106,7±22,1	103,7±20,8	0,07
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> / BMI, kg/m <sup>2</sup>	38,7±5,4	36,7±5,1	0,003	38,9±7,2	37,9±7,3	0,08
Жировая масса, кг / Fat mass, kg	50,2±10,7	48,5±10,8	0,002	48,9±11,4	47,8±11,6	0,07
АЛТ, Ед/л / ALT, U/L	81,1±28,2	63,4±38,1	0,05	60,0±26,3	43,8±30,1	0,10
АСТ, Ед/л / AST, U/L	61,5±29,2	42,6±16,3	0,04	41,8±20,1	32,4±15,6	0,07
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/L	5,6±1,2	5,4±1,3	0,60	5,8±2,1	5,7±1,8	0,30
ЩФ, Ед/л / AP, U/L	130,7±99,5	117,0±89,0	0,04	142,1±95,2	139,1±99,4	0,09
ГГТ, Ед/л / GGT, U/L	55,1±33,2	40,1±13,1	0,03	52,7±28,7	50,2±20,2	0,10
НОМА-IR	4,1±1,1	3,0±1,5	0,50	4,7±2,1	4,0±2,0	0,80

Примечание. НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспаратаминотрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ГГТ –  $\gamma$ -глутамилтранспептидаза; ИМТ – индекс массы тела.

Note. HOMA-IR – insulin resistance index; ALT – alanine aminotransferase; AST – aspartate aminotransferase; GGT –  $\gamma$ -glutamyl transpeptidase; AP – alkaline phosphatase; BMI – body mass index.

В отличие от группы, получавшей только изокалорийную диету, у больных, получавших ИКД + СПП, было достигнуто большее снижение массы тела и жировой массы, а также более выраженное снижение маркеров цитолиза (активности АЛТ, АСТ) и холестаза (активности ЩФ, ГГТ) (см. табл. 3): изменения достигали уровня статистической значимости ( $p \leq 0,05$ ), в то время как в группе сравнения наблюдалась лишь тенденция к снижению этих параметров ( $p \leq 0,10$ ).

## Обсуждение

Проведено пилотное исследование эффективности специализированного многокомпонентного пищевого продукта в комплексной диетотерапии НАСГ, поскольку ранее чаще всего в клинике изучали эффект приема отдельных биологически активных веществ в фармакологических дозах, существенно превышающих рекомендованные уровни их потребления. Нами был использован совершенно иной подход, суть которого заключается в повышении эффективности изокалорийного рациона за счет коррекции уровня потребления пациентами биологически активных веществ, эффект которых был продемонстрирован ранее либо в исследованиях на биологических моделях, либо с применением фармакологических доз. Основной задачей использования СПП было увеличение приверженности пациентов с НАСГ к изокалорийному рациону, а также расчет на то, что оптимизация потребления нескольких биологически активных веществ, входящих в специализированный пищевой продукт, может усилить эффект диетотерапии на отдельные клинико-лабораторные показатели, характерные для НАСГ.

Ранее проведенные исследования свидетельствуют о том, что использование рационов, составленных

с учетом индивидуальных показателей энерготрат покоя (изокалорийная диета), обладает большей безопасностью и переносимостью пациентами с НАЖБП в сравнении с теми случаями, когда потребление энергии резко ограничивается [22, 23]. В связи с этим в настоящей работе персонализированный рацион был выбран в качестве основы лечения. В то же время включение в состав диеты разработанного СПП позволяет добиться более выраженного снижения массы тела, преимущественно за счет уменьшения жировой массы, и значимого уменьшения маркеров цитолиза и холестаза, даже за относительно короткий период наблюдения, который был предусмотрен настоящим исследованием. В отсутствие исходных различий между группами, получавшими изокалорийную диету и изокалорийную диету в сочетании с СПП, а также учитывая то, что в ходе исследования были практически исключены другие факторы, которые могли повлиять на результаты (как, например, физическая активность), можно сделать вывод, что выявленные изменения, вероятно, обусловлены действием самого СПП и, соответственно, комплексом биологически активных веществ, включенных в его состав.

Так, ранее было показано, что ежедневный прием в течение 10 нед не менее 600 мг  $\alpha$ -липовоевой кислоты пациентами с высоким ИМТ приводил к его снижению даже при отсутствии ограничения калорийности рациона [24]. Прием больными НАЖБП капсул на основе рыбьего жира, включавшей куркумин (35 мг),  $\alpha$ -токоферол (10 мг), холин (битартрат – 35 мг), силимарин (75 мг) и фосфатидилхолин (150 мг концентрата), в течение 12 нед приводил к значимому снижению активности АСТ [25]. Обогащение рациона витаминами-антиоксидантами (С, Е,  $\beta$ -каротин), микроэлементами (селен, цинк), а также другими антиоксидантами 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  $\alpha$ -токоферола (витамина Е), сочетания лецитина, витамина С и низких доз витамина Е,  $\beta$ -каротина, селена, витаминов группы В несколько улучшает показатели функции печени [26]. В исследовании PIVEN продемонстрирована возможность достижения уменьшения выраженности стеатоза печени и баллонной дегенерации гепатоцитов при НАЖБП при приеме витамина Е в высоких дозах (800 МЕ/сут) [27]. Эти эффекты достигнуты у 36% больных НАЖБП в основной группе против 21% в группе, получавшей плацебо. Однако применение токоферола в столь высоких дозах для длительного лечения неприемлемо, учитывая риски повышения общей смертности, геморрагического инсульта и развития рака предстательной железы у мужчин старше 50 лет [28–30]. В составе разработанного СПП доза витамина Е находится на безопасном уровне, что может позволить добиться благоприятного действия без ущерба для безопасности пациентов (см. табл. 1).

Особая роль в уменьшении воспалительного процесса в ткани печени может принадлежать растворимым пищевым волокнам за счет их пребиотического действия, модуляции системного воспаления, регуляции иммунного ответа, регуляции аппетита, снижения поступления энергии и, соответственно, уменьшения выраженности стеатоза [20]. Пищевые волокна ферментируются кишечной микрофлорой до короткоцепочечных жирных кислот, которые участвуют в питании энтероцитов и, действуя как сигнальные молекулы, связываются с рецепторами свободных жирных кислот (GPR) GPR41 и GPR43 на поверхности эпителиальных и иммунных клеток кишечника, регулируя секрецию цитокинов и обеспечивая уменьшение системного воспаления [31]. За счет пребиотического действия пищевые волокна могут способствовать утилизации избыточно потребленных макронутриентов и способствовать уменьшению количества жировой ткани [31]. Кроме того, показана возможность пищевых волокон увеличивать барьерную функцию кишечника и уменьшать поступление триметиламина и липополисахаридов, которые играют важную роль в патогенезе НАСГ [19, 32–36].

Таким образом, включение в состав многокомпонентного СПП указанных биологически активных веществ было неслучайным и опиралось на проведенные ранее исследования с отдельными пищевыми веществами, при этом при разработке медико-биологического обоснования химического состава СПП авторы не рассчитывали на механистический эффект отдельных компонентов или его дозозависимость. Суть разработки данного специализированного многокомпонентного пищевого продукта состояла в том, чтобы с его помощью на фоне изокалорийной диеты оптимизировать потребление наиболее широкого спектра биологически активных веществ с хорошо изученным механизмом влияния на обмен жиров в печени.

В настоящем исследовании был продемонстрирован клинический эффект применения специализированного

многокомпонентного пищевого продукта на показатели цитолиза (АЛТ, АСТ) и холестаза (ГГТ, ЩФ), основные лабораторные признаки, отличающие НАСГ от стеатоза печени, – их динамика достоверно отличалась от таковой в контрольной группе. Таким образом, результаты текущего исследования позволяют говорить об эффективности подхода с включением в персонализированные изокалорийные диеты СПП, модифицированных по химическому составу и энергетической ценности, содержащих ингредиенты – источники эссенциальных макро- и микронутриентов, минорных биологически активных веществ, обладающих доказанным физиологическим действием при НАСГ.

Нами показана достаточно высокая приверженность диетотерапии, в том числе с использованием СПП. Форма инстантного напитка, выбранная в ходе разработки продукта, представлялась достаточно удобной с точки зрения возможности обеспечения долгосрочной стабильности и безопасности. Необходимость растворения продукта перед использованием не вызывала сложностей для пациентов и, по нашему мнению, представляет лучшую альтернативу по сравнению с использованием биологически активных добавок к пище.

Безусловно, пилотный характер настоящего исследования сопряжен с рядом ограничений на трактовку его результатов. В частности, общий размер выборки и небольшое количество участников контрольной группы, получавшей только изокалорийный рацион, могли обусловить отсутствие статистически значимых отличий, например по динамике АСТ, несмотря на наблюдаемый тренд в уменьшении значений этого параметра. Небольшая численность групп повлияла на возможность стратифицированной оценки влияния исходной выраженности стадии фиброза печени на эффективность и безопасность лечения. В то же время в исследование не включались пациенты с тяжелыми стадиями фиброза печени, что позволило в определенной степени унифицировать группы по этому параметру. Нами не учитывался состав сопутствующей терапии, принимаемой пациентами, однако условиями включения/исключения был значительно ограничен перечень лекарственных средств, которые могли повлиять на результаты исследования. Возможная неоднородность по генетическому составу участников в группах также могла сказаться на полученных результатах. Известно, что генетический полиморфизм влияет на уровень рисков развития НАЖБП, скорость прогрессирования фиброза при НАСГ и скорость метаболизма, в том числе активных ингредиентов СПП [37, 38]. Еще одним ограничением является небольшая длительность исследования, которая не позволила оценить долгосрочные эффекты от лечения, однако предыдущий опыт свидетельствует о том, что неблагоприятный профиль переносимости пищевых ингредиентов в виде нежелательных явлений обычно проявляется в первые дни приема.

Продолжение исследований с использованием СПП с участием большего количества участников в специ-

ально спланированных исследованиях может позволить получить более полные данные об эффективности модификации диеты с использованием продуктов заданного химического состава при лечении НАСГ. Отсутствие как на отечественном, так и на зарубежном рынке СПП, предназначенных для лечения НАСГ, обуславливает актуальность и перспективность исследований, направленных на создание новых пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям безопасности и клинической эффективности.

## Заключение

Включение в состав изокалорийного рациона СПП в форме инстантного напитка, содержащего витамины, макро- и микроэлементы, ПНЖК, фосфолипиды,  $\alpha$ -липоевую кислоту, бетаин и растворимые пищевые волокна, характеризуется хорошей переносимостью и позволяет добиться более значимого снижения массы тела, жировой массы тела с выраженным уменьшением биохимических маркеров цитолиза и холестаза у больных НАСГ.

## Сведения об авторах

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

*Сасунова Армида Нисановна (Armida N. Sasunova)* – аспирант

E-mail: armida.sasunova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8896-5285>

*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>

*Соболев Роман Владимирович (Roman V. Sobolev)* – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sobolevrv@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2166-006X>

*Исаков Василий Андреевич (Vasily A. Isakov)* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии, гепатологии и диетотерапии

E-mail: vasily.isakov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4417-8076>

*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>

*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>

## Литература

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 64. P. 1388–1402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
2. Carr R., Oranu A., Khungar V. Non-alcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2016. Vol. 45, N 4. P. 639–652. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003>; PMID: 27837778; PMCID: PMC5127277.
3. Kleiner D.E., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research // *Semin. Liver Dis.* 2012. Vol. 32. P. 3–13. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421>; PMID: 22418883.
4. Bedossa P.; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease // *Hepatology.* 2014. Vol. 60. P. 565–575. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27173>; PMID: 24753132
5. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.Л., Оковитый С.В., Драпкина О.М. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2021. Т. 185, № 1. С. 4–52. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
6. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. P. 1148–1155. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>
7. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L., Bedossa P., Lebray P., Poynard T. et al. A systematic review of follow-up biopsies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver // *J. Hepatol.* 2013. Vol. 59. P. 550–556. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.027>
8. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L. et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. P. 367–378.e5. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>
9. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R. et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis // *Hepatology.* 2010. Vol. 51. P. 121–129. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23276>
10. Chiu S., Sievenpiper J.L., De Souza R.J., Cozma A.I., Mirrahimi A., Carleton A.J. et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 68. P. 416–423. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.8>
11. Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD // *Clin. Liver Dis.* 2014. Vol. 18, N 1. P. 91–112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.009>



12. Gerber L., Otgonsuren M., Mishra A., Escheik C., Birendinc A., Stepanova M. et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2012. Vol. 36. P. 772–781. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.12038>
13. Eslamparast T., Tandon P., Raman M. Dietary composition independent of weight loss in the management of non-alcoholic fatty liver disease // *Nutrients*. 2017. Vol. 26, N 9 (8). P. 800. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080800>
14. Zhao H., Yang A., Mao L., Quan Y., Cui J., Sun Y. Association between dietary fiber intake and non-alcoholic fatty liver disease in adults // *Front. Nutr.* 2020. Vol. 19, N 7. Article ID 593735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.593735>
15. Rahmanabadi A., Mahboob S., Amirkhizi F., Hosseinpour-Arjmand S., Ebrahimi-Mameghani M. Oral  $\alpha$ -lipoic acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: effects on adipokines and liver histology features // *Food Funct.* 2019. Vol. 10, N 8. P. 4941–4952. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo00449a>
16. Hosseinpour-Arjmand S., Amirkhizi F., Ebrahimi-Mameghani M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory markers and body composition in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // *J. Clin. Pharm. Ther.* 2019. Vol. 44, N 2. P. 258–267. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12784>
17. Cerletti C., Colucci M., Storto M., Semeraro F., Ammollo C.T., Incampo F. et al. Randomised trial of chronic supplementation with a nutraceutical mixture in subjects with non-alcoholic fatty liver disease // *Br. J. Nutr.* 2020. Vol. 123, N 2. P. 190–197. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114519002484>
18. Saleh D.O., Ahmed R.F., Amin M.M. Modulatory role of Co-enzyme Q10 on methionine and choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in albino rats // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2017. Vol. 42, N 3. P. 243–249. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0320>
19. Chen K., Chen X., Xue H., Zhang P., Fang W., Chen X. et al. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway // *Food Funct.* 2019. Vol. 10, N 2. P. 814–823. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8fo01236a>
20. 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>
21. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 4. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
22. Селезнева К.С., Исаков В.А., Сенцова Т.Б., Кириллова О.О. Анализ эффективности диетотерапии неалкогольного стеатогепатита у больных ожирением с использованием низкокалорийного или изокалорийного рационов // *Вопросы питания*. 2014. Т. 83, № 5. С. 72–78.
23. Топильская Н.В., Селезнева К.С., Нефедова Е.А., Исаков В.А. Диетотерапия неалкогольной жировой болезни печени с включением низкожирового продукта // *Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология*. 2012. № 35. С. 1702–1704.
24. 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: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.002>
25. Cerletti C., Colucci M., Storto M., Semeraro F., Ammollo C.T., Incampo F. et al. Randomised trial of chronic supplementation with a nutraceutical mixture in subjects with non-alcoholic fatty liver disease // *Br. J. Nutr.* 2020. Vol. 123, N 2. P. 190–197. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114519002484>
26. Машарова А.А., Данилевская Н.Н. Неалкогольный стеатогепатит: от патогенеза к терапии // *Русский медицинский журнал. Гастроэнтерология*. 2013. № 31. С. 1642–1645.
27. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M. et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 362. P. 1675–1685. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>
28. Bjelakovic G., Nikolova D., Glud L.L., Simonetti R.G., Glud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis // *JAMA* 2007. Vol. 297. P. 842–857. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842>
29. Schürks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials // *BMJ*. 2010. Vol. 341. P. e5702. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.e5702>
30. Klein E.A., Thompson I.M. Jr, Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // *JAMA*. 2011. Vol. 306. P. 1549–1556. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437>
31. Koopman N., Molinaro A., Nieuwdorp M., Holleboom A.G. Review article: can bugs be drugs? The potential of probiotics and prebiotics as treatment for non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2019. Vol. 50, N 6. P. 628–639. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15416>
32. Safari Z., Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) // *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. Vol. 76, N 8. P. 1541–1558. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03011-w>
33. Philips C.A., Augustine P., Yerol P.K., Ramesh G.N., Ahamed R., Rajesh S. et al. Modulating the intestinal microbiota: therapeutic opportunities in liver disease // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 87–99. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00035>
34. Wijarnpreecha K., Lou S., Wathanasuntorn K., Kroner P.T., Cheungpasitporn W., Lukens F.J. et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 32, N 5. P. 601–608. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001541>
35. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., Gibson G.R., Rastall R.A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 16. P. 605–616. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>
36. Loman B.R., Hernández-Saavedra D., An R., Rector R.S. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis // *Nutr. Rev.* 2018. Vol. 76. P. 822–839. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy031>
37. Pang J., Xu W., Zhang X., Wong G.L., Chan A.W., Chan H.Y. et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 46. P. 175–182. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14119>
38. Куртанов Х.А., Сыдыкова Л.А., Павлова Н.И., Филиппова Н.П., Додохов В.В., Апсолихова Г.А. и др. Полиморфизм гена адипонуртина (PNPLA3) у коренных жителей Республики Саха (Якутия), страдающих сахарным диабетом 2-го типа. // *Альманах клинической медицины*. 2018. Т. 46, № 3. С. 258–263. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-018-46-3-258-263>

## References

1. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol.* 2016; 64 (6): 1388–402. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>; PMID: 27062661.
2. Carr R.M., Oranu A., Khungar V. Nonalcoholic fatty liver disease: pathophysiology and management. *Gastroenterol Clin North Am.* 2016; 45 (4): 639–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2016.07.003> PMID: 27837778; PMID: PMC5127277.
3. Kleiner D.E., Brunt E.M. Nonalcoholic fatty liver disease: pathologic patterns and biopsy evaluation in clinical research. *Semin Liver Dis.* 2012; 32 (1): 3–13. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306421>; PMID: 22418883.
4. Bedossa P.; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology.* 2014; 60 (2): 565–75. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27173>; PMID: 24753132.
5. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raykhel'son K.L., Okovityi S.V., Drapkina O.M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52> (in Russian)
6. McPherson S., Hardy T., Henderson E., Burt A.D., Day C.P., Anstee Q.M. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosis–steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. *J Hepatol.* 2015; 62 (5): 1148–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.11.034>; PMID: 25477264.
7. Pais R., Charlotte F., Fedchuk L., Bedossa P., Lebray P., Poynard T., et al.; LIDO Study Group. A systematic review of follow-up biop-

- sies reveals disease progression in patients with non-alcoholic fatty liver. *J Hepatol.* 2013; 59 (3): 550–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.04.027>; PMID: 23665288.
8. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., Torres-Gonzalez A., Gra-Oramas B., Gonzalez-Fabian L., et al. Weight loss through lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149 (2): 367–78.e5. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.04.005>; PMID: 25865049.
  9. Promrat K., Kleiner D.E., Niemeier H.M., Jackvony E., Kearns M., Wands J.R., et al. Randomized controlled trial testing the effects of weight loss on nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology.* 2010; 51 (1): 121–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.23276>; PMID: 19827166; PMCID: PMC2799538.
  10. Chiu S., Sievenpiper J.L., de Souza R.J., Cozma A.I., Mirrahimi A., Carleton A.J., et al. Effect of fructose on markers of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of controlled feeding trials. *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68 (4): 416–23. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.8>; PMID: 24569542; PMCID: PMC3975811.
  11. Barrera F., George J. The role of diet and nutritional intervention for the management of patients with NAFLD. *Clin Liver Dis.* 2014; 18 (1): 91–112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.09.009>; PMID: 24274867.
  12. Gerber L., Otgonsuren M., Mishra A., Escheik C., Birendinc A., Stepanova M., et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is associated with low level of physical activity: a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36 (8): 772–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.12038>; PMID: 22958053.
  13. Eslamparast T., Tandon P., Raman M. Dietary composition independent of weight loss in the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Nutrients.* 2017; 9 (8): 800. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080800>
  14. Zhao H., Yang A., Mao L., Quan Y., Cui J., Sun Y. Association between dietary fiber intake and non-alcoholic fatty liver disease in adults. *Front Nutr.* 2020; 7: 593735. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2020.593735>
  15. Rahmanabadi A., Mahboob S., Amirkhizi F., Hosseinpour-Arjmand S., Ebrahimi-Mameghani M. Oral  $\alpha$ -lipoic acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: effects on adipokines and liver histology features. *Food Funct.* 2019; 10 (8): 4941–52. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo00449a>
  16. Hosseinpour-Arjmand S., Amirkhizi F., Ebrahimi-Mameghani M. The effect of alpha-lipoic acid on inflammatory markers and body composition in obese patients with non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2019; 44 (2): 258–67. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12784>
  17. Cerletti C., Colucci M., Storto M., Semeraro F., Ammollo C.T., Incampo F., et al. Randomised trial of chronic supplementation with a nutraceutical mixture in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Nutr.* 2020; 123 (2): 190–7. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114519002484>
  18. Saleh D.O., Ahmed R.F., Amin M.M. Modulatory role of Co-enzyme Q10 on methionine and choline deficient diet-induced non-alcoholic steatohepatitis (NASH) in albino rats. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2017; 42 (3): 243–9. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2016-0320>
  19. Chen K., Chen X., Xue H., Zhang P., Fang W., Chen X., et al. Coenzyme Q10 attenuates high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease through activation of the AMPK pathway. *Food Funct.* 2019; 10 (2): 814–23. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8fo01236a>
  20. Vorob'yova V.M., Vorob'yova 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)
  21. Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021; 90 (4): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19> (in Russian)
  22. Selezneva K.S., Isakov V.A., Sentsova T.B., Kirillova O.O. Isomeric specific analysis of hydroxyeicosatetraenoic acid in blood samples from obese patients with non-alcoholic and alcoholic steatohepatitis. *Voprosy pitaniia [Problems of nutrition].* 2014; 83 (5): 73–8. (in Russian)
  23. Topilskaya N.V., Selezneva K.S., Nefedova E.A., Isakov V.A. Diet therapy for non-adipose fatty liver disease with the inclusion of a low-fat product. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Gastroenterologiya [Russian Medical Journal. Gastroenterology].* 2012; (35): 1702–4. (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: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.06.002>
  25. Cerletti C., Colucci M., Storto M., Semeraro F., Ammollo C.T., Incampo F., et al. Randomised trial of chronic supplementation with a nutraceutical mixture in subjects with non-alcoholic fatty liver disease. *Br J Nutr.* 2020; 123 (2): 190–7. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114519002484>
  26. Masharova A.A., Danilevskaya N.N. Non-alcoholic steatohepatitis: from pathogenesis to therapy. *Russkiy meditsinskiy zhurnal. Gastroenterologiya [Russian Medical Journal. Gastroenterology].* 2013; (31): 1642–5. (in Russian)
  27. Sanyal A.J., Chalasani N., Kowdley K.V., McCullough A., Diehl A.M., Bass N.M., et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2010; 362 (18): 1675–85. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907929>; PMID: 20427778; PMCID: PMC2928471.
  28. Bjelakovic G., Nikolova D., Gluud L.L., Simonetti R.G., Gluud C. Mortality in randomized trials of antioxidant supplements for primary and secondary prevention: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2007; 297 (8): 842–57. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.297.8.842> Erratum in: *JAMA.* 2008; 299 (7): 765–6. PMID: 17327526.
  29. Schürks M., Glynn R.J., Rist P.M., Tzourio C., Kurth T. Effects of vitamin E on stroke subtypes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2010; 341: c5702. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.c5702> PMID: 21051774; PMCID: PMC2974412.
  30. Klein E.A., Thompson I.M. Jr, Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J., et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011; 306 (14): 1549–56. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437>
  31. Koopman N., Molinaro A., Nieuwdorp M., Holleboom A.G. Review article: can bugs be drugs? The potential of probiotics and prebiotics as treatment for non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50 (6): 628–39. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.15416> Epub 2019 Aug 2. Erratum in: *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 50 (10): 1142. PMID: 31373710.
  32. Safari Z., Gérard P. The links between the gut microbiome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Cell Mol Life Sci.* 2019; 76 (8): 1541–58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03011-w>
  33. Philips C.A., Augustine P., Yerol P.K., Ramesh G.N., Ahamed R., Rajesh S., et al. Modulating the intestinal microbiota: therapeutic opportunities in liver disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8 (1): 87–99. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00035>
  34. Wijarnpreecha K., Lou S., Watthanasuntorn K., Kroner P.T., Cheung-pasitporn W., Lukens F.J., et al. Small intestinal bacterial overgrowth and nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32 (5): 601–8. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001541>
  35. Sanders M.E., Merenstein D.J., Reid G., Gibson G.R., Rastall R.A. Probiotics and prebiotics in intestinal health and disease: from biology to the clinic. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16 (10): 605–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0173-3>; Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; Aug 9. PMID: 31296969.
  36. Loman B.R., Hernández-Saavedra D., An R., Rector R.S. Prebiotic and probiotic treatment of nonalcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2018; 76 (11): 822–39. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy031>
  37. Pang J., Xu W., Zhang X., Wong G.L., Chan A.W., Chan H.Y., et al. Significant positive association of endotoxemia with histological severity in 237 patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46 (2): 175–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14119>
  38. Kurtanov K.A., Sydykova L.A., Pavlova N.I., Filippova N.P., Dodokhov V.V., Aspolikhova G.A., et al. Polymorphism of the adiponitrin gene (PNPLA3) in the indigenous inhabitants of the Republic of Sakha (Yakutia) with type 2 diabetes mellitus. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine].* 2018; 46 (3): 258–63. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-018-46-3-258-263> (in Russian)

**Для корреспонденции**

Самгина Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2, сотрудник НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России  
 Адрес: 305041, Российская Федерация, г. Курск, ул. Карла Маркса, д. 3  
 Телефон: (952) 491-43-78  
 E-mail: tass@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

Самгина Т.А., Лазаренко В.А.

## Роль полиморфных вариантов rs11546155 и rs6119534 гена *GGT7* и некоторых факторов риска в развитии острого панкреатита

The role of polymorphic variants rs11546155 and rs6119534 of the *GGT7* gene and risk factors in the development of acute pancreatitis

Samgina T.A., Lazarenko V.A.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 305041, г. Курск, Российская Федерация

Kursk State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 305041, Kursk, Russian Federation

*Глутатион – антиоксидант, обладающий мощными восстановительными и детоксикационными свойствами. Прогрессирующее снижение запасов глутатиона, наблюдаемое при панкреонекрозе, свидетельствует о недостаточности функционирования системы поддержания его уровня в клетках и использовании его эндогенного резерва. В этой связи особенно актуально изучение роли генов ферментов метаболизма глутатиона в развитии острого панкреатита (ОП).*

**Цель исследования** – оценить совместный вклад полиморфных локусов rs11546155 и rs6119534 гена *GGT7* и некоторых факторов риска в развитии ОП.

**Материал и методы.** Проведен молекулярно-генетический анализ образцов ДНК 506 неродственных пациентов с ОП и 524 человек без заболеваний желудочно-кишечного тракта, выделенных стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Средний возраст пациентов составил  $48,9 \pm 13,1$  года, здоровых лиц –  $47,8 \pm 12,1$  года. Диагноз устанавливали с использованием клинических рекомендаций, разработанных рабочей группой Российского общества хирургов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Генотипирование полиморфизмов гена проводили с использованием технологии iPLEX на геномном времяпролетном масс-спектрометре. Ассоциации аллелей и генотипов гена с риском развития ОП оценивали по критерию  $\chi^2$  и отношению шансов с 95% доверительными интервалами. Статистический анализ проводили с использованием программ SNPStats и Statistica 10.0 (StatSoft, США).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Самгина Т.А., Лазаренко В.А. Роль полиморфных вариантов rs11546155 и rs6119534 гена *GGT7* и некоторых факторов риска в развитии острого панкреатита // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-43-50>  
**Статья поступила в редакцию** 01.02.2022. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The research had no sponsorship.

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

**For citation:** Samgina T.A., Lazarenko V.A. The role of polymorphic variants rs11546155 and rs6119534 of the *GGT7* gene and risk factors in the development of acute pancreatitis. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 43–50. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-43-50> (in Russian)

**Received** 01.02.2022. **Accepted** 14.03.2022.

**Результаты.** Выявлена ассоциация генотипа C/T полиморфного локуса rs6119534 гена GGT7 с повышенным риском развития ОП как у мужчин, так и у женщин. При анализе влияния полиморфных локусов на развитие острого алкогольного (ОАП) и билиарного панкреатита (ОБП) было обнаружено, что генотип C/T rs6119534 гена GGT7 чаще встречался как среди пациентов с ОАП, так и с ОБП, а генотип G/G GGT7 (rs11546155) – только среди пациентов с ОБП. Анализ совместного влияния полиморфных локусов и средовых факторов показал, что частота употребления алкоголя более 2 раз в неделю и потребление в пищу жиров более 89 г/сут повышали риск развития ОАП у носителей C/T-T/T rs6119534 гена GGT7. Что касается ОБП, то у некурящих носителей генотипов G/A-A/A GGT7 (rs11546155) риск развития заболевания снижался, а потребление жиров более 89 г/сут и свежих овощей и фруктов менее 27 г/сут повышало риск его развития у носителей генотипов C/T-T/T и C/T rs6119534 гена GGT7 соответственно.

**Заключение.** Полиморфные локусы rs6119534 и rs11546155 гена GGT7 при воздействии определенных факторов риска повышают риск развития ОП.

**Ключевые слова:** острый панкреатит; острый билиарный панкреатит; острый алкогольный панкреатит; полиморфизм; rs11546155; rs6119534; ген GGT7

*Glutathione is an antioxidant with powerful restorative and detoxifying properties, a progressive decrease in its reserves in erythrocytes and pancreas observed in pancreatic necrosis indicates a lack of functioning of the system for maintaining the level of glutathione in cells and the use of its endogenous reserve. The study of the role of glutathione metabolism enzyme genes in the risk of acute pancreatitis in this regard is especially relevant.*

**The aim** of the study was to evaluate the joint contribution of the rs11546155 and rs6119534 polymorphic loci of the GGT7 gene and some risk factors to the development of acute pancreatitis (AP).

**Material and methods.** Molecular genetic analysis of DNA samples of 506 unrelated patients with acute pancreatitis and 524 unrelated individuals of Russian nationality without gastrointestinal diseases, isolated by the standard method of phenol-chloroform extraction, was carried out. The average age of patients was  $48.9 \pm 13.1$  years, healthy persons –  $47.8 \pm 12.1$  years. The diagnosis was established using Clinical guidelines developed by the working group of the Russian Society of Surgeons. All patients signed informed consent to participate in the study. Genotyping was performed using iPLEX technology by time-of-flight mass spectrometry. Associations of gene alleles and genotypes with the risk of acute pancreatitis were assessed by the  $\chi^2$  criterion and the odds ratio with 95% confidence intervals. Statistical analysis was performed using the SNPStats and Statistica 10.0 programs (Stat-Soft, USA).

**Results.** We have identified an association of the C/T (rs6119534) GGT7 genotype with an increased risk of AP, both in men and women. When analyzing the effect of polymorphic loci on the development of the polymorphic locus rs6119534 of the GGT7 C>T gene with an increased risk of developing acute alcoholic (AAlcP) and biliary pancreatitis (ABP), it was found that the C/T rs6119534 genotype of the GGT7 gene was more common both among patients with AAlcP and ABP, and the G/G GGT7 genotype (rs11546155) was found only among ABP patients. An analysis of the combined influence of polymorphic loci and environmental factors showed that the frequency of drinking alcohol more than 2 times a week and eating fat more than 89 grams per day increased the risk AAlcP in carriers of C/T-T/T rs6119534 of the GGT7 gene. As for ABP, non-smoking carriers of the G/A-A/A GGT7 (rs11546155) genotypes had a reduced risk of the disease, while the consumption of fats over 89 g/day and fresh vegetables and fruits below 27 g/day increased the risk in carriers of genotypes C/T-T/T and C/T rs6119534 of the GGT7 gene, respectively.

**Conclusion.** Polymorphic loci rs6119534 and rs11546155 of the GGT7 gene, when exposed to certain risk factors, increase the risk of acute pancreatitis.

**Keywords:** acute pancreatitis; acute biliary pancreatitis; acute alcoholic pancreatitis; polymorphism; rs11546155; rs6119534; GGT7 gene

Глутатион (GSH) – антиоксидант, обладающий мощными восстановительными и детоксикационными свойствами, представляет собой трипептид, состоящий из 3 аминокислот: цистеина, глицина и глутаминовой кислоты. Сульфгидрильная группа (SH) глутатиона

используется в качестве донора электрона в реакциях нейтрализации более 3000 токсичных окисленных субстратов [1, 2]. При избыточной продукции свободных радикалов наблюдается резкое истощение запасов восстановленного глутатиона [1, 2].

**Таблица 1.** Анализ ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов гена *GGT7* с риском развития острого панкреатита (ОП)**Table 1.** Analysis of the association of alleles and genotypes of polymorphic variants of the *GGT7* gene with the risk of acute pancreatitis (AP)

Ген / Gene (SNP ID)	Генотип, аллель Alleles and genotypes	Здоровые люди Healthy individuals (n=524) n (%)	Пациенты с ОП Patients with AP (n=506) n (%)	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> OR (95% CI) <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<i>GGT7</i> G>A rs11546155	G/G	406 (77,5)	406 (80,2)	1,00	0,47
	G/A	112 (21,4)	93 (18,4)	0,83 (0,61–1,13)	
	A/A	6 (1,1)	7 (1,4)	1,17 (0,39–3,50)	0,37
	A	0,12	0,11	0,88 (0,67–1,16)	
<i>GGT7</i> C>T rs6119534	C/C	144 (34,4)	82 (22,3)	1,00	<0,001
	C/T	256 (61,1)	279 (76,0)	1,91 (1,39–2,64)	
	T/T	19 (4,5)	6 (1,6)	0,55 (0,21–1,44)	0,06
	T	0,35	0,4	1,22 (0,99–1,49)	

Примечание. Здесь и в табл. 2: <sup>1</sup> – отношение шансов и 95% доверительные интервалы с поправкой на возраст; <sup>2</sup> – уровень значимости различий в частотах генотипов между группами.

Note. Here and in Table 2: <sup>1</sup> – odds ratio and 95% age-adjusted confidence intervals; <sup>2</sup> – level of significance of differences in genotype frequencies between groups.

Главную роль в обезвреживании вторичных продуктов перекисидации играют глутатионтрансферазы, конъюгирующие токсичные продукты перекисного окисления липидов с глутатионом [3].

Наблюдаемое при остром панкреатите (ОП) истощение глутатиона в поджелудочной железе обусловлено его расщеплением, это подтверждается увеличением содержания цистеина и  $\gamma$ -глутамилцистеина [4], что, по утверждению А. Meister, может быть вызвано преждевременной активацией проферментов, поскольку активированные протеазы, такие как карбоксипептидаза, могут расщеплять глутатион [5]. Активация трипсиногена, инициированная приемом алкоголя, сопровождается нарушениями функционирования системы глутатиона и повреждением ткани поджелудочной железы при экспериментальном панкреатите [6]. Кроме того, известно, что глутатион необходим для превращения простагландина H2 (метаболита арахидоновой кислоты) с участием эндопероксидазы в простагландины D2 и E2, последний из которых оказывает цитопротекторное действие при алкогольном панкреатите [7].

Прогрессирующее снижение запасов глутатиона в эритроцитах и поджелудочной железе, наблюдаемое при панкреонекрозе, свидетельствует о недостаточ-

ности функционирования системы поддержания уровня глутатиона в клетках и использовании его эндогенного резерва [8].

Ген  $\gamma$ -глутамилтрансферазы 7 (*GGT7*) локализован на хромосоме 20q11.22. Ген отвечает за синтез фермента, расщепляющего  $\gamma$ -глутаминовые связи конъюгатов глутатиона. Изменения активности могут приводить к токсическому повреждению ткани.

**Цель** исследования – оценить совместный вклад полиморфных локусов rs11546155 и rs6119534 гена *GGT7* и некоторых факторов риска в развитие ОП.

## Материал и методы

В качестве материала для исследования использовали образцы ДНК, полученные от 506 неродственных пациентов с ОП (110 женщин и 396 мужчин) русской национальности (самоидентифицированы), находившихся на стационарном лечении в хирургических отделениях г. Курска с 2015 по 2020 г., и полученные в рамках проведенных за этот же период профилактических осмотров 524 неродственных лиц русской национальности (самоидентифицированы) без заболеваний желудочно-

**Таблица 2.** Анализ ассоциации генотипов полиморфизма rs6119534 C>T гена *GGT7* с риском развития острого панкреатита (ОП) у мужчин и женщин\***Table 2.** Analysis of the association of genotypes of polymorphic variant rs6119534 C>T *GGT7* with the risk of acute pancreatitis (AP) in men and women

Генотип Genotype	Здоровые люди / Healthy individuals n (%)	Пациенты с ОП / Patients with AP n (%)	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> OR (95% CI) <sup>1</sup>	p <sup>2</sup>
<b>Мужчины / Men</b>				
C/C-T/T	118 (38,3)	68 (26,5)	1,00	0,0027
C/T	190 (61,7)	189 (73,5)	1,73 (1,20–2,47)	
<b>Женщины / Women</b>				
C/C-T/T	45 (40,5)	20 (18,2)	1,00	5×10 <sup>-4</sup>
C/T	66 (59,5)	90 (81,8)	2,93 (1,57–5,44)	

\* – представлены статистически значимые результаты.

\* – statistically significant results are presented.

**Таблица 3.** Распределение и анализ ассоциаций гаплотипов *GGT7* с риском развития острого панкреатита (ОП)

**Table 3.** Distribution and analysis of associations of *GGT7* haplotypes with the risk of acute pancreatitis (AP)

Гаплотип <i>Haplotype</i>	SNPs		Здоровые люди <i>Healthy individuals</i>	Пациенты с ОП <i>Patients with AP</i>	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> <i>OR (95% CI)<sup>1</sup></i>	<i>p</i> <sup>2</sup>
	rs11546155	rs6119534				
H1	G	C	0,5337	0,5063	1,00	–
H2	G	T	0,3479	0,3881	<b>1,41 (1,05–1,88)</b>	<b>0,02</b>
H3	A	C	0,1183	0,0963	0,88 (0,63–1,23)	0,47
H4	A	T	0,0000	0,0093	–	–

Примечание. Здесь и в табл. 4: <sup>1</sup> – отношение шансов и 95% доверительные интервалы с поправкой на пол и возраст; <sup>2</sup> – уровень значимости различий в частотах генотипов между группами.

Note. Here and in table 4: <sup>1</sup> – odds ratio and 95% age-sex-adjusted confidence intervals; <sup>2</sup> – level of significance of differences in genotype frequencies between groups.

кишечного тракта (111 женщин и 413 мужчин). Средний возраст больных составил 48,9±13,1 года, здоровых лиц – 47,8±12,1 года.

Диагноз ОП устанавливали с использованием клинических рекомендаций, разработанных рабочей группой Российского общества хирургов. Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Проведена качественная и количественная оценка наличия вредных привычек – курения и употребления алкогольных напитков; к злоупотребляющим алкоголь относили употребляющих крепкие спиртные напитки по частоте – от 2 раз в неделю и чаще, по объему – от 200 г этанола и более, по длительности – от 10 лет и дольше.

С целью выявления факторов риска развития заболевания, связанных с особенностями и характером питания пациентов, оценивали частоту, количество и регулярность приемов различных видов пищевых продуктов, а также размер и количество съедаемых порций. С помощью детализированного опросника по питанию оценивали потребление мяса (свинины, говядины, баранины, мяса птицы), рыбы, морепродуктов, молока и молочных продуктов, свежих овощей и фруктов. Также оценивали потребление консервированных мясных, рыбных и овощных продуктов, соусов, майонеза, фастфуда, газированных и энергетических напитков. Для оценки частоты потребления различных видов продуктов использовали следующую шкалу: совсем не употребляю, употребляю 1–3 раза в месяц, 1–2 раза в неделю, 3–4 раза в неделю,

5–6 раз в неделю, 1–2 раза в день, 3 раза в день, 4 раза в день, 5 раз в день и более [9]. Полученные баллы суммировали и использовали для стратификации участников исследования на группы в зависимости от частоты потребления того или иного вида пищевого продукта (низкий, умеренный и высокий уровень потребления продукта). Рассчитывали содержание белков, жиров и углеводов в потребляемой пище с использованием таблиц калорийности продуктов питания, опубликованных Департаментом здравоохранения и социальной защиты населения Белгородской области (2017).

Геномную ДНК выделяли стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование полиморфизмов гена проводили с использованием технологии iPLEX на геномном времяпролетном масс-спектрометре MALDI-TOF MassARRAY-4 (AgenaBioscience, США). Для оценки ассоциаций аллелей и генотипов гена с риском развития ОП использовали критерий  $\chi^2$  и отношение шансов (ОШ) с 95% доверительными интервалами (ДИ). Статистический анализ проводили с использованием программ SNPStats и Statistica 10.0 (StatSoft, США).

## Результаты

Генотипы изучаемых полиморфизмов гена *GGT7* находились в соответствии с распределением Харди–Вайнберга ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 4.** Статистически значимые ассоциации полиморфных вариантов гена *GGT7* с риском развития острого панкреатита (ОП) – алкогольного и билиарного

**Table 4.** Statistically significant associations of polymorphic variants of the *GGT7* gene with the risk of acute pancreatitis (AP) – alcoholic and biliary

Ген / <i>Gene</i> ( <i>SNP ID</i> )	Генотип <i>Genotype</i>	Здоровые люди / <i>Healthy individuals</i> <i>n</i> (%)	Пациенты с ОП / <i>Patients with AP</i> <i>n</i> (%)	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> <i>OR (95% CI)<sup>1</sup></i>	<i>p</i> <sup>2</sup>
<b>Острый алкогольный панкреатит / <i>Acute alcoholic pancreatitis</i></b>					
<i>GGT7</i> (rs6119534)	C/C-T/T	163 (38,9)	78 (24,8)	1,94 (1,41–2,68)	<0,0001
	C/T	256 (61,1)	237 (75,2)		
<b>Острый билиарный панкреатит / <i>Acute biliary pancreatitis</i></b>					
<i>GGT7</i> (rs11546155)	G/G	406 (77,5)	69 (87,3)	0,37 (0,17–0,80)	<b>0,007</b>
	G/A-A/A	118 (22,5)	10 (12,7)		
<i>GGT7</i> (rs6119534)	C/C-T/T	163 (38,9)	12 (21,4)	2,15 (1,01–4,55)	<b>0,04</b>
	C/T	256 (61,1)	44 (78,6)		

**Таблица 5.** Характеристика основных средовых факторов и образа жизни у пациентов с острым панкреатитом (ОП) и у здоровых людей  
**Table 5.** Characteristics of the main environmental factors and lifestyle in patients with acute pancreatitis (AP) and healthy individuals

Фактор / Factor	Здоровые люди / Healthy individuals n (%)		Пациенты с ОП / Patients with AP n (%)		p
<b>Отношение к курению / Smoking</b>					
Не курят / Don't smoke	396 (69,1)		269 (49,2)		<0,0001
Курят / Smoke	177 (30,9)		278 (50,8)		
<b>Употребление алкоголя / Alcohol consumption</b>					
Частота употребления / Frequency					
– до 2 раз в неделю / up to 2 times a week	343 (59,9)		205 (37,5)		<0,0001
– 2 раза в неделю и более / 2 or more times a week	230 (40,1)		342 (62,5)		
Объем алкоголя / Volume of alcohol					
– до 200 г / up to 200 g	438 (76,4)		301 (55,0)		<0,0001
– 200 г и более / 200 g or more	135 (23,6)		246 (45,0)		
Длительность употребления алкоголя / Duration of drinking					
– до 10 лет / up to 10 years	385	67,2	289	52,8	<0,0001
– 10 лет и более / 10 years or more	188	32,8	258	47,2	
<b>Отношение к острой пище / Attitude towards spicy food</b>					
Употребляют реже чем ежедневно / Used less than daily	409	87,1	418	76,4	<0,0001
Употребляют ежедневно / Consumed daily	61	12,9	129	23,6	
<b>Отношение к соусам и майонезу / Attitude towards sauces and mayonnaise</b>					
Употребляют реже чем ежедневно / Used less than daily	372	79,2	397	72,6	0,01
Употребляют ежедневно / Consumed daily	98	20,8	150	27,4	
<b>Регулярность приема пищи / Meal frequency</b>					
Постоянная / Constant	118	20,6	108	19,7	0,8
Непостоянная / Unstable	455	79,4	439	80,3	
<b>Потребление жидкости / Water consumption</b>					
≤1 л/сут / ≤1 l/day	32	6,8	69	12,6	0,002
>1 л/сут / >1 l/day	438	93,2	478	87,4	

Проведенный анализ ассоциации аллелей и генотипов полиморфных вариантов rs11546155 и rs6119534 гена *GGT7* с риском развития ОП обнаружил повышенный риск развития заболевания у носителей генотипа C/T rs6119534 (табл. 1) как у мужчин, так и у женщин (табл. 2).

В табл. 3 представлены частоты гаплотипов гена *GGT7* и их сопоставление между группами обследованных – лицами из контрольной группы и пациентами с ОП. В обследуемых выборках обнаружено всего 3 частых гаплотипа. Наиболее часто встречались гаплотипы H1 и H2.

Установлено, что гаплотип H2 G-T ассоциируется с повышенным риском развития ОП. Кроме того, SNPs гена *GGT7* rs11546155 и rs6119534 находятся в выраженном отрицательном неравновесии по сцеплению друг с другом ( $D' = 0,902$ ).

При анализе влияния полиморфных локусов на развитие острого алкогольного (ОАП) и билиарного панкреатита (ОБП) были обнаружены статистически значимые ассоциации (табл. 4).

Из данных табл. 4 видно, что ОАП чаще развивался у носителей генотипа C/T rs6119534 *GGT7*, а ОБП – у носителей G/G rs11546155 и C/T rs6119534 *GGT7*.

В табл. 5, 6 представлены результаты сравнительного анализа средовых факторов риска в обеих группах. Количественные показатели, характеризующиеся от-

клонением от нормального распределения, представлены в табл. 6 в виде медианы (*Me*) и интерквартильного размаха (Q1–Q3).

Между группами выявлены различия по следующим показателям: курение, злоупотребление алкоголем, частое употребление острой пищи, соусов и майонеза, а также потребление жидкости менее 1 л/сут, воздействие всех факторов риска превалирует в группе больных.

Группы значительно различаются по всем исследуемым показателям.

Поскольку важное значение в развитии ОП как билиарного, так и алкогольного имеют известные факторы риска [10], мы провели анализ совместного влияния полиморфных локусов и средовых факторов (в том числе недостаточного потребления свежих овощей и фруктов, как основных поставщиков глутатиона в организм [11]) на развитие ОАП и ОБП, статистически значимые результаты представлены в табл. 7, 8. Так, частота употребления алкоголя более 2 раз в неделю и потребление жиров свыше 89 г/сут повышали риск развития ОАП у носителей C/T-T/T rs6119534 гена *GGT7*. Что касается ОБП, то у некурящих носителей генотипов G/A-A/A *GGT7* (rs11546155) риск развития заболевания снижался, а потребление жиров более 89 г/сут и свежих овощей и фруктов менее 27 г/сут повышало риск его развития у носителей генотипов, соответственно, C/T-T/T и C/T rs6119534 гена *GGT7*.

**Таблица 6.** Количественная характеристика факторов риска (курения, употребления алкоголя) и питания у пациентов с острым панкреатитом (ОП) и у здоровых людей

**Table 6.** Quantitative characteristics of risk factors (smoking, alcohol consumption) and nutrition for patients with acute pancreatitis and healthy individuals

Признак / Sign	Здоровые люди / Healthy individuals	Пациенты с ОП / Patients with AP	p*
	Me (Q1-Q3)		
Курение, количество выкуренных сигарет в год <i>Smoking, number of cigarettes smoked per year</i>	4000 (3600–7200)	7200 (5000–8000)	<0,0001
Алкоголь в перерасчете на этанол, литров этанола в год <i>Alcohol, liters of ethanol per year</i>	2,5 (1,0–4,0)	7,0 (2,0–14,0)	<0,0001
Потребление белка, г/сут / <i>Protein intake, g/day</i>	90 (89–95)	84 (79–89)	<0,0001
Потребление жиров, г/сут / <i>Fat intake, g/day</i>	84 (80–90)	89 (80–94)	<0,0001
Потребление углеводов, г/сут <i>Carbohydrate intake, g/day</i>	470 (390–440)	381 (369–400)	<0,0001
Потребление свежих фруктов и овощей в пересчете на углеводы, г/сут <i>Consumption of fresh fruits and vegetables in terms of carbohydrates, g/day</i>	30 (29–32)	27 (23–30)	<0,0001

\* – уровень значимости различий между группами (тест Манна–Уитни).

\* – level of significance of differences between groups (Mann–Whitney test).

При анализе совместного влияния локусов rs11546155 и rs6119534 гена *GGT7* и других изученных факторов связи с повышенным риском развития ОП мы не обнаружили.

### Заключение

В ходе проведенного исследования была выявлена ассоциация генотипа С/Т полиморфного варианта rs6119534 гена *GGT7* с повышенным риском развития ОП, причем обнаруженная ассоциация подтверждалась как у мужчин, так и у женщин. При анализе гаплотипов было установлено, что гаплотип H2 G-T ассоциирован с повышенным риском развития ОП. Анализ влияния полиморфных локусов на развитие алкогольного и билиарного панкреатита показал, что генотип С/Т rs6119534 гена *GGT7* чаще встречался как среди пациентов с ОАП, так и ОБП, а генотип G/G *GGT7* (rs11546155) – только

среди пациентов с ОБП. Анализ совместного влияния полиморфных локусов и средовых факторов выявил, что частота употребления алкоголя более 2 раз в неделю и потребление жиров свыше 89 г/сут повышали риск развития ОАП у носителей С/Т-Т/Т rs6119534 гена *GGT7*. Что касается ОБП, то у некурящих носителей генотипов G/A-A/A *GGT7* (rs11546155) риск развития заболевания снижался, а потребление жиров более 89 г/сут и свежих овощей и фруктов менее 27 г/сут повышало риск его развития у носителей генотипов, соответственно, С/Т-Т/Т и С/Т rs6119534 гена *GGT7*.

Проведенные в мире исследования доказали, что дисбаланс глутатиона наблюдается при многих патологических состояниях, таких как туберкулез, ВИЧ, сахарный диабет, онкологические заболевания [12]. Дефицит глутатиона связан не только с его недостаточным поступлением в организм с пищей, но и с нарушением функционирования ферментов, участвующих в его метаболизме. Выявление полиморфных вариантов генов

**Таблица 7.** Влияние факторов риска и полиморфного варианта rs6119534 гена *GGT7* на развитие острого алкогольного панкреатита (ОАП)

**Table 7.** Influence of risk factors and polymorphic variant rs6119534 of the *GGT7* gene on the development of acute alcoholic pancreatitis (AAlcP)

Генотип <i>Genotype</i>	Отсутствие фактора риска (f-) / No risk factor (f-)			Наличие фактора риска (f+) / Presence of a risk factor (f+)		
	здоровые люди <i>healthy individuals</i>	пациенты с ОАП <i>patients with AAlcP</i>	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> OR (95% CI) <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>	здоровые люди <i>healthy individuals</i>	пациенты с ОАП <i>patients with AAlcP</i>	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> OR (95% CI) <sup>1</sup> , p <sup>2</sup>
<b>Частота употребления алкоголя / Frequency of alcohol consumption</b>						
С/С	43 (30,7)	23 (28,4)	1,14 (0,61–2,12), 0,7	63 (36,2)	50 (21,4)	2,05 (1,31–3,20), 0,001
С/Т-Т/Т	97 (69,3)	58 (71,6)		111(63,8)	184 (78,6)	
<b>Потребление в пищу жиров более 89 г/сут / Fat intake more than 89 g per day</b>						
С/С	39 (33,6)	27 (28,7)	1,25 (0,69–2,26), 0,4	67 (33,7)	46 (20,8)	1,94 (1,25–3,03), 0,003
С/Т-Т/Т	77 (66,4)	67 (71,3)		132 (66,3)	175 (79,2)	

Примечание. Здесь и в табл. 8: <sup>1</sup> – ОШ (95% ДИ) – отношение шансов и 95% доверительные интервалы с поправкой на пол и возраст; <sup>2</sup> – уровень значимости, достигнутый при анализе взаимодействия SNP и фактора риска.

Note. Here and in table 8: <sup>1</sup> – OR (95% CI) – odds ratios and 95% confidence intervals adjusted for sex and age; <sup>2</sup> – the level of significance achieved in the analysis of the interaction of SNP and risk factor.



**Таблица 8.** Влияние факторов риска и полиморфных вариантов rs11546155 и rs6119534 гена *GGT7* на развитие острого билиарного панкреатита (ОБП)**Table 8.** Influence of risk factors and polymorphic variants rs11546155, rs6119534 of the *GGT7* gene on the acute biliary pancreatitis (ABP)

Генотип <i>Genotype</i>	Отсутствие фактора риска (f-) <i>No risk factor (f-)</i>			Наличие фактора риска (f+) <i>Presence of a risk factor (f+)</i>		
	здоровые люди <i>healthy individuals</i>	пациенты с ОБП <i>patients with ABP</i>	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> OR (95% CI) <sup>1</sup> , $p^2$	здоровые люди <i>healthy individuals</i>	пациенты с ОБП <i>patients with ABP</i>	ОШ (95% ДИ) <sup>1</sup> OR (95% CI) <sup>1</sup> , $p^2$
<b>Курение / Smoking</b>						
G/G	150 (75,8)	57 (87,7)	<b>0,34</b> <b>(0,15–0,78)</b> <b>0,04</b>	54 (83,1)	12 (5,7)	0,76 (0,14–4,01) 0,8
G/A-A/A <i>GGT7</i> (rs11546155)	48 (24,2)	8 (12,3)		11 (16,9)	2 (14,3)	
<b>Потребление жиров более 89 г/сут / Fat intake more than 89 g per day</b>						
C/C	16 (38,1)	2 (33,3)	1,13 (0,18–7,14) 0,8	36 (37,5)	9 (18,0)	<b>2,67</b> <b>(1,13–6,32)</b> <b>0,02</b>
C/T-T/T <i>GGT7</i> (rs6119534)	26 (61,9)	4 (66,7)		60 (62,5)	41 (82,0)	
<b>Потребление свежих овощей и фруктов менее 27 г/сут / Fresh vegetables and fruit consumption less than 27 g per day</b>						
C/C-T/T	51 (41,8)	4 (21,1)	2,60 (0,80–8,46) 0,09	9 (56,3)	8 (21,6)	<b>4,46</b> <b>(1,17–17,06)</b> <b>0,01</b>
C/T <i>GGT7</i> (rs6119534)	71 (58,2)	15 (78,9)		7 (43,8)	29 (78,4)	

ферментов метаболизма глутатиона, принимающих участие в развитии ОП, позволит своевременно проводить обоснованную фармакологическую коррекцию у носителей рискованных генотипов.

Таким образом, полиморфные локусы rs6119534 и rs11546155 гена *GGT7* влияют на активность фермента, а при воздействии определенных факторов риска, в том числе связанных с рационом питания, повышают вероятность развития ОП и могут использоваться в качестве

диагностических и прогностических факторов данного заболевания. В качестве мер профилактики заболевания целесообразными представляются мероприятия по поддержанию уровня глутатиона в организме на достаточном уровне посредством адекватного потребления свежих овощей и фруктов, аминокислот – предшественников эндогенного синтеза глутатиона (ацетилцистеин, глицин), а также запрета курения, злоупотребления алкоголем и ограничения потребления жирной пищи.

## Сведения об авторах

*Самгина Татьяна Александровна (Tatiana A. Samgina)* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней № 2, научный сотрудник НИИ генетической и молекулярной эпидемиологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Курск, Российская Федерация)

E-mail: tass@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7781-3793>

*Лазаренко Виктор Анатольевич (Victor A. Lazarenko)* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней института непрерывного образования, ректор ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России (Курск, Российская Федерация)

E-mail: kurskmed@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2069-7701>

## Литература

- Cotgreave I.A., Weis M., Atzori L., Moldéus P. Glutathione and protein function // *Glutathione: metabolism and physiological functions* (1<sup>st</sup> ed.). Editrd by Viña J. CRC Press, 1990. P. 155–176. DOI: <https://doi.org/10.1201/9780203713372>
- Flohé L. (ed.). *Glutathione* (1<sup>st</sup> ed.). CRC Press, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781351261760>
- Wrotek S., Sobocińska J., Kozłowski H.M., Pawlikowska M., Jędrzejewski T., Działuk A. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 4. P. 1393. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21041393>
- Bachhawat A.K., Yadav S. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the  $\gamma$ -glutamyl cycle // *IUBMB Life.* 2018. Vol. 70, N 7. P. 585–592. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.1756>
- Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; applications in research and therapy // *Pharmacol. Ther.* 1991. Vol. 51, N 2. P. 155–194. DOI: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90076-X](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90076-X)
- Liu K., Liu J., Zou B., Li C., Zeh H. J., Kang R., Tang D. Trypsin-mediated sensitization to ferroptosis increases the severity of pancreatitis in mice // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 13, N 2. P. 483–500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.09.008>
- Siegmund E., Weber H., Kasper M., Jonas L. Role of PGE2 in the development of pancreatic injury induced by chronic alcohol feeding in rats // *Pancreatol.* 2003. Vol. 3, N 1. P. 26–35. DOI: <https://doi.org/10.1159/000069141>

8. Прокопьева Н.В., Гуляева Л.Ф. Изменение активности глутатион-S-трансферазы печени при остром панкреатите и применение индукторов в различные сроки заболевания // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. Т. 129. № 5. С. 542–543. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02439801>
9. Шестаков А.М. Комплексный молекулярно-генетический анализ полиморфизма генов-кандидатов гипертонической болезни в популяции русских жителей Центрального Черноземья : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва : Российский университет дружбы народов, 2010. 21 с.
10. Weiss F. U., Laemmerhirt F., Lerch M. M. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis // *Visc. Med.* 2019. Vol. 35, N 2. P. 73–81. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499138>
11. Minich D. M., Brown B. I. A review of dietary (phyto) nutrients for glutathione support // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 9. P. 2073. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092073>
12. Teskey G., Abraham R., Cao R., Gyrurjian K., Islamoglu H., Lucero M., Venketaraman V. Glutathione as a marker for human disease // *Adv. Clin. Chem.* 2018. Vol. 87. P. 141–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.004>

## References

1. Cotgreave I.A., Weis M., Atzori L., Moldéus P. Glutathione and protein function. In: *Glutathione: metabolism and physiological functions* (1<sup>st</sup> ed.). Edited by Viña J. CRC Press; 1990: 155–76. DOI: <https://doi.org/10.1201/9780203713372>
2. Flohé L. (ed.). *Glutathione* (1<sup>st</sup> ed.). CRC Press; 2018. DOI: <https://doi.org/10.1201/9781351261760>
3. Wrotek S., Sobocińska J., Kozłowski H.M., Pawlikowska M., Jędrzejewski T., Działuk A. New insights into the role of glutathione in the mechanism of fever. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (4): 1393. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21041393>
4. Bachhawat A.K., Yadav S. The glutathione cycle: Glutathione metabolism beyond the  $\gamma$ -glutamyl cycle. *IUBMB Life.* 2018; 70 (7): 585–92. DOI: <https://doi.org/10.1002/iub.1756>
5. Meister A. Glutathione deficiency produced by inhibition of its synthesis, and its reversal; applications in research and therapy. *Pharmacol Ther.* 1991; 51 (2): 155–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(91\)90076-X](https://doi.org/10.1016/0163-7258(91)90076-X)
6. Liu K., Liu J., Zou B., Li C., Zeh H. J., Kang R., Tang D. Trypsin-mediated sensitization to ferroptosis increases the severity of pancreatitis in mice. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2022; 13 (2): 483–500. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2021.09.008>
7. Siegmund E., Weber H., Kasper M., Jonas L. Role of PGE2 in the development of pancreatic injury induced by chronic alcohol feeding in rats. *Pancreatology.* 2003; 3 (1): 26–35. DOI: <https://doi.org/10.1159/000069141>
8. Prokop'eva N.V., Gulyaeva L.F. Izmenenie aktivnosti glutation-S-transferazy pecheni pri ostrom pankreatite i primeneniye induktorov v razlichnye sroki zabolevaniya. *Byulleten' eksperimental'noj biologii i mediciny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2000; 129 (5): 542–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02439801> (in Russian)
9. Shestakov A.M. Comprehensive molecular genetic analysis of polymorphism of candidate genes for hypertension in the population of Russian residents of the Central Chernozem region: Abstract of Diss. Moscow: Peoples' Friendship University of Russia; 2010: 21 p. (in Russian)
10. Weiss F.U., Laemmerhirt F., Lerch, M.M. Etiology and risk factors of acute and chronic pancreatitis. *Visc Med.* 2019; 35 (2): 73–81. DOI: <https://doi.org/10.1159/000499138>
11. Minich D. M., Brown B. I. A review of dietary (phyto) nutrients for glutathione support. *Nutrients.* 2019; 11 (9): 2073. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092073>
12. Teskey G., Abraham R., Cao R., Gyrurjian K., Islamoglu H., Lucero M., Venketaraman V. Glutathione as a marker for human disease. *Adv Clin Chem.* 2018; 87: 141–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.acc.2018.07.004>

**Для корреспонденции**

Хамурчу Пинар – ассистент профессора кафедры питания и диетологии факультета медицинских наук Ускюдарского университета  
 Адрес: 34662, Турция, г. Стамбул, Ускюдар, Алтунизаде, ул. Халук Тюркской, д. 14  
 Телефон: (0216) 400-2222-5108  
 E-mail: pinar.hamurcu@uskudar.edu.tr  
<https://orcid.org/0000-0002-7569-6984>

**For correspondence**

Hamurcu Pinar – assistant professor Faculty of Health Sciences, Department of Nutrition and Dietetics, Uskudar University  
 Address: 34662, Turkey, Istanbul, Altunizade Mh.  
 Haluk Turksoy Sk., 14, Uskudar  
 Phone: (0216) 400-2222-5108  
 E-mail: pinar.hamurcu@uskudar.edu.tr  
<https://orcid.org/0000-0002-7569-6984>

Хамурчу П.

## Могут ли синдром ночного переедания и качество сна сильно повлиять на качество жизни в раннем взрослом возрасте?

Can night eating syndrome and sleep quality have strong relations with quality of life in early adulthood?

Hamurcu P.

Ускюдарский университет, 34662, г. Стамбул, Турция

Uskudar University, 34662, Istanbul, Turkey

*Расстройства сна могут снизить его эффективность и приводить к нарушениям пищевого поведения и синдрому ночного переедания. Расстройства пищевого поведения и синдром ночного переедания в свою очередь являются факторами, снижающими качество жизни.*

**Цель исследования** – изучение влияния синдрома ночного переедания, расстройств пищевого поведения и сна на качество жизни.

**Материал и методы.** В поперечном исследовании приняли участие 846 студентов, обучающихся в Университете Ускюдар в 2020/2021 учебном году и согласившихся участвовать в исследовании. Данные были собраны с помощью информационной формы, формы шкалы расстройств пищевого поведения SCOFF, опросника по ночному питанию (NEQ), Питтсбургского индекса качества сна (PSQI) и краткой формы Всемирной организации здравоохранения по качеству жизни (WHOQOL-BREF-TR), собранных в анкету для заполнения онлайн. Данные исследования были проанализированы с использованием программного пакета IBM SPSS v26®.

**Результаты.** Всего в исследовании приняли участие 846 студентов: 712 (84,2%) женщин и 134 (15,8%) мужчины. Средний возраст участников составил  $21,4 \pm 3,1$  года, а средний индекс массы тела –  $22,5 \pm 8,0$  кг/м<sup>2</sup>. Риск расстройства пищевого поведения был обнаружен у 38,4% студентов, риск синдрома ночного переедания – у 67,7%, плохое качество сна – у всех (100%) студентов. Установлено, что общий средний балл по шкале WHOQOL-BREF-TR и средние баллы по всем подпараметрам были ниже у учащихся с риском расстройств пищевого поведения и синдрома ночного переедания по сравнению с учащимися без таковых ( $p < 0,001$ ). Статистически значимая отрицательная корреляция была обнаружена между общим баллом PSQI и общим баллом по шкале WHOQOL-BREF-TR и баллами по всем подпараметрам участников ( $p < 0,001$ ).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие конфликта интересов.

**Для цитирования:** Хамурчу П. Могут ли синдром ночного переедания и качество сна сильно повлиять на качество жизни в раннем взрослом возрасте? // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 51–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-51-57> (англ.)

**Статья поступила в редакцию** 13.01.2022. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The study was not sponsored.

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

**For citation:** Hamurcu P. Can night eating syndrome and sleep quality have strong relations with quality of life in early adulthood? Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 51–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-51-57>

**Received** 13.01.2022. **Accepted** 14.03.2022.

**Заключение.** Студенты с риском синдрома ночного переедания прерывают сон из-за желания перекусить ночью, что является еще одним фактором, снижающим качество сна. Для формирования здорового поколения необходимо тщательно изучать сон и пищевые привычки и применять соответствующие методы лечения, выявляя неправильное отношение людей к питанию, расстройствам пищевого поведения и нарушениям сна.

**Ключевые слова:** качество жизни; синдром ночного переедания; нарушения пищевого поведения; сон

*Sleeping disorders can impair sleeping efficiency and lead to eating disorders and night eating syndrome. Eating disorders and night eating syndrome can be considered as factors that reduce the quality of life.*

**The aim** of the study was to investigate the effects of eating and sleeping disorders, and night eating syndrome, on quality of life.

**Material and methods.** The sample of the descriptive, cross-sectional research was comprised of 846 students, who were studying at Uskudar University in the 2020/2021 academic year, accepted to participate in the study and provided complete information. Data was collected with a diagnostic form, a SCOFF Eating Disorders Scale form, a Night Eating Questionnaire (NEQ) form, a Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) form, and a World Health Organization Quality of Life Short Form (WHOQOL-BREF-TR) together, all were created in Google Forms and applied online. Research data was evaluated with IBM SPSS v26<sup>®</sup> software.

**Results.** A total of 846 university students, consisting of 712 (84.2%) females and 134 (15.8%) males participated in the study. The mean age of the participants was  $21.4 \pm 3.1$  years, and the mean body mass index was  $22.5 \pm 8.0$  kg/m<sup>2</sup>. Eating disorders risk was found as 38.4%, night eating syndrome risk as 67.7% and all participants had poor sleep quality. WHOQOL-BREF-TR scale's total and all sub-dimension mean scores were found to be lower in students with a risk of eating disorders and night eating syndrome, compared to students without it ( $p < 0.001$ ). A statistically significant negative correlation was found between the PSQI total score and WHOQOL-BREF-TR scale's total and all sub-dimension scores of the participants ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion.** Students with a risk of night eating syndrome have interrupted sleep due to desire to eat at night, which is another factor that reduces sleep quality. For healthy generations, sleep and nutrition habits should be carefully examined and appropriate treatment methods should be applied by determining the faulty attitudes of individuals in nutrition, eating and sleeping disorders.

**Keywords:** quality of life; night eating syndrome; eating disorders; sleep

In addition to having an aging population, Turkey has a younger population compared to European countries. As of the end of 2020, the young population in the 15–24 age group constitutes 15.4% of the total population. Compared to the European Union member countries, Turkey has the highest young population; Latvia has the least percentage of young population with 9.1% as found in 2020 [1]. Improving the quality of young people's life is very important because of being in the process of completing their emotional, mental, sociocultural, physical and moral development.

World Health Organization (WHO) defines quality of life (QoL) as an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live, and in relation to their goals, expectations, standards and concerns [2]. WHO also defines health as a state of complete physical, mental and social well-being, and not merely the absence of disease or infirmity. As it means, individuals must reach the life quality standards that means to have a healthy life. WHO also defines quality of life as a comprehensive concept that is affected by one's physical

health, beliefs, psychological state, social relationships and environment. There are 6 topics under the WHO definition of quality of life as physical health, psychological state, level of independence, social relations, environmental characteristics, spirituality [2].

Quality of life can affect unhealthy eating behaviors and even lead to eating disorders [3]. Also as an unhealthy habit, night time snacking can be a risk for sleep and eating disorders [4, 5]. Eating disorders; self-respect and self-control struggles are characterized by a series of unhealthy attitudes and behaviors related to nutrition, body weight, and body shape. Many factors such as genetic, psychological and sociocultural factors contribute to the development of eating disorders [4]. The period of adolescence and transition to early adulthood is a very important period in terms of the highest risk of eating disorders and their emergence, diagnosis and prevention [5]. Night eating syndrome (NES) as one of the causes of obesity associated with excessive weight gain, is a syndrome with symptoms of not eating much during the day, hyperphagia and insomnia in the evening [6]. Diagnostic criteria of NES were determined as

follows; more than 25% of the food intake is after the evening meal and/or upon waking up and eating at night for 2 days or more a week, reluctance to eat in the morning and reduced food consumption, cravings after dinner or at night, having difficulty falling asleep for 4 days or more a week [7]. Currently, it is not defined as “Night Eating Disorder” in the ICD-10 Classification, but it can be categorized as “F50.9: Eating disorder, unspecified” [8].

Apart from being a state of inactivity that allows the organism to rest, sleep is a regeneration phase that prepares the whole body for life again, and is one of the basic daily life activities that affects the quality of life and health of individuals. Lack of sleep affects the functions of the central nervous system, and severe insomnia can cause progressive dysfunction. For this reason, it is accepted that sleep plays a role in the balance and restoration of normal brain functions [9]. Sleep disturbance can lead to eating disorders and NES by reducing sleep efficiency [10]. Eating disorders and NES also affect quality of life. In this study, it was **aimed** to examine the effects of night eating status, eating and sleep disorders on the quality of life of university students.

## Material and methods

The population of the cross-sectional, descriptive study was 5064 students studying at Uskudar University in the 2020/2021 academic year; the sample consists of 846 students who accepted to participate in the study and provided complete information. Data was collected with a diagnostic form, a SCOFF Eating Disorders Scale form, a Night Eating Questionnaire (NEQ) form, a Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) form, and a World Health Organization Quality of Life Short Form (WHOQOL-BREF-TR) together; all were created in Google Forms and applied online between February and April 2021. Research data was evaluated with IBM SPSS v26<sup>®</sup> software. Ethics Committee Approval, numbered 61351342/2021-19 and dated 29.01.2021, was obtained from Uskudar University Non-Interventional Research Ethics Committee.

In our study, total number of university students was 5064, and estimated minimum sample size of 384 was calculated using the formula for descriptive studies:

$$n = [DEFF \times Np(1 - p)] / [(d2/Z21 - \alpha / 2 \times (N - 1) + p \times (1 - p)] [11].$$

Our sample consisted of 846 students, as doubled estimated minimum size of sample. In the present study, socio-demographic and health information form with 14 questions and study related 4 scales were used. These scales were adapted to Turkish as explained in the scale’s details.

## Scales

### SCOFF Eating Disorders Scale

SCOFF is a scale used to screen for eating disorders developed by J.F. Morgan et al. in 2000. SCOFF is a screening test suitable for both genders in adolescence and young

adulthood. 0 to 5 points can be obtained from the scale. Each item with a ‘yes’ answer is given 1 point and 2 or more points are associated with the risk of eating disorder. The validity and reliability study of the scale for the Turkish population was conducted by O. Aydemir et al. (2015) and found suitable for Turkish society (Cronbach’s Alpha value: 0.74) [12]. In this study, the Cronbach’s Alpha value of the scale was 0.683.

### Night Eating Questionnaire (NEQ)

K.C. Allison et al. (2008) is a self-report questionnaire consisting of 14 questions that measures the frequency and presence of NES. The questionnaire includes questions about morning appetite and first food intake of the day, evening and night eating, food intake rate after dinner, cravings, control over night eating behavior, difficulty falling asleep, frequency of waking up at night, awareness and mood during night eating. The total score can be between 0 and 52. The cut-off score of 25 is recommended for screening research in the original study. In Turkish validity and reliability study [13] Cronbach’s Alpha value was 0.69, while in this study, the Cronbach’s Alpha value was 0.65.

### Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)

Pittsburgh Sleep Quality Index was developed by D.J. Buysse et al. in 1989. Its Turkish validity and reliability study was performed by M. Agargun et al. in 1996. PSQI is a 19-item self-report scale that evaluates sleep quality and disturbance in the past month. Each item of the test is scored equally between 0 and 3. By summing up the sub-scales, a total PSQI score ranging from 0 to 21 is obtained. While the sleep quality of those with a PSQI total score below 5 were evaluated as “good”, the sleep quality of those with a score of 5 and above were evaluated as “poor”; the higher the score, the worse the quality (Cronbach’s Alpha value: 0.80) [14]. In this study, the Cronbach’s Alpha value was 0.747.

### World Health Organization Quality of Life Scale – Short Form Turkish Version (WHOQOL-BREF-TR)

The scale consists of 26 questions characterizing the general perceived quality of life, developed by WHO. E. Eser et al. conducted the Turkish validity and reliability study of the scale in 1999 [15]. The WHOQOL-BREF-TR version of the scale consists of 27 questions, with a national question added during the Turkish validity studies. It consists of 4 sub-dimensions including questions. Scale; “Physical health domain”: questions about ability to carry out daily activities, dependence on drugs and treatment, vitality and exhaustion, mobility, pain and discomfort, sleep and rest, ability to work; “Spiritual health domain”: questions about positive and negative emotions, self-esteem, body image and appearance, personal beliefs and attention; “Social domain”: questions about relationships with other people, social support and sexual life, and “Environment and national environment domain”: home environment, physical safety and security, financial resources, access to health care, leisure time, physical environment and transportation. The scale

**Table 1.** Characteristics of participants (n=846)

Parameter	n	%
<i>Sex</i>		
Male	134	15.8
Female	712	84.2
<i>Exercise status</i>		
Yes	504	59.6
No	342	40.4
<i>Finding physical activity level sufficient</i>		
Yes	201	23.8
No	471	55.7
Not sure	174	20.6
<i>General health assessment status</i>		
Very bad	2	0.2
Bad	20	2.4
Neither	265	31.3
Good	475	56.1
Very good	84	9.9

is applicable to non-elderly adults. WHOQOL-BREF-TR is calculated in the range of 0 to 20 points. Total score can be found from 0 to 100, and also more than 50% means higher quality of life [15]. In this study, the Cronbach's Alpha value of the scale was 0.843.

### Data analyses

Descriptive statistics for categorical variables were presented as frequency and percentage. The conformity of the numerical variables to the normal distribution was checked with the "Shapiro-Wilk Test". The mean and standard deviation ( $M \pm \delta$ ) results were given for those whose descriptive statistics of numerical variables show normal distribution. In the comparison of two independent groups, since the data confirmed the assumptions of the parametric tests, the "Independent Sample T-Test" was used. Examination of the relationships between the scales was determined with the "Pearson Product-Moment Correlation Coefficient". In the interpretation of the correlation coefficient, "very weak correlation if  $<0.2$ ", "weak correlation if between  $0.2-0.4$ ", "moderate correlation if between  $0.4-0.6$ " and "high correlation if between  $0.6-0.8$ ", "very high correlation if  $>0.8$ " criteria were used. In addition, statistical significance level was taken into account as " $\alpha < 0.001$ " in all calculations and interpretations,

**Table 2.** NEQ, SCOFF, PSQI and WHOQOL-BREF-TR scores of the participants (n=846)

NEQ	n	%
NEQ (-)	273	32.3
NEQ (+)	573	67.7
<b>SCOFF</b>		
SCOFF (-)	521	61.6
SCOFF (+)	325	38.4
<b>PSQI, <math>M \pm \delta</math></b>		
Good	–	–
Poor	846	100
<b>WHOQOL-BREF-TR, <math>M \pm \delta</math></b>		
Physical health domain	56.25 $\pm$ 8.55	
Psychological domain	15.12 $\pm$ 2.44	
Social relationships domain	13.13 $\pm$ 2.69	
Environment domain	13.75 $\pm$ 3.13	
	14.25 $\pm$ 2.24	

NEQ – Night Eating Questionnaire; SCOFF – Eating Disorders Scale; PSQ – Pittsburgh Sleep Quality Index; WHOQOL-BREF-TR – World Health Organization Quality of Life Turkish Short Form;  $M \pm \delta$  – Mean  $\pm$  Standard Deviation.

and hypotheses were established as bidirectional. Statistical analysis of the data was performed with SPSS version 26 statistical analysis software.

### Results

In the present study, mean age of participants was  $21.4 \pm 3.1$  years, and mean body mass index was  $22.5 \pm 8.0$  kg/m<sup>2</sup>, as 84.2% female and 15.8% male as shown in Table 1. Most of the participants (56.1%) think that they have generally good health, and 55.7% of the participants do not find their physical activity level insufficient.

In Table 2, descriptive statistics of scales were shown. The NES risk was found as 67.7% and SCOFF eating disorders in 38.4% of participants. According to the total mean PSQI score, the sleep quality of all participants was found as "poor". All our participants had more than 50 in WHOQOL-BREF-TR.

The comparison of the sub-dimension and total scores of the scales are shown on Table 3. A statistically significant difference was found in the total and all sub-dimension scores of the WHOQOL-BREF-TR according to NEQ scores of the participants ( $p < 0.001$ ). The WHOQOL-BREF-TR scale's physical health, psychological, social relationships, environment domains, and total scores of the

**Table 3.** Comparison of the sub-dimension and total score of the WHOQOL-BREF-TR according to the NEQ night eating syndrome

WHOQOL-BREF-TR	NEQ (-) (n=273)	NEQ (+) (n=573)	t	p
Physical health domain	16.05 $\pm$ 2.25	14.67 $\pm$ 2.41	8.117	<0.001
Psychological domain	14.14 $\pm$ 2.36	12.66 $\pm$ 2.70	8.162	<0.001
Social relationships domain	14.47 $\pm$ 2.98	13.41 $\pm$ 3.15	4.664	<0.001
Environment domain	14.79 $\pm$ 2.16	13.99 $\pm$ 2.23	4.960	<0.001
<b>WHOQOL-BREF-TR total</b>	<b>59.46<math>\pm</math>7.84</b>	<b>54.73<math>\pm</math>8.46</b>	<b>7.779</b>	<b>&lt;0.001</b>

NEQ – Night Eating Questionnaire; WHOQOL-BREF-TR – World Health Organization Quality of Life Turkish Short Form; t – Independent Sample T-Test.

**Table 4.** Sub-dimension and total scores of the WHOQOL-BREF-TR according to SCOFF Eating Disorder Status

WHOQOL-BREF-TR	SCOFF Eating Disorder Status		<i>t</i>	<i>p</i>
	SCOFF (-) ( <i>n</i> =521)	SCOFF (+) ( <i>n</i> =325)		
Physical health domain	15.65±2.18	14.26±2.60	8.070	<0.001
Psychological domain	13.87±2.37	11.96±2.75	10.362	<0.001
Social relationships domain	14.15±2.96	13.11±3.29	4.647	<0.001
Environment domain	14.57±2.08	13.73±2.39	5.231	<0.001
WHOQOL-BREF-TR total	58.25±7.80	53.06±8.75	8.743	<0.001

SCOFF – Eating Disorder Scale; WHOQOL-BREF-TR – World Health Organization Quality of Life Turkish Short Form; *t* – Independent Sample T-Test.

participants who had a high risk of NES were statistically lower than those of the participants without risk of NES.

In Table 4, WHOQOL-BREF-TR and sub-dimensions according to the SCOFF of the participants are shown. Statistically significant differences were found in the total and all sub-dimension scores of the WHOQOL-BREF-TR according to the SCOFF scores ( $p<0.001$ ). WHOQOL-BREF-TR sub-dimension (physical health, psychological, social relationships, and environment domains) and mean total scores of the participants with eating disorders were statistically lower than of the students without eating disorders.

Correlations between WHOQOL-BREF-TR and PSQI are given in Table 5. A statistically significant negative correlation was found between the PSQI total score of the participants, the total and all sub-dimension scores of the WHOQOL-BREF-TR. A negative weak correlation was found between the total PSQI score and the physical health domain ( $r=-0.295$ ,  $p<0.001$ ). Also, as the total score of PSQI increased, there was a decrease of 24.9% in the psychological domain score ( $r=-0.249$ ,  $p<0.001$ ). A statistically significant negative very weak correlation was found between the total score of PSQI and the social relationships domain and the environment domain (Table 5). In addition, as the total score of PSQI increased, there was a 26.9% decrease in the total score of WHOQOL-BREF-TR ( $r=-0.269$ ,  $p<0.001$ ).

## Discussion

In this study, we tried to find relations between NES, sleep quality, eating disorders with the quality of life in an early adulthood sample. Many new studies stated about eating disorders prevalence in university students with SCOFF eating disorders assessment method, critical results were found as one in four university students [16], as well as half of medical faculty students [17]. Studies conducted in the general population and special groups report the prevalence of eating behavior disorders can go up to the range of 58% [18]. In this study, the predisposition to eating disorders was found to be quite high in university students, although it was within the limits of the current literature. As being in early adulthood period, university students are spending time at home with social media. General promotion of thinness in social media, broadcasting the body image of popular individuals as role models may be thought to be reason why they put restrictions on their nutrition.

Studies about the NES prevalence in early adulthood differs [19–21]. In a review, it was found that 0.3 to 9.4% of samples found to be at NES risk [19]. In an interventional study the risk was also estimated as 3.3% [20]. In 2022, a big meta-analyses showed that early adulthood can be a risk factor for NES [21]. Similar to the literature, in the present study the prevalence of night eating in university students was found 67.7%. It was correlated with the response to the question “What do you prefer when you want to consume something at night?” (and the statement “I don’t consume anything at night”). NES is one of the most frequently observed eating behavior disorders in recent years [10]. It can be thought the fact that university students continuing their education online from home due to pandemic affects their health behaviors such as day/night confusion, sleep, physical activity and nutrition, and can be a reason behind the prevalence of NES being high in our study.

In this study, WHOQOL-BREF-TR and sub-dimension scores were high, as total score was more than 50 points. Compared to a study conducted on university students, although the WHOQOL total and sub-dimension mean scores were lower in this study, but results were found in parallel with the current literature [22–24]. In a systematic review published in 2016, it was found that eating disorders reduce the quality of life and there is a significant relationship between severity of symptoms of eating disorders and quality of life [3]. In this study, the WHOQOL-BREF and all sub-dimensions’ mean scores of the participants with the high risk in eating disorders were statistically lower than in healthy ones. Individuals with eating disorder risk (binge eating, vomiting, laxative use, compulsive exercise, intense dietary restrictions, and excessive preoccupation with body shape and weight) may have

**Table 5.** Correlation coefficients between WHOQOL-BREF-TR total and sub-dimension scores and PSQI

WHOQOL-BREF-TR	Total PSQI	
	<i>r</i>	<i>p</i>
Physical health domain	-0.295*	<0.001
Psychological domain	-0.249	<0.001
Social relationships domain	-0.154	<0.001
Environment domain	-0.193	<0.001
WHOQOL-BREF-TR total	-0.269	<0.001

PSQI – Pittsburgh Sleep Quality Index; WHOQOL-BREF-TR – World Health Organization Quality of Life Turkish Short Form; *r* – Pearson Product-Moment Correlation Coefficient.

more impairment in functionality and mental health problems [25]. Impairments in functionality cause physical and mental problems, as well as social ones in professional life and interpersonal relationships. Therefore, we think that impaired eating behavior can have a strong effect with lower quality of life. In this study, the total and all sub-dimension mean scores of the WHOQOL-BREF-TR scale were found lower in participants with NES risk. One of the most important indicators in determining the quality of life is the health status.

In literature, the amount of university students having a “poor” sleep quality according to the PSQI assessment was found 64.2% [26] and 73% [27]. In this study, all of the participants were found to have ‘poor’ sleep quality according to the PSQI assessment. Although this result was quite high compared to the data of the pre-COVID-19 pandemic, it was shown that sleep disorders could be increased by the COVID-19 pandemic. The literature indicates that the quality of life of individuals with low sleep quality will also decrease [21–23]. Similarly, in this study, it was determined that sleep disorder risk as an increase in sleep disturbance was related to quality of life. Increasing scores of PSQI, which measures an individual’s sleep quality over a one-month period, indicate that sleep quality decreases. In some studies that examined the relationship between quality of life and sleep quality with such

tools as PSQI and WHOQOL-BREF together, it was stated that the quality of life has a positive relation with the sleep quality [28–30]. Supporting the literature, in this study a statistically significant negative correlation was found between the total score of PSQI and the total, all sub-dimension scores of the WHOQOL-BREF-TR scale in university students. Based on the results obtained from the studies in the literature, it can be deduced that quality of life of individuals may decrease due to sleep quality deterioration. In literature, poor sleep quality was thought to be associated with worse life quality as it can cause serious physiological and psychological problems, and poor academic performance in the context of educational success [5, 10, 21].

## Conclusion

Decreased sleep quality is a vicious cycle that poses a risk to eating disorders and quality of life deterioration. Consciousness and awareness about eating can be increased by providing trainings on healthy nutrition to individuals. This study is actual because of the inadequacy of studies on young adults in the literature on quality of life and in terms of guiding future studies on sleep, night eating and life quality.

## Литература/References

1. Youth with Statistics. Turkish Statistical Institute (TUIK). URL: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Istatistiklerle-Genclik-2020-37242>
2. WHOQOL: Measuring Quality of Life. URL: <https://www.who.int/tools/whoqol>
3. Ágh T., Kovács G., Supina D., Pawaskar M., Herman B.K., Vokó Z., et al. A systematic review of the health-related quality of life and economic burdens of anorexia nervosa, bulimia nervosa, and binge eating disorder. *Eat Weight Disord.* 2016; 21 (3): 353–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40519-016-0264-x>
4. Levine M.P., Piran N., Jasper K. Eating disorders. In: T.P. Gullotta, R.W. Plant, M.A. Evans (eds). *Handbook of Adolescent Behavioral Problems: Evidence-Based Approaches to Prevention and Treatment*. Boston, MA: Springer Science + Business Media, 2015: 305–28. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7497-6\\_16](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-7497-6_16)
5. Budkevich R.O., Bakumenko O.E., Evdokimov I.A., Budkevich E.V. Effects of nighttime snacking in students on their physiological parameters. *Voprosy pitaniia.* 2014; 83 (3): 17–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2014-00025> (in Russian) [Будкевич Р.О., Бакуменко О.Е., Евдокимов И.А., Будкевич Е.В. Влияние ночного употребления пищи у студентов на некоторые их физиологические показатели // Вопросы питания. 2014. Т. 83, № 3. С. 17–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2014-00025>]
6. Stunkard A.J., Grace W.J., Wolff H.G. The night-eating syndrome: a pattern of food intake among certain obese patients. *Am J Med.* 1955; 19 (1): 78–86. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(55\)90276-x](https://doi.org/10.1016/0002-9343(55)90276-x)
7. Allison K., Lundgren J., O’Reardon J., Geliebter A., Gluck M., et al. Proposed diagnostic criteria for night eating syndrome. *Int J Eat Disord.* 2010; 43 (3): 241–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/eat.20693>
8. World Health Organization (WHO). ICD-10 Version: 2019. URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/F50.2>
9. Guyton A.C., Hall J.E. States of brain activity – sleep, brain waves, epilepsy, psychoses. In: *Textbook of Medical Physiology*. Elsevier; Saunders, 2006: 739–47.
10. Allison K.C., Spaeth A., Hopkins C.M. Sleep and eating disorders. *Curr Psychiatry Rep.* 2016; 18 (10): 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-016-0728-8>
11. Sullivan K.M., Dean M., Soe M.M. OpenEpi: a web-based epidemiologic and statistical calculator for public health. *Public Health Rep.* 2009; 124 (3): 471–4. DOI: <https://doi.org/10.1177/003335490912400320>
12. Aydemir O., Koksall B., Sapmaz S.Y., Yuceyar H. Reliability and validity of Turkish form of SCOFF Eating Disorders Scale. *Anatol J Psychiatry (Anadolu Psikiyatri Dergisi).* 2015; 16 (S1): 31–6. DOI: <https://doi.org/10.5455/APD.174219>
13. Atasoy N., Saraçlı Ö., Konuk N., Ankaralı H., Guriz S.O., Akdemir A., et al. Validity and reliability study of the Night Eating Questionnaire – Turkish form in the psychiatric outpatient population. *Anatol J Psychiatry (Anadolu Psikiyatri Dergisi).* 2014; 15 (3): 238–47. DOI: <https://doi.org/10.5455/apd.39829>
14. Agargun M.Y., Kara H., Anlar O. The validity and reliability of the Pittsburgh sleep quality index. *Turk J Psychiatry [Turk Psikiyatri Derg.]* 1996; 7 (2): 107–15.
15. Eser E., Fidaner H., Fidaner C., Eser S.Y., Elbi H., Göker E. Psychometric properties of WHOQOL-100 and WHOQOL-BREF. *J Psychiatry Psychol Psychopharmacol.* 1999; 7 (2): 23–40.
16. Kochan N.Z., Arslan M. Examining the relationship of seasonal change with emotional appetite and eating attitudes: a study on university students. *Bati Karadeniz Tıp Dergisi.* 2021; 5 (2): 210–7. DOI: <https://doi.org/10.29058/mjwbs.859888>
17. Telatar T.G. Evaluating the frequency of nutrition and eating disorders and related factors among university students of a medical faculty. *Firat J Med.* 2021; 26 (2): 68–73.
18. Uzdil Z., Kayacan A.G., Ozyildirim C., Kaya S., Kılınc G.E., Asal C., Kaya P.S. Investigation of orthorexia nervosa presence and eating attitude in adolescents. *Samsun J Health Sci.* 2019; 4 (1): 8–13.
19. Bruzas M.B., Allison K.C. A review of the relationship between night eating syndrome and body mass index. *Curr Obes Rep.* 2019; 8 (2): 145–55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00331-7>
20. Hymowitz G., Salwen J., Salis K.L. A mediational model of obesity related disordered eating: the roles of childhood emotional abuse and self-perception. *Eat Behav.* 2017; 26: 27–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eatbeh.2016.12.010>
21. Lepley T., Schwager Z., Khalid Z. Identification and management of night eating syndrome in the adolescent and young adult population. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022; 24 (1): 21r03062. DOI: <https://doi.org/10.4088/PCC.21r03062>
22. Burdurlu M.C., Cabbar F., Dagan V., Kulle C., Ozenen D.O., Tomruk C.O. Assessing the quality of life of dental students by using the WHOQOL-BREF scale. *Balkan J Dent Med.* 2020; 24 (2): 91–5. DOI: <https://doi.org/10.2478/bjdm-2020-0015>
23. Toker B., Kalipci M.B. Evaluation of the quality of life of university students: Akdeniz University Case. *OPUS Int J Soc Res.* 2021; 18 (39): 405–30. DOI: <https://doi.org/10.26466/opus.843021>
24. Arslanoglu C., Acar K., Mor A., Baynaz K., Karakas F., Ipekoglu G., et al. Investigating the quality of life of university students in terms of exercise status. *Erzincan University J Educ Faculty.* 2021; 23 (1): 187–98. DOI: <https://doi.org/10.17556/erziefid.745549>



25. Jenkins P.E., Hoste R.R., Doyle A.C., Eddy K., Crosby R.D., Hill L., et al. Health-related quality of life among adolescents with eating disorders. *J Psychosom Res.* 2014; 76 (1): 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2013.11.006>
26. Erdogan N., Karabe, M.P., Tok S., Guzel D., Ekerbicer H.Ç. Determination of sleep quality and affecting factors in students of Sakarya University Medical Faculty. *Sakarya Med J.* 2018; 8 (2): 395–403. DOI: <https://doi.org/10.31832/smj.413752>
27. Salva T., Gulluoglu M.A., Kay M., Ozdemir K.U. The sleep quality and affecting factors Maltepe University Medical Faculty 1st and 6th Grade Students. *Maltepe Med J.* 2020; 12 (2): 27–33. DOI: <https://doi.org/10.35514/mtd.2020.26>
28. Shamsaei F., Yadollahifar S., Sadeghi A. Relationship between sleep quality and quality of life in patients with bipolar disorder. *Sleep Sci.* 2020; 13 (1): 65–9. DOI: <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190135>
29. Zarch M.K., Sorbi M.H. Structural relationships between depression, perceived stress, sleep quality, and quality of life: evidence from Iranian elderly. *Thrita.* 2019; 8 (2): e101115. DOI: <https://doi.org/10.5812/thrita.101115>
30. De Carvalho J.S.V., Oliveira I., Rosa R., Barata C., Fradinho M., Oliveira L., et al. Sleep quality and quality of life in physicians and nurses working at a Central Hospital. *Eur Respir J.* 2018; 52: 4372. DOI: <https://doi.org/10.1111/jsr.13096>

**Для корреспонденции**

Вржесинская Оксана Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
Телефон: (495) 698-53-30  
E-mail: vr.oksana@yandex.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-8973-8153>

Вржесинская О.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Пилипенко В.В., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Шарафетдинов Х.Х.

## Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным нефропатией

Vitamin supply of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by nephropathy

Vrzheshinskaya O.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Pilipenko V.V., Plotnikova O.A., Alekseeva R.I., Sharafetdinov Kh.Kh.

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

*Недостаточное содержание витаминов в питании служит фактором риска развития различных заболеваний и их прогрессирования, вклад в развитие дефицита этих микронутриентов может вносить и лекарственная терапия. Данные по фактической обеспеченности витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2) и с диабетической нефропатией (ДН) необходимы для разработки мер по ее улучшению.*

**Цель работы** – сравнить обеспеченность пациентов с СД2 без ДН и с осложненным нефропатией СД2 витаминами по уровню в крови и экскреции с мочой.

**Материал и методы.** В одномоментном исследовании определяли концентрацию витаминов С (аскорбиновая кислота), А (ретинол), Е ( $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолы), D [25(OH)D], В<sub>2</sub> (рибофлавин) и  $\beta$ -каротин в сыворотке крови и витаминов С (аскорбиновая кислота), В<sub>1</sub> (тиамин), В<sub>2</sub> (рибофлавин) и В<sub>6</sub> (4-пиридоксидовая кислота) в утренней порции мочи, собранной натощак за 40–120 мин, у 57 пациентов (14 мужчин и 43 женщины в возрасте 42–75 лет) с СД2 и сопутствующим ожирением. В 1-ю группу исследования вошли 26 пациентов с СД2 (7 мужчин и 19 женщин, индекс массы

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (тема № 0410-2022-0002) без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

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

**Для цитирования:** Вржесинская О.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Пилипенко В.В., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Шарафетдинов Х.Х. Обеспеченность витаминами пациентов с сахарным диабетом 2 типа, осложненным нефропатией // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 58–71. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-58-71>

**Статья поступила в редакцию** 24.01.2022. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The research was carried out at the expense of a subsidy for the implementation of the state task (theme No. 0410-2022-0002) without attracting additional funding from third parties.

**Conflict of interest.** O.A. Vrzheshinskaya is a scientific editor and executive secretary of the editorial office of the journal, the other authors declare no conflicts of interest.

**For citation:** Vrzheshinskaya O.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Pilipenko V.V., Plotnikova O.A., Alekseeva R.I., Sharafetdinov Kh.Kh. Vitamin supply of patients with type 2 diabetes mellitus complicated by nephropathy. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 58–71. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-58-71> (in Russian)

**Received** 24.01.2022. **Accepted** 14.03.2022.

тела  $41,5 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>) с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c)  $8,0 \pm 1,4\%$ , концентрацией глюкозы в сыворотке крови  $8,1 \pm 0,6$  ммоль/л, скоростью клубочковой фильтрации (СКФ)  $86,7 \pm 3,0$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>, микроальбуминурией –  $18,0 \pm 2,0$  мг/сут. Во 1-ю группу вошел 31 пациент с СД2, осложненным ДН (7 мужчин и 24 женщины, индекс массы тела  $42,5 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>), с уровнем HbA1c  $6,4 \pm 0,2\%$ , концентрацией глюкозы в сыворотке крови  $6,8 \pm 0,3$  ммоль/л, СКФ  $62,8 \pm 2,7$  мл/мин на  $1,73$  м<sup>2</sup>, микроальбуминурией  $59,5 \pm 22,5$  мг/сут. Оценка витаминного статуса была проведена на основании концентрации витаминов в сыворотке крови и экскреции с мочой относительно нижней границы нормы, а также с использованием критериев оптимальной обеспеченности витаминами и их молярных соотношений.

**Результаты.** Пациенты с ДН по сравнению с пациентами с СД2 без нефропатии были лучше обеспечены витаминами B<sub>2</sub>, A и β-каротином: дефицит витамина B<sub>2</sub> обнаруживался у них в 3,2 раза реже (у 9,7%), β-каротин – в 1,8 раза реже (у 35,5%), концентрация ретинола ниже оптимальной также имела место в 2 раза реже (у 41,9%). При этом уровень α-токоферола ниже оптимального обнаруживался среди них у 67,7 против 50% среди пациентов с СД2 без нефропатии при существенно сниженной экскреции с мочой витаминов B<sub>1</sub> и B<sub>2</sub>. За исключением одного мужчины, остальные пациенты с ДН имели дефицит или недостаток витамина D. Характерными чертами витаминного статуса пациентов обеих групп были полное отсутствие лиц, синхронно оптимально обеспеченных всеми исследованными витаминами и β-каротином (при оценке витаминного статуса с использованием как абсолютных концентраций витаминов в сыворотке крови, так и 2 дополнительных параметров – молярных соотношений), и высокая частота выявления одновременно сниженных относительно оптимального уровня показателей витаминного статуса. Обнаруженная отрицательная корреляция между концентрацией β-каротина в сыворотке крови и гликемией ( $\rho = -0,359$ ,  $p = 0,006$ ), а также СКФ ( $\rho = -0,289$ ,  $p = 0,029$ ) и положительная с холестерином липопротеинов высокой плотности ( $\rho = 0,423$ ,  $p = 0,001$ ) указывает на необходимость улучшения обеспеченности организма больных СД2 этим антиоксидантом. Наличие отрицательной корреляции между концентрационным соотношением витаминов C и E и глюкозурией ( $\rho = -0,288$ ,  $p = 0,033$ ) и постпрандиальной гликемией ( $\rho = -0,313$ ,  $p = 0,031$ ) свидетельствует о необходимости поддерживать его на оптимальном уровне.

**Заключение.** Для пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением наиболее проблемными являются витамин D и β-каротин, сниженные концентрации которых встречаются чаще, чем других витаминов. Помимо оптимальной обеспеченности витаминами C и E крайне важно для них поддерживать на оптимальном уровне молярное соотношение концентрации аскорбиновой кислоты и α-токоферола в крови. Для пациентов с ДН необходима целенаправленная разработка специализированных содержащих эффективные дозы витаминных комплексов.

**Ключевые слова:** витамины; дефицит витаминов; сахарный диабет 2 типа; диабетическая нефропатия; полигиповитаминоз; сыворотка крови

*Insufficient vitamin content in the diet is a risk factor for the development of various diseases and their progression, and drug therapy can also contribute to the development of a deficiency of these micronutrients. Data on vitamin sufficiency of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and diabetic nephropathy (DN) are needed to develop measures to improve it.*

**The aim** of the research was to compare vitamin status of patients with T2DM without DN and those with T2DM complicated by nephropathy by assessing vitamin blood level and urinary excretion.

**Material and methods.** In a single-stage research, 57 patients with T2DM and concomitant obesity (14 men, 43 women aged 42–75 years) have been examined. The 1<sup>st</sup> group included 26 patients with T2DM (7 men and 19 women, BMI  $41,5 \pm 1,7$  кг/м<sup>2</sup>) with glycosylated hemoglobin (HbA1c) –  $8,0 \pm 1,4\%$ , blood serum glucose level  $8,1 \pm 0,6$  ммоль/л, glomerular filtration rate (GFR) –  $86,7 \pm 3,0$  мл/мин per  $1,73$  м<sup>2</sup>, microalbuminuria –  $18,0 \pm 2,0$  мг/сут. The 2<sup>nd</sup> group included 31 patients with T2DM complicated by DN (7 men and 24 women, BMI  $42,5 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>), with an HbA1c level of  $6,4 \pm 0,2\%$ , blood serum glucose level  $6,8 \pm 0,3$  ммоль/л, GFR –  $62,8 \pm 2,7$  мл/мин per  $1,73$  м<sup>2</sup>, microalbuminuria –  $59,5 \pm 22,5$  мг/сут. The determination of vitamins C (ascorbic acid), A (retinol), E (α- and γ-tocopherols), D [25(OH)D], B<sub>2</sub> (riboflavin) and β-carotene in blood serum and vitamins C (ascorbic acid), B<sub>1</sub> (thiamine), B<sub>2</sub> (riboflavin) and B<sub>6</sub> (4-pyridoxic acid) in the morning portion of urine collected on an empty stomach within 40–120 min was carried out. The vitamin status was assessed based on the concentration of vitamins in blood serum and urinary excretion relative to the lower limit of the norm, as well as using the criteria for the optimal supply and 2 molar ratios.

**Results.** Compared to patients with T2DM without nephropathy, patients with DN were better provided with vitamins B<sub>2</sub>, A and β-carotene: vitamin B<sub>2</sub> deficiency was found 3.2 fold less often (in 9.7%), β-carotene – 1.8 fold less often (in 35.5%), non-optimal retinol level occurred twice less often (in 41.9%). At the same time, serum α-tocopherol level below the optimal level was found in 67.7% of individuals versus 50% among patients with T2DM without nephropathy, with a significantly reduced urinary excretion of vitamins B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub>. With the exception of one man, the rest of the DN patients had a deficiency or lack of vitamin D. The characteristic features of the vitamin status of patients in both groups were the complete absence of individuals who were simultaneously optimally provided with all the studied vitamins and β-carotene (when assessing the vitamin status using both the absolute serum vitamin levels and 2 additional molar ratios), and a high frequency of detection of several simultaneously non-optimal vitamin status indicators. A negative correlation was found between blood serum level of β-carotene and glycemia ( $\rho = -0,359$ ,  $p = 0,006$ ), as well as GFR ( $\rho = -0,289$ ,  $p = 0,029$ ) and positive with high-density lipoprotein cholesterol ( $\rho = 0,423$ ,  $p = 0,001$ ), that indicated the need to increase this antioxidant blood level in patients with T2DM. The presence of a negative correlation between the concentration ratio of vitamins C and E and glucosuria ( $\rho = -0,288$ ,  $p = 0,033$ ) and postprandial glycemia ( $\rho = -0,313$ ,  $p = 0,031$ ) indicated the need to maintain it at an optimal level.

**Conclusion.** For patients with T2DM and concomitant obesity, vitamin D and β-carotene turned out to be the most problematic, since their reduced levels are detected more often than other vitamins. In addition to the optimal blood level of vitamins C and E, it is extremely important for them to maintain the blood molar ratio of ascorbic acid and α-tocopherol at an optimal level. The purposefully development of specialized vitamin complexes containing effective doses is necessary for patients with DN.

**Keywords:** vitamins; vitamin deficiency; type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; polyhypovitaminosis; blood serum

**Х**роническая болезнь почек (ХБП), наиболее распространенными причинами которой являются артериальная гипертензия и сахарный диабет (СД), признана фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, независимым от других общепринятых факторов риска [1–4]. ХБП предрасполагает к дефициту или, наоборот, к повышению уровня в крови микронутриентов (например, гипермагниемия) [5, 6]. Гипергликемия при СД 2 типа (СД2) приводит к снижению почечной реабсорбции фосфата и магния (Mg) [7]. Диетические ограничения, налагаемые на пациентов с ХБП, направленные на снижение потребления белка, фосфатов или калия, затрудняют обеспечение адекватного содержания микронутриентов в рационе.

Среди причин недостаточности микронутриентов у пациентов с ХБП называют снижение аппетита, нарушение всасывания вследствие гипергидратации и отека слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, гиперкатаболизм, потери белка с мочой, гормональный дисбаланс [1]. Одной из причин возникновения недостатка микронутриентов при болезнях почек является их потеря с мочой в результате применения диуретических и других лекарственных средств [8]. По сравнению со здоровыми лицами у пациентов с СД2 и микроальбуминурией или альбуминурией и без нее отмечалась повышенная экскреция тиамина и метаболита витамина В<sub>6</sub> – 4-пиридоксильной кислоты [9]. Концентрации витаминов В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub> (пиридоксаль-5'-фосфат), С, ниацина и фолатов в крови у пациентов с СД2 были значительно ниже, чем в группе здоровых лиц, предположительно, вследствие увеличенного в 2–6 раз клиренса этих витаминов с мочой и нарушения реабсорбции [10–12]. Сниженный уровень в сыворотке крови коферментной формы витамина В<sub>6</sub> – пиридоксаль-5'-фосфата (<30 нмоль/л) – обнаруживался в 2,4 раза чаще среди пациентов с СД2 (58–63 против 25% у здоровых) [12]. Дефицит фолатов и витамина В<sub>12</sub> может возникать вследствие снижения их всасывания при длительном приеме метформина [13].

Обнаружение ретинола в моче у пациентов с СД2 является специфическим признаком повреждения почечных канальцев, что позволяет более четко установить дисфункцию проксимальных канальцев по сравнению с таким маркером, как наличие в моче альбумина [14].

У пациентов с ХБП уменьшение экскреции фосфора приводит к гиперфосфатемии [(концентрация фосфора в сыворотке >4,6 мг/дл (1,48 ммоль/л)], ингибированию активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы и снижению образования в проксимальных почечных канальцах из витамина D [25(ОН)D] его активного метаболита – кальцитриола [15, 16]. Дефицит витамина D характерен для пациентов с ХБП и приводит к уменьшению всасывания кальция в кишечнике, гипокальциемии и увеличению секреции паратгормона [15, 16]. В экспериментах на крысах показано, что алиментарный дефицит витамина D ухудшает функционирование почек и вызывает их морфологические изменения [17]. Дефицит витамина D более распространен у пациентов с диабетической нефропатией (ДН). Имеется положительная значимая корреляция

между концентрацией 25(ОН)D и скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) [18]. Пациенты с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) >7% имели более низкий уровень 25(ОН)D по сравнению с пациентами с уровнем HbA1c <7% [19], а у пациентов с нормоальбуминурией концентрация 25(ОН)D в сыворотке крови была выше, чем у лиц с микро- или макроальбуминурией [18, 19]. У пациентов с ДН обнаружено антипротеинурическое, противовоспалительное и ренопротекторное действие витамина D [20].

Недостаточная обеспеченность витаминами усугубляет течение СД2 и других заболеваний, в том числе COVID-19 [21–23], а с другой стороны, СД2 ассоциирован с неблагоприятным исходом COVID-19, особенно среди пациентов старше 60 лет и с высокими показателями гликемии [21].

Потребление микронутриентов с пищей является потенциально модифицируемым фактором, который может играть определенную роль в профилактике дефицита пищевых веществ и обусловленных им метаболических нарушений. Представлялось целесообразным охарактеризовать обеспеченность витаминами пациентов с СД2 и ДН, что послужило бы обоснованием для разработки мер по ее улучшению.

**Цель работы** – оценить обеспеченность витаминами С, А, Е, D, В<sub>2</sub> и  $\beta$ -каротином по уровню в крови и водорастворимыми витаминами С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и В<sub>6</sub> по экскреции с мочой пациентов с СД2 без ДН и с осложненным нефропатией СД2.

## Материал и методы

Одномоментное исследование было выполнено в осенне-зимний период в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 2 от 02.03.2018).

При поступлении на лечение в отделение болезней обмена веществ и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» была оценена обеспеченность витаминами у 57 пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением (14 мужчин и 43 женщины) в возрасте 42–75 лет.

**Критерии исключения:** возраст моложе 20 и старше 80 лет, наличие ВИЧ-инфекции, вирусного гепатита В или С, гриппа, аллергических заболеваний.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. От всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

В 1-ю группу исследования вошли 26 пациентов 42–73 лет с СД2 (7 мужчин и 19 женщин) с индексом массы тела (ИМТ) 41,5 $\pm$ 1,7 кг/м<sup>2</sup>. СД2 с несколькими сосудистыми осложнениями имели 61,5% пациентов, у 34,6% пациентов СД2 протекал с одним осложнением, у 3,8% пациентов СД2 без осложнений. Сопутствующие

заболевания: гипертоническая болезнь II–III степени у 21 (80,8%) пациента, ишемическая болезнь сердца у 6 (23,1%) пациентов, неалкогольная жировая болезнь печени в стадии гепатоза у 23 (88,5%) пациентов, хронический калькулезный холецистит в стадии ремиссии у 3 (11,5%) пациентов. 30,7% пациентов получали пероральную сахароснижающую монотерапию метформин, остальные пациенты наряду с метформинем получали ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (11,5%), ингибиторы дипептидилпептидазы-1 (7,7%), ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (34,6%), сульфонилмочевину (34,6%). Комбинированную терапию 2 препаратами получали 26,9% пациентов, тремя – 15,4%, четырьмя – 7,7%.

Во 2-ю группу исследования был включен 31 пациент в возрасте 51–75 лет с ДН (7 мужчин и 24 женщины) и ИМТ  $42,5 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>. Диагностика ДН основывалась на наличии повышенной микроальбуминурии (>30 мг/сут) и/или сниженной СКФ (ХБП С2 и С3). Состояние всех пациентов этой группы характеризовалось множественными сосудистыми осложнениями. Сопутствующие заболевания: гипертоническая болезнь II–III степени у 27 (87,1%) пациентов, ишемическая болезнь сердца у 9 (29,0%) пациентов, неалкогольная жировая болезнь печени в стадии гепатоза у 28 (90,3%) пациентов, хронический калькулезный холецистит в стадии ремиссии у 3 (9,7%) пациентов. Пациенты получали пероральную сахароснижающую монотерапию метформинем (41,9%) или другими препаратами (12,9%). Остальные пациенты наряду с метформинем получали ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (38,7%), ингибиторы дипептидилпептидазы-1 (9,7%), сульфонилмочевину (22,6%), ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (19,4%). Комбинированную терапию двумя препаратами получали 22,5% пациентов, тремя – 12,9%, четырьмя – 6,5%, пятью – 3,2%.

Всем больным было проведено клиническое и лабораторно-инструментальное обследование, включавшее оценку антропометрических показателей и показателей компонентного состава тела с определением содержания жировой массы, массы скелетной мускулатуры, жидкости методом биоимпедансометрии на аппарате «InBody 720». Биохимические показатели определяли в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора «Konelab 30i» (Thermo Clinical LabSystems, Финляндия).

Для определения витаминов кровь из вены, взятую натощак после ночного голодания, центрифугировали в течение 15 мин при 600g, затем отбирали аликвоты сыворотки для определения каждого витамина, замораживали и хранили при температуре -37,4 °С (определение аскорбиновой кислоты проводили немедленно после центрифугирования).

Концентрацию в сыворотке крови витаминов А (ретинола) и Е ( $\alpha$ - и  $\gamma$ -токоферолы),  $\beta$ -каротина определяли с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [24], витамина В<sub>2</sub> (рибофлавина) – флуориметрически с использованием рибофлавинсвязывающего апобелка [25], аскорбино-

вой кислоты – визуальным титрованием реактивом Тильманса [26]. В качестве критериев адекватной обеспеченности исследуемыми витаминами традиционно использовали величины, обоснованные в предыдущих исследованиях [27], которые составили для витамина А – 30–80 мкг/дл, суммы токоферолов – 0,8–1,5 мг/дл, рибофлавина – 5–20 нг/мл, аскорбиновой кислоты – 0,4–1,5 мг/дл,  $\beta$ -каротина – более 10 мкг/дл. Лиц с показателями, не достигающими нижней границы нормы, считали недостаточно обеспеченными витамином. Кроме того, были использованы критерии оптимальной обеспеченности витаминами: для  $\alpha$ -токоферола концентрация  $\geq 1,3$  мг/дл или соотношенная с холестерином концентрация  $\geq 5,0$  мкмоль/ммоль, для аскорбиновой кислоты –  $\geq 0,9$  мг/дл при молярном соотношении витамин С/витамин Е (С/Е)  $\geq 1,5$ , для  $\beta$ -каротина – концентрация  $\geq 20$  мкг/дл [28], рибофлавина –  $\geq 10$  нг/мл [27], ретинола –  $\geq 63$  мкг/дл. Концентрацию 25-гидроксивитамина D [25(ОН)D] в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием наборов «25-Hydroxy Vitamin D EIA» (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания); критерию сниженной обеспеченности соответствовал уровень 25(ОН)D <30 нг/мл, дефицита – <20 нг/мл, глубокого дефицита – <10 нг/мл.

Обеспеченность организма водорастворимыми витаминами также оценивали по экскреции основных метаболитов с утренней порцией мочи, собранной за 40–120 мин натощак. Аскорбиновую кислоту – основной метаболит витамина С – определяли методом визуального титрования реактивом Тильманса [29]. Рибофлавин (витамин В<sub>2</sub>) определяли флуориметрически титрованием рибофлавинсвязывающим апобелком, тиамин (витамин В<sub>1</sub>) и основной метаболит витамина В<sub>6</sub> – 4-пиридоксильную кислоту – флуоресцентными методами [29]. В качестве нижней границы нормы использовали величины, обоснованные в предыдущих исследованиях, которые составили для аскорбиновой кислоты – 0,4 мг/ч, тиамина – 12 мкг/ч, рибофлавина – 13 мкг/ч, 4-пиридоксильной кислоты – 70 мкг/ч [29].

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы IBM SPSS Statistics для Windows (версия 23, «IBM», США). Для характеристики вариационного ряда рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ), медиану ( $Me$ ), стандартную ошибку среднего ( $m$ ), 25-й (Q1) и 75-й (Q3) перцентили. Оценку достоверности различий ( $p$ ) между группами наблюдения проводили с использованием непараметрических методов сравнения по  $U$ -критерию Манна–Уитни для независимых переменных, частоты явления – по критерию Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

### Клинико-биохимическая характеристика пациентов

У подавляющего большинства пациентов обеих групп (>80%) были диагностированы гипертоническая болезнь

II–III степени и неалкогольная жировая болезнь печени в стадии гепатоза. Обследованные группы пациентов не имели различий по возрасту и ИМТ (табл. 1). В то же время показатели состава тела помимо гендерных имели межгрупповые различия. У пациентов с ДН содержание общей жидкости (особенно у женщин) существенно превышало этот показатель у пациентов с СД2, но без нефропатии.

Гендерные различия по биохимическим показателям не обнаруживались, за исключением повышенного уровня креатинина у мужчин в 1-й группе (см. табл. 1). В то же время у пациентов с ДН концентрация креатинина, мочевины и мочевой кислоты в сыворотке крови была статистически значимо выше, а СКФ достоверно ниже, гликемия имела тенденцию к снижению, а глюкозурия, наоборот, тенденцию к повышению относительно показателя у пациентов без ДН.

Как медиана, так и 25–75-й перцентили содержания макроэлементов (кальций, фосфор и калий) в сыворотке крови пациентов с ДН находились в пределах нормы, при этом концентрация калия в крови мужчин была на 9,3% выше, чем у женщин ( $p=0,002$ ).

**Обеспеченность витаминами по содержанию в сыворотке крови**

Данные о витаминном статусе пациентов представлены в табл. 2.

Медиана концентрации ретинола в сыворотке крови у пациентов обеих групп находилась на уровне, характерном для оптимальной обеспеченности организма витамином А (см. табл. 2). Гендерных различий не выявлялось, уровень ретинола у пациентов с ДН был в среднем на 33,2% выше такового у пациентов без ДН ( $p<0,001$ ). Медиана концентрации β-каротина у пациентов с ДН также была статистически значимо выше (в среднем в 1,8 раза) по сравнению с лицами без ДН, превышая нижнюю границу нормы (10 мкг/дл). У мужчин с ДН этот показатель имел тенденцию к снижению в 2,7 раза по сравнению с пациентами женского пола.

Медиана концентраций в сыворотке крови суммы токоферолов, аскорбиновой кислоты и рибофлавина у пациентов обеих групп находилась в пределах нормы. При этом если соотнесенная с холестерином концентрация α-токоферола находилась на оптимальном уровне

**Таблица 1.** Характеристика и биохимические показатели крови и мочи обследованных пациентов

**Table 1.** Characteristics and blood and urine biochemical parameters of the examined patients

Показатель <i>Indicator</i>	Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i> ( <i>n=26</i> )		Диабетическая нефропатия <i>Diabetic nephropathy</i> ( <i>n=31</i> )	
	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>
<b>Антропометрические показатели / <i>Anthropometric indicators</i></b>				
Возраст, годы / <i>Age, years</i>	60,0	54,8–68,0	64,0	58,0–69,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup> / <i>Body mass index, kg/m<sup>2</sup></i>	41,1	35,5–46,6	39,8	35,0–49,2
– женщины / <i>women</i>	39,8	34,7–45,4	41,0	38,2–49,0
– мужчины / <i>men</i>	42,2	39,6–47,9	35,0	34,4–53,2
Общая жидкость, л / <i>Total body liquid, l</i>	39,0	35,9–47,6	45,9 <sup>0,028</sup>	42,3–48,8
– женщины / <i>women</i>	38,2	35,8–40,8	43,1 <sup>0,007</sup>	41,6–46,2
– мужчины / <i>men</i>	57,1 <sup>0,004 ж</sup>	43,8–59,4	58,2 <sup>0,001 ж</sup>	48,8–60,4
Масса скелетной мускулатуры, кг <i>Skeletal muscle mass, kg</i>	28,8	26,4–36,2	33,7 <sup>0,030</sup>	31,1–36,3
– женщины / <i>women</i>	27,5	25,4–30,3	32,8 <sup>0,008</sup>	30,6–34,2
– мужчины / <i>men</i>	42,7 <sup>0,004 ж</sup>	33,0–46,0	43,2 <sup>&lt;0,001 ж</sup>	37,9–45,9
Жировая масса, кг / <i>Fat mass, kg</i>	50,9	42,6–58,5	58,9 <sup>0,070</sup>	45,9–72,6
– женщины / <i>women</i>	47,5	42,6–56,8	57,8 <sup>0,032</sup>	47,3–71,9
– мужчины / <i>men</i>	60,6 <sup>0,088 ж</sup>	42,8–75,9	64,4	37,5–87,1
<b>Биохимические показатели крови / <i>Blood biochemical parameters</i></b>				
Белок, г/л / <i>Protein, g/l</i>	71,6	64,9–76,5	71,1	67,5–76,1
– женщины / <i>women</i>	71,6	64,0–75,5	71,4	67,3–75,9
– мужчины / <i>men</i>	73,2	69,4–78,1	71,1	68,5–76,6
Альбумин, г/л / <i>Albumin, g/l</i>	45,9	42,9–47,5	43,8	42,4–44,8
– женщины / <i>women</i>	45,9	43,0–47,5	43,8	42,3–45,0
– мужчины / <i>men</i>	44,9	42,5–48,4	43,8	43,3–44,1
Глюкоза, ммоль/л / <i>Glucose, mmol/l</i>	7,5	6,1–10,8	6,5 <sup>0,089</sup>	5,4–7,7
– женщины / <i>women</i>	6,8	6,1–10,6	7,0	5,7–7,7
– мужчины / <i>men</i>	8,2	6,2–11,4	6,0	5,0–8,2
HbA1c, %	6,5	6,1–7,8	6,4	5,9–6,7
– женщины / <i>women</i>	6,4	6,0–7,8	6,3	5,7–6,7
– мужчины / <i>men</i>	7,2	6,2–7,8	6,5	6,0–7,1

Окончание табл. 1

Показатель <i>Indicator</i>	Сахарный диабет <i>Diabetes mellitus</i> (n=26)		Диабетическая нефропатия <i>Diabetic nephropathy</i> (n=31)	
	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>	<i>Me</i>	<i>Q1-Q3</i>
Холестерин, ммоль/л / <i>Cholesterol, mmol/l</i>	4,75	4,03–5,23	4,29	3,26–5,56
– женщины / <i>women</i>	4,73	3,74–5,26	4,61	3,46–6,06
– мужчины / <i>men</i>	4,82	4,50–5,23	3,25 <sup>0,073ж</sup>	2,85–4,60
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л <i>Low-density lipoprotein cholesterol, mmol/l</i>	3,34	2,31–3,71	3,08	2,19–3,91
– женщины / <i>women</i>	3,19	2,24–3,79	3,09	2,36–4,11
– мужчины / <i>men</i>	3,39	3,21–3,50	2,19	1,84–3,48
Холестерин липопротеинов высокой плотности, ммоль/л <i>High-density lipoprotein cholesterol, mmol/l</i>	1,19	1,00–1,29	1,18	1,03–1,38
– женщины / <i>women</i>	1,20	1,10–1,30	1,21	1,07–1,40
– мужчины / <i>men</i>	0,99 <sup>0,015 ж</sup>	0,90–1,00	1,16	0,79–1,22
Аланинаминотрансфераза, МЕ/л <i>Alanine aminotransferase, IU/l</i>	25,0	15,2–31,0	18,0	15,0–28,0
– женщины / <i>women</i>	26,0	13,0–30,0	17,0	13,5–27,3
– мужчины / <i>men</i>	22,0	18,0–40,0	23,0	20,0–32,0
Аспартатаминотрансфераза, МЕ/л <i>Aspartate aminotransferase, IU/l</i>	22,1	18,8–26,9	18,8	17,1–22,3
– женщины / <i>women</i>	22,2	19,0–26,2	18,5 <sup>0,046</sup>	16,5–21,8
– мужчины / <i>men</i>	22,0	18,3–27,0	19,7	17,3–24,4
Креатинин, мкмоль/л / <i>Creatinine, μmol/l</i>	68,0	58,0–84,3	84,0 <sup>0,001</sup>	75,0–106,0
– женщины / <i>women</i>	61,0	57,0–76,0	81,5 <sup>&lt;0,001</sup>	72,0–98,3
– мужчины / <i>men</i>	90,0 <sup>0,004 ж</sup>	75,0–91,0	106,0	79,0–121,0
Мочевина, ммоль/л / <i>Urea, mmol/l</i>	4,20	3,34–5,80	6,44 <sup>0,001</sup>	5,32–7,09
– женщины / <i>women</i>	5,0	3,3–6,1	6,3 <sup>0,008</sup>	4,9–7,0
– мужчины / <i>men</i>	4,0	3,4–4,8	6,9 <sup>0,018</sup>	5,3–8,3
Мочевая кислота, мкмоль/л / <i>Uric acid, μmol/l</i>	328	250–426	387 <sup>0,008</sup>	350–478
– женщины / <i>women</i>	315	250–365	371	332–477
– мужчины / <i>men</i>	423	227–483	454	387–478
Билирубин, мкмоль/л / <i>Bilirubin, μmol/l</i>	8,4	7,9–14,9	10,7	9,1–13,3
– женщины / <i>women</i>	11,1	7,9–19,5	10,7	9,3–12,7
– мужчины / <i>men</i>	8,2	7,0–10,8	10,6	7,3–10,6
<b>Биохимические показатели мочи / <i>Urinary biochemical parameters</i></b>				
СКФ, мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> <i>Glomerular filtration rate, ml/min per 1.73 m<sup>2</sup></i>	89,0	75,8–99,0	63,0 <sup>&lt;0,001</sup>	51,5–73,5
– женщины / <i>women</i>	91,0	73,0–101,0	68,0 <sup>&lt;0,001</sup>	52,3–77,3
– мужчины / <i>men</i>	79,0	76,0–98,0	61,0 <sup>0,004</sup>	51,0–68,0
Глюкозурия, ммоль/л / <i>Glucosuria, mmol/l</i>	0,06	0,00–1,52	0,13 <sup>0,064</sup>	0,03–1,26
– женщины / <i>women</i>	0,03	0,00–1,56	0,16 <sup>0,024</sup>	0,04–4,21
– мужчины / <i>men</i>	0,00	0,00–2,80	0,02 <sup>0,055 ж</sup>	0,00–0,30
Микроальбуминурия, мг/сут / <i>Microalbuminuria, mg/day</i>	16,5	6,0–26,3	15,0	9,4–46,0
– женщины / <i>women</i>	12,5	6,3–22,0	14,0	9,0–60,3
– мужчины / <i>men</i>	17,0	5,8–32,8	28,0	17,0–46,0

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: верхний индекс – статистическая значимость отличия от показателя пациентов без нефропатии или от показателя у женщин (ж). Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Note. Here and in Tables 2, 3: the superscript is the statistical significance of the difference from the indicator in patients without nephropathy or the indicator in women (ж).

(≥5,0 мкмоль/ммоль), то в абсолютном выражении медиана концентрации этого витамина лишь у лиц 1-й группы приблизилась к оптимуму (≥1,3 мг/дл), причем у мужчин с ДН она имела тенденцию к более низким величинам. Концентрация γ-токоферола у пациентов с ДН также имела тенденцию к снижению по сравнению с уровнем у лиц без ДН, причем в основном за счет статистически

значимых различий у мужчин. Выявленные изменения коррелировали с тенденцией к более низким концентрациям глюкозы в крови у пациентов с ДН. Как молярное соотношение С/Е, так и медиана концентрации аскорбиновой кислоты также не достигали оптимального уровня и не имели статистических различий между группами обследованных.

Таблица 2. Концентрация витаминов в сыворотке крови пациентов с сахарным диабетом

Table 2. Serum vitamin level in patients with diabetes mellitus

Показатель Indicator	Сахарный диабет Diabetes mellitus (n=26)		Диабетическая нефропатия Diabetic nephropathy (n=31)	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
Ретинол, мкг/дл / Retinol, µg/dl	49,1	36,0–56,2	65,4 <sup>&lt;0,001</sup>	50,6–73,7
– женщины / women	48,4	36,4–56,2	67,4 <sup>0,001</sup>	50,5–77,4
– мужчины / men	51,2	32,6–63,2	64,9 <sup>0,097</sup>	56,7–69,8
β-Каротин, мкг/дл / β-Carotene, µg/dl	7,6	3,9–14,1	13,5 <sup>0,020</sup>	8,0–18,6
– женщины / women	8,1	4,6–17,1	14,0 <sup>0,029</sup>	9,6–20,2
– мужчины / men	3,2	1,9–12,6	5,1 <sup>0,085 ж</sup>	4,4–15,2
Токоферолы, мг/дл / Tocopherols, mg/dl	1,35	1,11–1,67	1,20	0,91–1,50
– женщины / women	1,36	1,11–1,71	1,24	0,92–1,58
– мужчины / men	1,27	1,09–1,63	1,04 <sup>0,053</sup>	0,83–1,20
α-Токоферол, мг/дл / α-Tocopherol, mg/dl	1,32	1,09–1,64	1,19	0,89–1,49
– женщины / women	1,34	1,10–1,68	1,22	0,89–1,56
– мужчины / men	1,25	1,07–1,56	1,02 <sup>0,053</sup>	0,83–1,19
α-Токоферол/холестерин, мкмоль/ммоль / α-Tocopherol/cholesterol, µmol/mmol	6,86	5,55–8,19	6,44	5,41–7,35
– женщины / women	7,63	5,61–8,21	6,15	5,48–7,31
– мужчины / men	6,79	5,28–6,97	7,05	5,19–8,67
γ-Токоферол, мг/дл / γ-Tocopherol mg/dl	0,026	0,018–0,035	0,020 <sup>0,080</sup>	0,016–0,028
– женщины / women	0,025	0,018–0,034	0,022	0,017–0,029
– мужчины / men	0,026	0,018–0,065	0,017 <sup>0,017, 0,014 ж</sup>	0,010–0,017
γ-Токоферол, % от суммы токоферолов / γ-Tocopherol, % of total tocopherols	1,86	1,47–2,41	1,95	1,57–2,60
– женщины / women	1,88	1,52–2,69	1,98	1,68–2,46
– мужчины / men	2,07	1,59–2,57	1,67	0,54–2,41
Аскорбиновая кислота, мг/дл / Ascorbic acid, mg/dl	0,70	0,45–0,90	0,59	0,32–0,8
– женщины / women	0,67	0,48–0,92	0,63	0,36–0,99
– мужчины / men	0,62	0,37–0,96	0,42	0,24–0,69
Витамин С/витамин Е, мкмоль/мкмоль / Vitamin C/vitamin E, µmol/µmol	1,0	0,8–1,9	1,1	0,6–1,9
– женщины / women	1,04	0,85–2,05	1,14	0,60–2,11
– мужчины / men	0,88	0,59–1,32	0,90	0,56–1,71
Рибофлавин, нг/мл / Riboflavin, ng/ml	7,5	4,6–11,2	9,5 <sup>0,015</sup>	6,9–15,9
– женщины / women	6,4	4,6–10,9	10,5 <sup>0,004</sup>	7,1–15,9
– мужчины / men	8,6	5,6–13,8	7,6	4,5–21,0
25(OH)D, нг/мл / 25(OH)D, ng/ml	–	–	14,8	10,9–19,9
– женщины / women	–	–	13,9	10,9–16,2
– мужчины / men	–	–	25,5 <sup>0,062 ж</sup>	10,4–28,5

Медиана концентрации рибофлавина у пациентов обеих групп не достигала оптимального уровня, причем у женщин с ДН была статистически значимо выше в 1,6 раза по сравнению с пациентками 1-й группы.

Концентрация 25(OH)D в сыворотке крови подавляющего большинства обследованных пациентов с ДН находилась на уровне, свидетельствующем о его недостатке. У 75% обследованных выявлялся выраженный дефицит витамина D (<20 нг/мл), а каждый 5-й пациент был маргинально обеспечен этим витамином (20–30 нг/мл). Лишь 1 мужчина из группы с ДН оказался адекватно обеспечен витамином D [концентрация 25(OH)D составила 49,4 нг/мл].

Таким образом, пациенты с ДН были лучше обеспечены витаминами А, В<sub>2</sub> и β-каротином при несколько более низком статусе витамина Е и поголовном дефиците или недостаточности витамина D.

**Оценка обеспеченности водорастворимыми витаминами по экскреции с мочой**

Оценка обеспеченности водорастворимыми витаминами по экскреции с разовой утренней порцией мочи (табл. 3) показала, что выведение витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, а также креатинина у пациентов с ДН было существенно ниже по сравнению с показателями пациентов с неосложненной формой СД2. Судя по сниженной относительно нижней границы нормы медианы экскреции тиамин, рибофлавина и 4-пиридоксидовой кислоты с мочой, большинство обследованных с ДН имели дефицит витаминов группы В. Медианы экскреции основных метаболитов витаминов группы В у пациентов из 1-й группы находились в пределах нормы или приближались к нижней границе нормы (витамин В<sub>6</sub>). Медиана выведения аскорбиновой кислоты с мочой у пациентов с СД2 также находилась вблизи нижней границы нормы. Гендерные различия



Таблица 3. Экскреция витаминов с утренней порцией мочи пациентов с сахарным диабетом

Table 3. Vitamin excretion with the morning urinary portion in patients with diabetes mellitus

Показатель Indicator	Сахарный диабет Diabetes mellitus (n=7)		Диабетическая нефропатия Diabetic nephropathy (n=31)	
	Me	Q1-Q3	Me	Q1-Q3
Витамин С (аскорбиновая кислота), мг/ч / Vitamin C (ascorbic acid), mg/h	0,46	0,06–0,72	0,59	0,33–0,82
– женщины / women	0,48	0,16–0,81	0,59	0,31–0,84
– мужчины / men	0,41	0,41–0,41	0,59	0,45–0,71
Витамин В <sub>1</sub> (тиамин), мкг/ч / Vitamin B <sub>1</sub> (thiamine), µg/h	25,9	13,5–34,4	8,0 <sup>0,005</sup>	3,4–16,9
– женщины / women	25,1	12,0–26,3	5,5 <sup>0,011</sup>	3,3–15,7
– мужчины / men	75,4	75,4–75,4	10,3 <sup>0,076</sup>	8,0–19,0
Витамин В <sub>2</sub> (рибофлавин), мкг/ч / Vitamin B <sub>2</sub> (riboflavin), µg/h	26,3	18,5–71,3	6,8 <sup>0,027</sup>	2,6–32,9
– женщины / women	29,0	19,5–77,8	4,9 <sup>0,044</sup>	1,9–30,9
– мужчины / men	71,3	71,3–71,3	14,6	4,6–66,4
Витамин В <sub>6</sub> (4-пиридоксидовая кислота), мкг/ч / Vitamin B <sub>6</sub> (4-pyridoxic acid), µg/h	68,1	65,7–89,3	51,7	23,1–97,2
– женщины / women	71,1	66,3–85,5	53,4	19,8–110,3
– мужчины / men	130,6	130,6–130,6	51,3	43,5–89,8
Креатинин, мг/ч / Creatinine, mg/h	42,3	35,4–43,7	25,7 <sup>0,012</sup>	13,7–39,6
– женщины / women	42,4	35,1–43,4	21,2 <sup>0,027</sup>	13,3–37,8
– мужчины / men	78,0	78,0–78,0	27,6	18,7–45,0

выявлялись только по отношению экскреции тиаминна с мочой у пациентов с ДН: выведение витамина В<sub>1</sub> у мужчин почти в 2 раза превышало таковое у женщин.

#### Оценка витаминного статуса пациентов по критериям адекватной и оптимальной обеспеченности

Результаты индивидуальной оценки витаминного статуса пациентов с использованием критериев адекватной и оптимальной обеспеченности представлены на рис. 1. Поскольку 25(OH)D в сыворотке крови был определен только у пациентов с ДН, а экскреция витаминов с мочой была измерена не у всех пациентов 1-й группы, сравнительная оценка витаминного статуса пациентов была проведена без учета этих показателей.

Приблизительно у 3/4 обследованных пациентов концентрация аскорбиновой кислоты в сыворотке крови не достигала оптимального уровня ( $\geq 0,9$  мг/дл), а дефицит витамина С ( $< 0,4$  мг/дл) отмечался у 19,2–32,3% пациентов (см. рис. 1). Примерно такую же картину выявила оценка обеспеченности этим витамином по экскреции аскорбиновой кислоты с утренней порцией мочи – сниженные показатели обнаруживались у 28,6–32,3% обследованных.

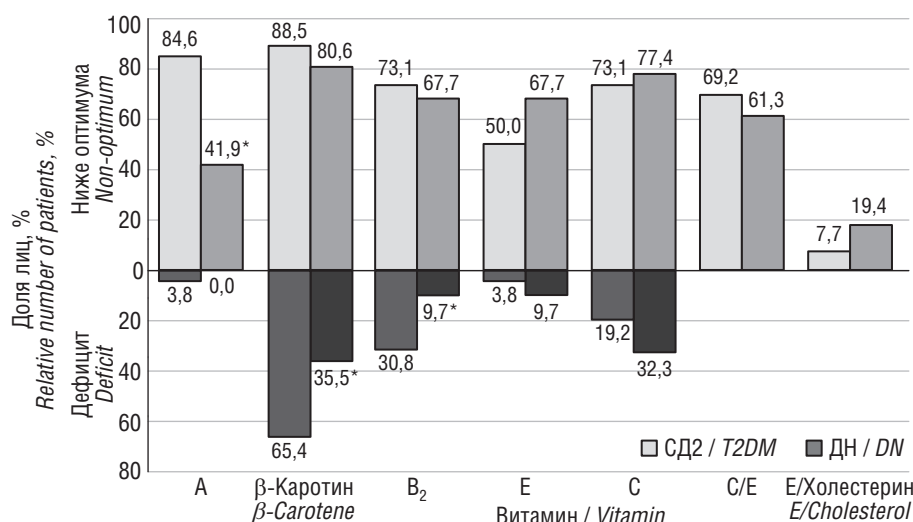
Сниженный уровень витамина А ( $< 30$  мкг/дл) в сыворотке крови имел место лишь у 1 пациента из 1-й группы, однако концентрация этого витамина ниже оптимальной выявлялась у 41,9% пациентов с ДН и в 2 раза чаще ( $p < 0,05$ ) среди пациентов 1-й группы. Содержание  $\beta$ -каротина ниже оптимального уровня ( $< 20$  мкг/дл) было отмечено более чем у 80% обследованных, причем дефицит ( $< 10$  мкг/дл) этого природного антиоксиданта выявлен более чем у 1/3 пациентов с ДН и в 1,8 раза чаще ( $p < 0,05$ ) среди пациентов с неосложненной формой СД2.

У 2/3 обследованных из обеих групп уровень рибофлавина в сыворотке крови не достигал оптимального ( $\geq 10$  нг/мл), а у 30,8% пациентов из 1-й группы был обнаружен дефицит витамина В<sub>2</sub> ( $< 5$  нг/мл). Среди пациентов с ДН сниженная относительно нижней границы нормы концентрация рибофлавина в сыворотке крови выявлялась в 3,1 раза реже, однако у 58,1% обследованных с данной патологией экскреция этого витамина соответствовала дефицитному состоянию. Пониженная по сравнению с нормой экскреция тиаминна и 4-пиридоксидовой кислоты была обнаружена соответственно у 67,7 и 61,3% пациентов с ДН.

Концентрация токоферолов в сыворотке крови, не достигающая нижней границы нормы (0,80 мг/дл), отмечалась редко, что характерно для лиц с ожирением, поскольку с повышением в сыворотке крови уровня липидов (холестерина, триглицеридов и т.д.) концентрация токоферолов также возрастает [30]. В то же время у половины пациентов 1-й группы и у 2/3 больных 2-й группы концентрация  $\alpha$ -токоферола не достигала оптимального уровня ( $> 1,3$  мг/дл). Этот результат подтверждается при оценке статуса витамина Е при соотношении с концентрацией липидов. Соотношение витаминов С и Е также не достигало оптимального уровня более чем у 60% пациентов из обеих групп. Между уровнем  $\gamma$ -токоферола и глюкозы в сыворотке крови обнаружилась положительная связь ( $p = 0,307$ ,  $p = 0,020$ ).

#### Частота выявления множественной недостаточности витаминов

Адекватно обеспечены витаминами С, А, Е, В<sub>2</sub> и  $\beta$ -каротином были лишь 4 пациента из 1-й группы (рис. 2). Пациенты с ДН оказались обеспечены витаминами лучше: относительное количество пациентов с адекватным уровнем в сыворотке крови всех перечис-



**Рис. 1.** Относительное количество пациентов с сахарным диабетом с дефицитом витаминов и неоптимальной обеспеченностью отдельными витаминами, оцененной по концентрации в крови

Здесь и на рис. 2, 3: \* – статистически значимое отличие от частоты выявления среди пациентов без диабетической нефропатии, согласно критерию Фишера; СД2 – сахарный диабет 2 типа; ДН – диабетическая нефропатия.

**Fig. 1.** Relative number of diabetes mellitus patients with vitamin deficiency and non-optimal supply with individual vitamins, estimated by blood concentration

Here and in fig. 2, 3: \* – statistically significant difference from the frequency of detection among patients without diabetic nephropathy according to the Fisher criterion; T2DM – type 2 diabetes mellitus; DN – diabetic nephropathy.

ленных витаминов было в 2,9 раза выше ( $p < 0,05$ ). Сочетанный дефицит 3 микронутриентов – 2 витаминов (С и В<sub>2</sub>) и β-каротина – был обнаружен у 3 пациентов с ДН, а витаминов А, Е и β-каротина – у 1 пациента без этого осложнения СД2; одновременный дефицит 2 витаминов или чаще какого-либо витамина и β-каротина – соответственно у 8 и 4 обследованных пациентов 1-й и 2-й групп.

В то же время ни один пациент не был оптимально обеспечен всеми 4 витаминами и β-каротином при оценке витаминного статуса с использованием абсолютных концентраций витаминов в сыворотке крови и 2 дополнительных параметров – молярных соотношений (С/Е и Е/холестерин) (рис. 3).

Лишь по 2 пациента в каждой группе были оптимально обеспечены витаминами С и Е при оценке с использованием 3 показателей (абсолютная концентрация витаминов С, Е и их молярное соотношение), при этом ни у одного из обследованных концентрация β-каротина не достигала оптимального уровня. У 6 пациентов с ДН только 1–2 показателя не достигали оптимума, в то время как у большинства пациентов из обеих групп более 4 показателей синхронно не достигали оптимального уровня, а у каждого 7-го практически все показатели были одновременно снижены.

### Обсуждение

Большая часть исследований посвящена сравнению показателей витаминного статуса пациентов с СД2

различной степени тяжести и здоровых лиц. Данное исследование посвящено сравнению витаминного статуса пациентов обеих групп, с СД2 и ДН, и отражает в первую очередь витаминную ценность питания в домашних условиях.

Обсуждая в целом полученные результаты, следует отметить, что среди пациентов с СД2 без ДН по сравнению с пациентами с ДН дефицит витамина В<sub>2</sub> и β-каротина обнаруживался чаще, тогда как дефицит витамина Е, наоборот, встречался несколько чаще у пациентов с ДН. Ранее при обследовании пациентов с СД2 и ожирением был сделан вывод о необходимости коррекции обеспеченности витамином Е [31]. Обнаружение повышенного уровня ретинола в сыворотке крови пациентов с ДН согласуется с данными об увеличенной концентрации ретинола и ретинолсвязывающего белка у пациентов с СД2 и гиперкреатинемией по сравнению со здоровыми лицами [14]. Другими словами, пациенты с ДН имели более высокие концентрации витаминов А, β-каротина и В<sub>2</sub> при существенно сниженной экскреции с мочой витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, что, возможно, отражает более тщательное соблюдение рекомендаций по питанию. С другой стороны, в случае витамина В<sub>2</sub> в крови это может быть следствием уменьшения его выведения с мочой, о чем косвенно свидетельствует выявленная отрицательная корреляция между СКФ и концентрацией в сыворотке крови рибофлавина ( $p = -0,544$ ,  $p < 0,001$ ), а также ретинола ( $p = -0,499$ ,  $p < 0,001$ ).

Характерными чертами витаминного статуса обследованных обеих групп были полное отсутствие па-

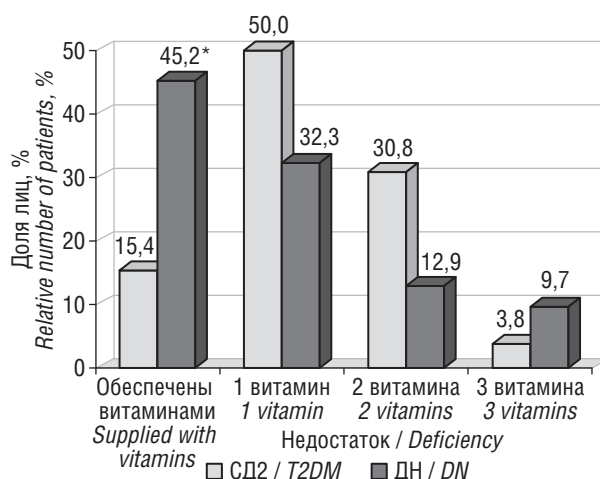
циентов, синхронно оптимально обеспеченных всеми измеренными витаминами, и высокая частота выявления значительного количества одновременно сниженных относительно оптимального уровня показателей витаминного статуса. Среди обследованных пациентов с ДН в 2,9 раза чаще встречались лица, обеспеченные всеми исследованными витаминами, а одновременный дефицит 2–3 витаминов (включая  $\beta$ -каротин) обнаруживался чуть реже (у 22,6 против 34,6%).

В то же время высокая частота выявления дефицита (75,0%) и сниженной обеспеченности витамином D (21,4%) среди пациентов с ДН сдвигает количество лиц с полигиповитаминозом в сторону больших цифр.

Согласно данным литературы, дефицит витамина D ухудшает функцию почек, усугубляя признаки умеренной нефропатии [17], функциональный недостаток витамина D может быть обусловлен снижением активности  $1\alpha$ -гидроксилазы при гиперфосфатемии [15, 16]. Однако поскольку, за исключением 2 пациентов, уровень фосфора в крови обследованных находился в пределах нормы, можно предположить, что основной причиной сниженного уровня  $25(\text{OH})\text{D}$  в сыворотке крови является пищевой недостаток этого витамина.

Обнаруженная отрицательная корреляция между концентрацией  $\beta$ -каротина в сыворотке крови и гликемией ( $\rho=-0,359$ ,  $p=0,006$ ), а также СКФ ( $\rho=-0,289$ ,  $p=0,029$ ) и положительная с холестерином липопротеинов высокой плотности ( $\rho=0,423$ ,  $p=0,001$ ) указывает на необходимость улучшения обеспеченности организма больных СД2 этим антиоксидантом, что подтверждает сделанный нами ранее вывод [31]. Наличие отрицательной корреляции между концентрационным соотношением витаминов С и Е и глюкозурией ( $\rho=-0,288$ ,  $p=0,033$ ) и постпрандиальной гликемией ( $\rho=-0,313$ ,  $p=0,031$ ) свидетельствует о необходимости поддерживать его на оптимальном уровне.

Таким образом, необходимость оптимизации витаминного статуса пациентов не вызывает сомнений. В литературе описаны безуспешные попытки применения витаминотерапии при СД2 с использованием высоких доз витаминов. Чаще всего используют витамин D [32–34] или концентрат пальмового масла, содержащий токотриенолы,  $\alpha$ -токоферол, каротиноиды [35, 36], который к тому же способствовал уменьшению степени ожирения [37]. Реже используют сочетание витаминов С и Е или витаминов Е, С, магния и цинка [38]. С учетом наличия у пациентов поливитаминовой недостаточности, что требует ее коррекции, а также существования межвитаминных взаимодействий в организме [39] представляется обоснованным использование специализированных витаминно-минеральных комплексов, содержащих полный набор витаминов в определенных дозах, предназначенных для данной категории пациентов. Витаминная саплементация может быть эффективным, индивидуализированным протекторным компонентом терапии пациентов с СД2.

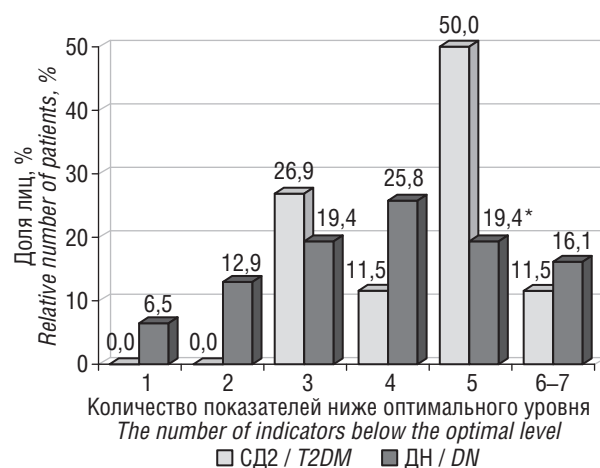


**Рис. 2.** Относительное количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, адекватно обеспеченных витаминами (концентрация в крови превышает нижнюю границу нормы) и с недостаточностью 1, 2 или 3 витаминов

**Fig. 2.** The relative number of diabetes mellitus patients sufficiently supplied with vitamins and with a deficiency of 1, 2 or 3 vitamins

### Ограничения исследования

Ограничением данного исследования было небольшое количество обследованных пациентов в каждой группе, что снижает его статистическую мощность, и широкий возрастной диапазон пациентов. Кроме того, не исследовано фактическое питание пациентов, не оценено поступление микронутриентов с пищей в домашних условиях, неизвестно, принимали ли поливитамины обследованные пациенты, оценивали не суточную



**Рис. 3.** Относительное количество пациентов с сахарным диабетом с различным количеством показателей, не достигающих оптимального уровня

**Fig. 3.** The relative number of diabetes mellitus patients with a different number of indicators that do not reach the optimal level

экскрецию витаминов с мочой, а с утренней порцией мочи, собранной за 40–120 мин натощак, что затруднило трактовку полученных результатов.

### Выводы

1. Для пациентов с СД2 и сопутствующим ожирением наиболее проблемными являются витамин D и  $\beta$ -каротин, сниженные концентрации которых выявляются чаще, чем других витаминов.

2. Помимо оптимальной обеспеченности витаминами С и Е для пациентов с СД2 крайне важно поддерживать на оптимальном уровне и молярное соотношение

концентрации аскорбиновой кислоты и  $\alpha$ -токоферола в крови.

3. У пациентов с ДН концентрация в сыворотке крови витаминов А, В<sub>2</sub> и  $\beta$ -каротина выше при существенно сниженном выведении с мочой витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> по сравнению с показателями пациентов с СД2.

4. Среди пациентов с СД2 и ДН не оказалось ни одного человека, одновременно оптимально обеспеченного витаминами D, С, В<sub>2</sub>, Е, А и  $\beta$ -каротином.

5. Высокая частота сочетанного недостатка витаминов у пациентов с СД2 и ДН диктует необходимость коррекции витаминного статуса, что требует целенаправленной разработки содержащих эффективные дозы витаминных комплексов.

### Сведения об авторах

---

*Вржесинская Оксана Александровна (Oksana A. Vrzhesinskaya)* – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: vr.oksana@yandex.ru

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

*Леоненко Светлана Николаевна (Svetlana N. Leonenko)* – лаборант-исследователь лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: svetlanaleonenko6@gmail.com

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

*Коденцова Вера Митрофановна (Vera M. Kodentsova)* – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kodentsova@ion.ru

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

*Бекетова Нина Алексеевна (Nina A. Beketova)* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: beketova@ion.ru

<http://orcid.org/0000-0003-2810-2351>

*Коселева Ольга Васильевна (Olga V. Kosheleva)* – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kosheleva@ion.ru

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

*Пилипенко Виктория Владимировна (Victoria V. Pilipenko)* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kushonok9@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-0628-0854>

*Плотникова Оксана Александровна (Oxana A. Plotnikova)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: plot\_oks@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-8232-8437>

*Алексеева Равиля Исмаиловна (Ravila I. Alexeeva)* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ravial@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4129-6971>

*Шарафетдинов Хайдер Хамзьярович (Khaidar Kh. Sharafetdinov)* – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры диетологии и нутрициологии терапевтического факультета ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sharafandr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

## Литература

- Podkowińska A., Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, N. 8. P. 752. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9080752>
- GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *Lancet*. 2020. Vol. 395. P. 709–733. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Tinti F., Lai S., Noce A., Rotondi S., Marrone G., Mazzaferro S. et al. Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment // *Life (Basel)*. 2021. Vol. 11, N 5. P. 419. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11050419>
- Wang G., Ouyang J., Li S., Wang H., Lian B., Liu Z. et al. The analysis of risk factors for diabetic nephropathy progression and the construction of a prognostic database for chronic kidney diseases // *J. Transl. Med.* 2019. Vol. 17. P. 264. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2016-y>
- Jankowska M., Rutkowski B., Dębska-Ślizień A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 3. P. 282. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030282>
- van de Wal-Visscher E.R., Kooman J.P., van der Sande F.M. Magnesium in chronic kidney disease: should we care? // *Blood Purif.* 2018. Vol. 45, N 1–3. P. 173–178. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485212>
- Van Kempen T.A., Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19 // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 320, N 1. P. E2–E6. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00474.2020>
- Tanaka K., Ao M., Kuwabara A. Insufficiency of B vitamins with its possible clinical implications // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2020. Vol. 67, N 1. P. 19–25. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcbn.20-56>
- Adaikalakoteswari A.A., Rabbani N.A., Waspadji S.B., Tjokroprawiro A.C., Kariadi S.H.D., Adam J.M.F.E. et al. Disturbance of B-vitamin status in people with type 2 diabetes in Indonesia – link to renal status, glycemic control and vascular inflammation // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2012. Vol. 95, N 3. P. 415–424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.042>
- Iwakawa H., Nakamura Y., Fukui T., Fukuwatar T., Ugi S., Maegawa H. et al. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus // *Nutr. Metab. Insights*. 2016. Vol. 9. P. 85–92. DOI: <https://doi.org/10.4137/NMI.S40595>
- Anwar A., Azmi M.A., Siddiqui J.A., Panhwar G., Shaikh F., Ariff M. Thiamine level in type I and type II diabetes mellitus patients: a comparative study focusing on hematological and biochemical evaluations // *Cureus*. 2020. Vol. 12, N 5. P. e8027. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.8027>
- Nix W.A., Zirwes R., Bangert V., Kaiser R.P., Schilling M., Hostalek U. et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2015. Vol. 107, N 1. P. 157–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.058>
- Valdés-Ramos R., Guadarrama-López A.L., Martínez-Carrillo B.E., Benítez-Arciniega A.D. Vitamins and type 2 diabetes mellitus // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2015. Vol. 15, N 1. P. 54–63. DOI: <https://doi.org/10.2174/187153031466614111103217>
- Gavrilov V., Harman-Boehm I., Amichay D., Tessler G., Shuster T., Friger M. et al. Kidney function and retinol status in type 2 diabetes mellitus patients // *Acta Diabetol.* 2012. Vol. 49, N 2. P. 137–143. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0303-z>
- Новикова М.С., Руденко Т.Е., Котьяшкова О.М., Анциферов М.Б. Минерально-костные нарушения у пациентов с сахарным диабетом и хронической болезнью почек // *Эффективная фармакотерапия*. 2013. № 46. С. 46–52.
- Jean G., Souberbielle J.C., Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 4. P. 328. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9040328>
- de Bragança A.C., Canale D., Gonçalves J.G., Shimizu M.H.M., Seguro A.C., Volpini R.A. Vitamin D deficiency aggravates the renal features of moderate chronic kidney disease in 5/6 nephrectomized rats // *Front. Med. (Lausanne)*. 2018. Vol. 5. P. 282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00282>
- Delrue C., Speeckaert R., Delanghe J.R., Speeckaert M.M. The role of vitamin D in diabetic nephropathy: a translational approach // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, N 2. P. 807. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020807>
- Felício J.S., de Rider Britto H.A., Cortez P.C., de Souza Resende F., de Lemos M.N., De Moraes L.V. et al. Association between 25 (OH) vitamin D, HbA1c and albuminuria in diabetes mellitus: data from a population-based study (VIDAMAZON) // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. Article ID 723502. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.723502>
- Gembill G., Cernaro V., Salvo A., Siligato R., Laudani A., Buemi M. et al. Role of vitamin D status in diabetic patients with renal disease // *Medicina (Kaunas)*. 2019. Vol. 55, N 6. P. 273. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55060273>
- Демидова Т.Ю., Лобанова К.Г., Переходов С.Н., Анциферов М.Б., Ойноктинова О.Ш. Клинико-лабораторная характеристика пациентов с COVID-19 и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021. Т. 20, № 1. С. 47–52. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2750>
- Gonçalves S.E.A.B., Gonçalves T.J.M., Guarnieri A., Risegado R.C., Guimarães M.P., de Freitas D.C. Association between thiamine deficiency and hyperlactatemia among critically ill patients with diabetes infected by SARS-CoV-2 // *J. Diabetes*. 2021. Vol. 13, N 5. DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13156>
- Figueroa-Pizano M.D., Campa-Mada A.C., Carvajal-Millan E., Martínez-Robinson K.G., Chu A.R. The underlying mechanisms for severe COVID-19 progression in people with diabetes mellitus: a critical review // *AIMS Public Health*. 2021. Vol. 8, N 4. P. 720–742. DOI: <https://doi.org/10.3934/publichealth.2021057>
- Якушина Л.М., Бекетова Н.А., Бендер Е.Д., Харитончик Л.А. Использование методов ВЭЖХ для определения витаминов в биологических жидкостях и пищевых продуктах // *Вопросы питания*. 1993. № 1. С. 43–48.
- Kodentsova V., Vrzhesinskaya O., Spirichev V. Fluorometric riboflavin titration in plasma by riboflavin binding apoprotein as a method for vitamin B2 status assessment // *Ann. Nutr. Metab.* 1995. Vol. 39. P. 355–360. DOI: <https://doi.org/10.1159/000177885>
- Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А., Перевверзева О.Г., Блажевич Н.В., Спиричев В.Б. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином С // *Вопросы медицинской химии*. 1995. Т. 41, № 1. С. 53–57.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН) // *Вопросы питания*. 2010. Т. 79, № 3. P. 68–72.
- Gey K.F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health // *Biofactors*. 1998. Vol. 7, N 1–2. P. 143–174. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.5520070115>
- Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А., Алексеева И.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения // Учебно-методическое пособие. Москва : Альтекс, 2001. 68 с.
- Horwitt M.K., Harvey C.C., Dahm C.H., Searcy M.T. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1972. Vol. 203. P. 223–235. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1972.tb27878.x>
- Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Коденцова В.М., Шарафетдинов Х.Х. Оценка витаминного статуса пациентов с морбидным ожирением по совокупности признаков оптимальной обеспеченности // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020. Т. 15, № 4. С. 504–509. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15118>
- Liyanage P.L.G.C., Lekomwasam S., Weeraratna T.P., Liyanage C. Effect of vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind clinical trial // *J. Postgrad. Med.* 2018. Vol. 64, N 1. P. 10–15. DOI: [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_598\\_16](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_598_16)
- Zhang Q., Zhang M., Wang H., Sun C., Feng Y., Zhu W. et al. Vitamin D supplementation improves endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease // *Int. Urol. Nephrol.* 2018. Vol. 50, N 5. P. 923–927. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1829-6>
- Lundwall K., Jacobson S.H., Jörneskog G., Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis // *BMC Nephrol.* 2018. Vol. 19. P. 247. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1042-y>
- Tan G.C.J., Tan S.M.Q., Phang S.C.W., Ng Y.T., Ng E.Y., Ahmad B. et al. Tocotrienol-rich vitamin E improves diabetic nephropathy and persists 6–9 months after washout: a phase IIa randomized controlled trial // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 10. Article ID 2042018819895462. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018819895462>
- Koay Y.Y., Tan G.C.J., Phang S.C.W., Ho J.L., Chuar P.F., Ho L.S. et al. A phase IIb randomized controlled trial investigating the effects of tocotrienol-rich vitamin E on diabetic kidney disease // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 1. P. 258. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010258>

37. Szweczyk K., Chojnacka A., Górnicka M. Tocopherols and tocotrienols – bioactive dietary compounds; what is certain, what is doubt? // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 12. P. 6222. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126222>

38. Farvid M.S., Jalali M., Siassi, F., Hosseini M. Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes // *Diabetes Care.* 2005.

Vol. 28, N 10. P. 2458–2464. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2458>

39. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Микронутриентные метаболические сети и множественный дефицит микронутриентов: обоснование преимуществ витаминно-минеральных комплексов // *Микроэлементы в медицине.* 2020. Т. 21, № 4. С. 3–20. DOI: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20>

References

1. Podkowińska A., Formanowicz D. Chronic kidney disease as oxidative stress-and inflammatory-mediated cardiovascular disease. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9 (8): 752. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9080752>

2. GBD Chronic Kidney Disease Collaboration. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2020; 395: 709–33. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)

3. Tinti F., Lai S., Noce A., Rotondi S., Marrone G., Mazzaferro S., et al. Chronic kidney disease as a systemic inflammatory syndrome: update on mechanisms involved and potential treatment. *Life (Basel).* 2021; 11 (5): 419. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11050419>

4. Wang G., Ouyang J., Li S., Wang H., Lian B., Liu Z., et al. The analysis of risk factors for diabetic nephropathy progression and the construction of a prognostic database for chronic kidney diseases. *J Transl Med.* 2019; 17: 264. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2016-y>

5. Jankowska M., Rutkowski B., Dębska-Ślizień A. Vitamins and microelement bioavailability in different stages of chronic kidney disease. *Nutrients.* 2017; 9 (3): 282. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030282>

6. van de Wal-Visscher E.R., Kooman J.P., van der Sande F.M. Magnesium in chronic kidney disease: should we care? *Blood Purif.* 2018; 45 (1–3): 173–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000485212>

7. Van Kempen T.A., Deixler E. SARS-CoV-2: influence of phosphate and magnesium, moderated by vitamin D, on energy (ATP) metabolism and on severity of COVID-19. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021; 320 (1): E2–6. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00474.2020>

8. Tanaka K., Ao M., Kuwabara A. Insufficiency of B vitamins with its possible clinical implications. *J Clin Biochem Nutr.* 2020; 67 (1): 19–25. DOI: <https://doi.org/10.3164/jcbn.20-56>

9. Adakalakoteswari A.A., Rabbani N.A., Waspadji S.B., Tjokroprawiro A.C., Kariadi S.H.K.S., Adam J.M.F.E., et al. Disturbance of B-vitamin status in people with type 2 diabetes in Indonesia – link to renal status, glycemic control and vascular inflammation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2012; 95 (3): 415–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2011.10.042>

10. Iwakawa H., Nakamura Y., Fukui T., Fukuwatar T., Ugi S., Maegawa H., et al. Concentrations of water-soluble vitamins in blood and urinary excretion in patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Insights.* 2016; 9: 85–92. DOI: <https://doi.org/10.4137/NMI.S40595>

11. Anwar A., Azmi M.A., Siddiqui J.A., Panhwar G., Shaikh F., Ariff M. Thiamine level in type I and type II diabetes mellitus patients: a comparative study focusing on hematological and biochemical evaluations. *Cureus.* 2020; 12 (5): e8027. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.8027>

12. Nix W.A., Zirwes R., Bangert V., Kaiser R.P., Schilling M., Hostalek U., et al. Vitamin B status in patients with type 2 diabetes mellitus with and without incipient nephropathy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2015; 107 (1): 157–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2014.09.058>

13. Valdés-Ramos R., Guadarrama-López A.L., Martínez-Carrillo B.E., Benítez-Arciniegua A.D. Vitamins and type 2 diabetes mellitus. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2015; 15 (1): 54–63. DOI: <https://doi.org/10.2174/187153031466664111103217>

14. Gavrilov V., Harman-Boehm I., Amichay D., Tessler G., Shuster T., Friger M., et al. Kidney function and retinol status in type 2 diabetes mellitus patients. *Acta Diabetol.* 2012; 49 (2): 137–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00592-011-0303-z>

15. Novikova M.S., Rudenko T.E., Kotyashkova O.M., Antsiferov M.B. Mineral and bone disorders in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy].* 2013. (46): 46–52. (in Russian)

16. Jean G., Souberbielle J.C., Chazot C. Vitamin D in chronic kidney disease and dialysis patients. *Nutrients.* 2017; 9 (4): 328. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9040328>

17. de Bragança A.C., Canale D., Gonçalves J.G., Shimizu M.H.M., Seguro A.C., Volpini R.A. Vitamin D deficiency aggravates the renal features of moderate chronic kidney disease in 5/6 nephrectomized rats. *Front Med (Lausanne).* 2018; 5: 282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00282>

18. Delrue C., Speckaert R., Delanghe J.R., Speckaert M.M. The role of vitamin D in diabetic nephropathy: a translational approach. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (2): 807. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23020807>

19. Felício J.S., de Rider Britto H.A., Cortez P.C., de Souza Resende F., de Lemos M.N., De Moraes L.V., et al. Association between 25 (OH) vitamin D, HbA1c and albuminuria in diabetes mellitus: data from a population-based study (VIDAMAZON). *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 723502. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.723502>

20. Gembill G., Cernaro V., Salvo A., Siligato R., Laudani A., Buemi M., et al. Role of vitamin D status in diabetic patients with renal disease. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55 (6): 273. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina55060273>

21. Demidova T.Yu., Lobanova K.G., Perekhodov S.N., Antsiferov M.B., Oynotkinova O.S. Clinical and laboratory characteristics of patients with COVID-19 and concomitant type 2 diabetes. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention].* 2021; 20 (1): 47–52. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2021-2750>

22. Gonçalves S.E.A.B., Gonçalves T.J.M., Guarnieri A., Risegado R.C., Guimarães M.P., de Freitas D.C. Association between thiamine deficiency and hyperlactatemia among critically ill patients with diabetes infected by SARS-CoV-2. *J Diabetes.* 2021; 13 (5). DOI: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.13156>

23. Figueroa-Pizano M.D., Campa-Mada A.C., Carvajal-Millan E., Martínez-Robinson K.G., Chu A.R. The underlying mechanisms for severe COVID-19 progression in people with diabetes mellitus: a critical review. *AIMS Public Health.* 2021; 8 (4): 720–42. DOI: <https://doi.org/10.3934/publichealth.2021057>

24. Yakushina L.M., Beketova N.A., Bender E.D., Kharitonchik L.A. Methods of high-performance liquid chromatography for determining vitamin levels in biologic fluids and food products. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 1993; (1): 43–8. (in Russian)

25. Kodentsova V., Vrzhesinskaya O., Spirichev V. Fluorometric riboflavin titration in plasma by riboflavin binding apoprotein as a method for vitamin B2 status assessment. *Ann Nutr Metab.* 1995; 39: 355–60. DOI: <https://doi.org/10.1159/000177885>

26. Kodentsova V.M., Kharitonchik L.A., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Blazhevich N.V., Spirichev V.B. Refining criteria for supplying the body with vitamin C. *Voprosy meditsinskoy khimii [Problems of Medical Chemistry].* 1995; 41 (1): 53–7. (in Russian)

27. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B. The alteration of vitamin status of adult population of the Russian Federation in 1987–2009 (to the 40th anniversary of the Laboratory of vitamins and minerals of Institute of Nutrition at Russian Academy of Medical Sciences). *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2010; 79 (3): 68–72. (in Russian)

28. Gey K.F. Vitamins E plus C and interacting co-nutrients required for optimal health. *Biofactors.* 1998; 7 (1–2): 143–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.5520070115>

29. Spirichev V.B., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kharitonchik L.A., Alekseeva I.A., et al. Methods for evaluation of vitamin status: Training handbook. Moscow: Al'teks, 2001: 68 p. (in Russian)

30. Horwitt M.K., Harvey C.C., Dahm C.H., Searcy M.T. Relationship between tocopherol and serum lipid levels for determination of nutritional adequacy. *Ann N Y Acad Sci.* 1972; 203: 223–35. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1972.tb27878.x>

31. Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Kodentsova V.M., Sharafetdinov Kh.Kh. Evaluation of vitamin status of patients with morbid obesity by the complex of optimal sufficiency criteria. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of North Caucasus].* 2020; 15 (4): 504–9. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15118>

32. Liyanage P.L.G.C., Lekamwasam S., Weeraratna T.P., Liyanage C. Effect of vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: a randomized, double-blind clinical trial. *J Postgrad Med.* 2018; 64 (1): 10–5. DOI: [https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM\\_598\\_16](https://doi.org/10.4103/jpgm.JPGM_598_16)

33. Zhang Q., Zhang M., Wang H., Sun C., Feng Y., Zhu W., et al. Vitamin D supplementation improves endothelial dysfunction in patients with non-dialysis chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50 (5): 923–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1829-6>

34. Lundwall K., Jacobson S.H., Jörneskog G., Spaak J. Treating endothelial dysfunction with vitamin D in chronic kidney disease: a meta-analysis. *BMC Nephrol.* 2018; 19: 247. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1042-y>
35. Tan G.C.J., Tan S.M.Q., Phang S.C.W., Ng Y.T., Ng E.Y., Ahmad B., et al. Tocotrienol-rich vitamin E improves diabetic nephropathy and persists 6–9 months after washout: a phase IIa randomized controlled trial. *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2019; 10: 2042018819895462. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018819895462>
36. Koay Y.Y., Tan G.C.J., Phang S.C.W., Ho J.I., Chuar P.F., Ho L.S., et al. A phase IIb randomized controlled trial investigating the effects of tocotrienol-rich vitamin E on diabetic kidney disease. *Nutrients.* 2021; 13 (1): 258. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010258>
37. Szewczyk K., Chojnacka A., Górnicka M. Tocopherols and tocotrienols – bioactive dietary compounds; what is certain, what is doubt? *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (12): 6222. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126222>
38. Farvid M.S., Jalali M., Siassi, F., Hosseini M. Comparison of the effects of vitamins and/or mineral supplementation on glomerular and tubular dysfunction in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005; 28 (10): 2458–64. DOI: <https://doi.org/10.2337/diacare.28.10.2458>
39. Kodentsova V.M., Risnik D.V. Micronutrient metabolic networks and multiple micronutrient deficiency: a rationale for the advantages of vitamin-mineral supplements. *Mikroelementy v meditsine [Trace Elements in Medicine]*. 2020; 21 (4): 3–20. DOI: <https://doi.org/10.19112/2413-6174-2020-21-4-3-20> (in Russian)

**Для корреспонденции**

Костылева Елена Викторовна – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии новых продуцентов гидролитических ферментов ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
Адрес: 111033, Российская Федерация, г. Москва, ул. Самокатная, д. 46  
Телефон: (495) 362-33-71  
E-mail: ekostyleva@list.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-4775-303X>

Костылева Е.В., Серeda А.С., Великорецкая И.А., Минеева Д.Т., Цурикова Н.В.

## Эффективность ферментного препарата на основе нового мутантного штамма *Bacillus subtilis*-96 при гидролизе белков молочной сыворотки и яичного белка

Efficiency of an enzyme preparation obtained from a new mutant *Bacillus subtilis*-96 strain in the hydrolysis of whey and egg white proteins

Kostyleva E.V., Sereda A.S., Velikoretskaya I.A., Mineeva D.T., Tsurikova N.V.

Всероссийский научно-исследовательский институт пищевой биотехнологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра питания, биотехнологии и безопасности пищи, 111033, г. Москва, Российская Федерация

All-Russian Scientific Research Institute of Food Biotechnology – a branch of the Federal Research Center of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 111033, Moscow, Russian Federation

*Белки молочной сыворотки и куриного белка характеризуются высокой пищевой ценностью, но при этом они обладают антигенными свойствами, что ограничивает их применение в производстве специализированных пищевых продуктов для диетического питания. Существенному снижению аллергенности белков способствует ферментативный гидролиз, эффективность которого зависит от специфичности используемых протеаз.*

**Цель работы** – определение эффективности ферментного препарата (ФП-96) на основе штамма *Bacillus subtilis*-96 при гидролизе белков молочной сыворотки и яичного белка в сравнении с коммерческими препаратами бактериальных протеаз – алкалазой, нейтразой и протосубтилином.

**Материал и методы.** В качестве субстратов использовали концентраты сывороточного и яичного белка. Для гидролиза применяли коммерческие фер-

**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 2022–2024 гг. (тема № 0410-2022-0006).

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Костылева Е.В., Серeda А.С., Великорецкая И.А., Минеева Д.Т., Цурикова Н.В. Эффективность ферментного препарата на основе нового мутантного штамма *Bacillus subtilis*-96 при гидролизе белков молочной сыворотки и яичного белка // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 72–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-72-80>

**Статья поступила в редакцию** 19.10.2021. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The research was carried out at the expense of a subsidy for the fulfillment of the state assignment under the Program of Fundamental Scientific Research of the State Academies of Sciences for 2022–2024 (topic No. 0410-2022-0006).

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

**For citation:** Kostyleva E.V., Sereda A.S., Velikoretskaya I.A., Mineeva D.T., Tsurikova N.V. Efficiency of an enzyme preparation obtained from a new mutant *Bacillus subtilis*-96 strain in the hydrolysis of whey and egg white proteins. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition], 2022; 91 (2): 72–80. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-72-80> (in Russian)

**Received** 19.10.2021. **Accepted** 14.03.2022.



ментные препараты – алкалазу, нейтразу и протосубтилин, а также опытный образец ферментного препарата на основе нового мутантного штамма *Bacillus subtilis*-96 с сопоставимыми значениями протеолитической активности. Гидролиз проводили при концентрации субстратов 100 г/дм<sup>3</sup> в течение 3 ч при 55 °С или в течение 24 ч при 50 °С. После гидролиза реакционную смесь инкубировали при 90 °С в течение 15 мин для инактивации ферментов. В полученных гидролизатах определяли содержание пептидов с молекулярной массой <10 кДа. Гидролиз основных аллергенных белков оценивали по исчезновению соответствующих белковых полос на электрофореграммах супернатантов гидролизатов.

**Результаты.** Все исследуемые препараты показали высокую эффективность при гидролизе белков молочной сыворотки и обеспечили выход низкомолекулярных пептидов на уровне 18,8–22,8% через 3 ч гидролиза и 39,4–41,6% через 24 ч. В электрофорезе в полиакриламидном геле в присутствии додецилсульфата натрия показано присутствие остаточного количества белка с молекулярной массой около 14 кДа, соответствующей α-лактоальбумину, через 3 ч гидролиза препаратом нейтральной протеазы – нейтразой. Препараты, содержащие сериновую протеазу, в том числе ФП-96, обеспечили более интенсивный гидролиз белков молочной сыворотки. При гидролизе яичного белка нейтразой, наоборот, показала наибольшую эффективность. ФП-96 практически не уступал нейтразе как по выходу низкомолекулярных пептидов, так и по интенсивности расщепления основных аллергенных белков. Эффективность препаратов с преобладающим содержанием сериновой протеазы (алкалазы и протосубтилина) была существенно ниже.

**Заключение.** Оптимальное соотношение нейтральной и сериновой протеаз в составе препарата ФП-96, полученного на основе нового отечественного продуцента протеаз *B. subtilis*-96, обеспечивает высокую эффективность и универсальность его действия при гидролизе белков молочной сыворотки и яичного белка. Рекомендованы параметры технологии гидролиза с препаратом ФП-96, обеспечивающие интенсивное преобразование основных иммуногенных белков молочной сыворотки и белка куриного яйца до растворимых и низкомолекулярных фракций (продолжительность 3 ч при температуре 55 °С и дозировке препарата не менее 2 ед протеолитической активности на 1 г субстрата) и повышение эффективности последующей ультрафильтрации при получении белковых гидролизатов, включаемых в состав специализированных пищевых продуктов.

**Ключевые слова:** белок молочной сыворотки; белок куриного яйца; протеазы; гидролиз

*Whey and hen egg white proteins are characterized by high nutritional value, but possess antigenic properties, which limit their use in the production of dietary products. Enzymatic hydrolysis decreases significantly the allergenicity of proteins. The efficiency of hydrolysis depends on the specificity of the proteases used.*

**The aim** of this work was to determine the effectiveness of EP-96 enzyme preparation obtained from *Bacillus subtilis*-96 culture liquid in the hydrolysis of whey and egg white proteins in comparison with commercial bacterial proteases preparations – Alcalase, Neutrase, and Protosubtilin.

**Material and methods.** Whey and egg white protein concentrates were used as substrates. Commercial enzyme preparations Alcalase, Neutrase, and Protosubtilin, and an experimental sample of EP-96 preparation obtained from *Bacillus subtilis*-96 culture liquid were used for hydrolysis. Hydrolysis was carried out at a substrate concentration of 100 g/L for 3 h at 55 °C or for 24 h at 50 °C. After hydrolysis, the reaction mixture was incubated at 90 °C for 15 min to inactivate the enzymes. The content of peptides with a molecular weight of less than 10 kDa was determined in the obtained hydrolysates. The hydrolysis of the main allergenic proteins was assessed by the disappearance of the corresponding protein bands on the hydrolysate supernatants electrophoregrams.

**Results and discussion.** All the studied preparations showed high efficiency in the hydrolysis of whey proteins and provided the yield of low molecular weight peptides at the level of 18.8–22.8% after 3 h of hydrolysis and 39.4–41.6% after 24 h. Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis showed a residual amount of protein with a molecular weight of about 14 kDa, corresponding to α-lactoalbumin, after 3 h of hydrolysis when using Neutrase. The preparations containing serine protease, including EP-96, provided more intensive hydrolysis of whey proteins. In the hydrolysis of egg white protein, Neutrase showed the greatest efficiency. The efficiency of EP-96 was comparable to Neutrase both in the yield of low molecular weight peptides and in the intensity of cleavage of the main allergenic proteins. The effectiveness of preparations with predominant content of serine proteases – Alcalase and Protosubtilin was significantly lower.

**Conclusion.** The optimal ratio of neutral and serine proteases in the EP-96, obtained on the basis of the *B. subtilis*-96 strain, provided the high efficiency and its versatility in the hydrolysis of the main allergenic proteins of whey and egg white. The parameters of the hydrolysis technology using EP-96 are recommended, which provide intensive conversion of the main immunogenic proteins of whey and egg white to soluble and low molecular weight fractions (duration 3 h at a temperature of 55 °C and the proteolytic activity of the preparation is not less than 2 units per g of substrate) and an increase of subsequent ultrafiltration efficiency in the production of protein hydrolysates for foods for special dietary uses.

**Keywords:** whey protein; egg white; proteases; hydrolysis

**Б**елки куриного яйца (БКЯ) и молочной сыворотки характеризуются высокой пищевой ценностью и оптимальным аминокислотным составом, они широко используются для производства белковых гидролизатов, предназначенных для создания специализированных пищевых продуктов для диетического лечебного и профилактического питания [1–3].

Белки молочной сыворотки представлены главным образом β-лактоглобулином с молекулярной массой (ММ) около 18,3 кДа (как правило, в виде димера

с ММ 35–40 кДа), α-лактальбумином с ММ 14,2 кДа и бычьим сывороточным альбумином с ММ 66,4 кДа. Также к сывороточным белкам относятся лактоферрин с ММ 80 кДа (составляет <3% сывороточных белков) и иммуноглобулины, общее содержание которых не превышает 10% [4, 5]. Наибольшее значение для пищевой промышленности имеют β-лактоглобулин и α-лактальбумин, доля которых в сывороточных белках составляет в среднем 70–80%. Аминокислотный состав этих белков наиболее близок к аминокислотному со-

ставу мышечной ткани человека, а по содержанию незаменимых аминокислот и аминокислот с разветвленной цепью (валина, лейцина и изолейцина) они превосходят все остальные белки животного и растительного происхождения и считаются «золотым стандартом» белка в специализированном питании [4–6].

Главными компонентами БКЯ являются овальбумин с ММ 45 кДа (составляет около 54% от всех белков БКЯ), кональбумин, называемый также овотрансферрином, с ММ 77,9 кДа (12%), овомукоид с ММ 28 кДа (11%), лизоцим с ММ 14,3 кДа и овомуцин с ММ растворимой части 8,3 кДа, нерастворимой – 23 кДа (по 3,5% от всех БКЯ) [7–11]. Яичный белок отличается высоким содержанием аминокислот с разветвленной цепью и серо-содержащих аминокислот, его аминокислотный скор составляет 100, чистая утилизация белка – 97%. Яичный белок снижает уровень холестерина, способствует усвоению железа и увеличению мышечной массы, благодаря чему его часто используют в спортивном питании [12, 13].

Основные белки молочной сыворотки и яичного белка обладают выраженными антигенными свойствами, что ограничивает их применение в производстве диетических продуктов [5, 14, 15]. Для снижения или устранения антигенности наиболее часто используют сочетание ферментативного гидролиза с технологией мембранной ультрафильтрации и/или нанофильтрации или термообработкой [16]. При этом ключевым этапом большинства известных технологий получения белковых гидролизатов для специализированных пищевых продуктов является ферментативный гидролиз, в результате которого антигенность снижается на несколько порядков по сравнению с исходным белком [17]. Так, в работе С.Н. Зорина и соавт. обработка концентрата белков молочной сыворотки панкреатином позволила снизить аллергенность в  $2,3 \times 10^3$  раз, а алкалазой – в  $4,7 \times 10^4$  раз [16]. В исследованиях S. Hildebrandt и соавт. в результате комбинированной обработки яичного белка протеазами и нагреванием иммунореактивность яичного белка была полностью устранена [8].

Помимо гипоаллергенности, гидролизаты в сравнении с нативными белками обладают улучшенными физиологическими и физико-химическими свойствами: они легче усваиваются, что снижает нагрузку на пищеварительную систему, растворимы в широком диапазоне pH и термоустойчивы [18, 19]. В результате гидролиза основных белков молочной сыворотки и БКЯ образуются биоактивные пептиды, проявляющие антимикробные, гипотензивные, иммуностимулирующие и антиоксидантные свойства, что повышает биологическую ценность гидролизатов [19, 20].

Для получения белковых гидролизатов используют ферментные препараты (ФП) животного, растительного и микробного происхождения. От выбора ФП во многом зависит экономическая эффективность процесса и качество получаемых гидролизатов. Для получения частичных гидролизатов (со средней степенью гидролиза) широко применяют ФП бактериальных протеаз. В ряде

экспериментов по гидролизу БКЯ и молочной сыворотки отечественные и зарубежные исследователи успешно использовали ФП сериновой протеазы (алкалазу) и ФП нейтральной протеазы (нейтразу) [2, 4, 16, 19, 21, 22]. В некоторых экспериментах по гидролизу молочных белков использовали отечественный препарат протосубтилин, включающий сериновую и нейтральную протеазу и предназначенный для применения в кормопроизводстве [20, 23].

Ранее из коллекции промышленных продуцентов протеаз ВНИИПБТ нами был выбран штамм *Bacillus subtilis* 18 № 359, синтезирующий нейтральную протеазу бациллолизин и сериновую протеазу субтилизин BPN' в оптимальном соотношении, что обеспечивает эффективный гидролиз белковых субстратов с получением гидролизатов со сниженной горечью [24]. На основе *B. subtilis* 18 № 359 в результате 2 этапов ультрафиолетового мутагенеза и одного этапа гамма-облучения нами был получен штамм *B. subtilis*-96 с увеличенной более чем в 2 раза общей протеолитической активностью при сохранении соотношения основных компонентов протеолитического комплекса [24].

**Цель** исследования – определение эффективности ФП на основе нового штамма *B. subtilis*-96 при гидролизе белков молочной сыворотки и яичного белка в сравнении с коммерческими ФП бактериальных протеаз – алкалазой, нейтразой и протосубтилином.

## Материал и методы

В качестве белковых субстратов использовали концентрат сывороточного белка (КСБ) («ООО Миксэм», РФ) с содержанием белка 80%; концентрат яичного белка (АО «Птицефабрика Роскар», РФ) по ГОСТ 30363-2013 с содержанием белка 85%.

В работе использовали коммерческие ФП Алкалазу 2,4L и Нейтразу 0,8L (Novozymes A/S, Дания) и Протосубтилин (ООО ПО «Сиббиофарм», РФ) с общей протеолитической активностью, определенной в соответствии с ГОСТ 20264.2-88 «Препараты ферментные. Методы определения протеолитической активности» (30 °С, pH 7,2), соответственно  $400 \pm 30$ ,  $220 \pm 15$  и  $250 \pm 15$  ед/мл (г). Препараты алкалаза и нейтраза рекомендованы производителем (Novozymes A/S) для применения в пищевой промышленности, в том числе для гидролиза белков молочной сыворотки и БКЯ. Протосубтилин предназначен для применения в кормопроизводстве, однако он был взят в исследование, так как является на данный момент единственным отечественным препаратом бактериальных протеаз. ФП хранили в соответствии с рекомендациями производителей – при 4 °С в пределах срока годности.

Лабораторный образец концентрированного ФП на основе *B. subtilis*-96 с общей протеолитической активностью  $382 \pm 20$  ед/г (ГОСТ 20264.2-88) был получен в результате распылительной сушки супернатанта культуральной жидкости штамма *B. subtilis*-96.

Гидролиз проводили в термостатируемом шейкере «New Brunswick™ Innova® 40/40R» (Eppendorf, Германия) с перемешиванием (250 об/мин) при концентрации субстратов 100 г/л. Дозировка ФП составляла 2 ед. протеолитической активности, определенной по ГОСТ 20264.2-88, на 1 г субстрата, что соответствует 1% ФП Алкалаза/г субстрата. Гидролиз КСБ проводили при pH 6,2 в течение 3 ч при 55 °С или 24 ч при 50 °С. Перед гидролизом раствор КСБ инкубировали 20 мин при 80 °С для повышения атакующести белка протеазами.

Гидролиз БКЯ проводили при pH 6,0 в течение 3 ч при 55 °С или 24 ч при 50 °С. Предобработку субстрата проводили инкубированием раствора БКЯ при 45 °С в течение 20 мин, согласно методике, разработанной D.Y. Cho и соавт. [21].

Для предотвращения микробной контаминации в вариантах с длительным гидролизом (24 ч) в реакционную смесь вносили 0,1% 0,59 М раствора ампициллина. Для инактивации и снижения антимикробной активности ампициллина к концу эксперимента применяли термообработку в течение 15 мин при 90 °С и инкубирование реакционной смеси при повышенной температуре (50 °С) в течение 24 ч. Удаление остаточных количеств ампициллина проверяли путем титрования полученных гидролизатов на чашках Петри с тест-культурой (суспензия спор *Bacillus subtilis*) по отсутствию влияния на интенсивность роста микроорганизма.

Следует отметить, что применение ампициллина представляется возможным только в лабораторной практике при проведении длительных экспериментов и не планируется в производственных условиях.

После гидролиза реакционную смесь инкубировали при 90 °С в течение 15 мин для инактивации ферментов. Данный режим обеспечивает отсутствие протеолитической активности в реакционной смеси. Далее гидролизаты центрифугировали при 10 750g в течение 5 мин. В полученных супернатантах определяли содержание низкомолекулярного белка (НМБ) с ММ <10 кДа. Для этого из супернатантов удаляли белковую фракцию с ММ выше 10 кДа, используя для этого 20% раствор трихлоруксусной кислоты, осадок отделяли центрифугированием и в полученном растворе определяли концентрацию белка по методу Лоури. Содержание НМБ выражали в процентах по отношению к концентрации общего белка в субстрате.

Содержание общего белка в реакционной смеси и надосадочной жидкости при гидролизе белковых субстратов определяли методом Кьельдаля по ГОСТ 23327-98 «Молоко и молочные продукты. Метод измерения массовой доли общего азота по Кьельдалю и определение массовой доли белка».

Статистическую обработку результатов, полученных не менее чем в 3 повторностях, проводили, используя программу Excel Microsoft.

Электрофоретический анализ белков супернатантов полученных гидролизатов проводили в 12% (для гидролизатов БКЯ) или 15% (для гидролизатов КСБ) по-

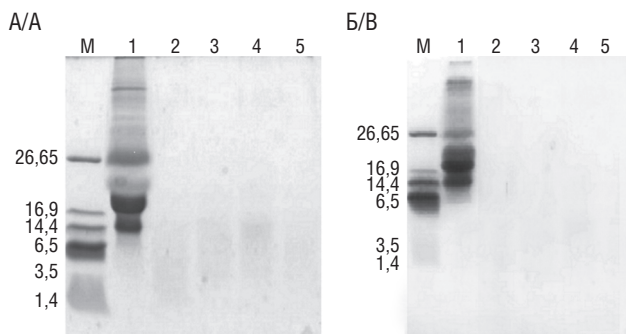
лиакриламидном геле, приготовленном на буфере, содержащем 25 мМ трис-глицин, pH 8,3 и додецилсульфат натрия (ДДС-Na) в концентрации 1 мг/см<sup>3</sup>, в системе Mini Protean Tetra System (Bio-Rad, США). Гель окрашивали кумасси бриллиантовым синим G-250 (Amresco, США).

## Результаты и обсуждение

В исследованиях по получению белковых гидролизатов из яичного и молочного белка наиболее часто используют ФП Алкалаза 2,4L и Нейтраза 0,8L. Так, применение нейтразы было наиболее эффективно при получении из молочной сыворотки биоактивных пептидов, способствующих усвоению железа [22], алкалазу успешно использовали для получения из молочной сыворотки пептидов, обладающих антиоксидантными и противовоспалительными свойствами [25, 26]. Эти ФП использовали для получения на основе КСБ гидролизатов, обладающих различными физико-химическими свойствами [27]. При гидролизе яичного белка данные ФП также показывали высокую эффективность [2, 21]. Так, по сравнению с различными другими ФП (флавозим, протамекс, нейтраза, фицин, коллупулин) алкалаза показала наибольшую эффективность по выходу аминного азота и степени гидролиза яичного белка при pH 6,0 и 50 °С [2].

Все исследуемые ФП достаточно эффективно гидролизуют белки молочной сыворотки (табл. 1, рис. 1). Уже через 3 ч гидролиза основные белки-аллергены КСБ: β-лактоглобулин и α-лактальбумин, были практически полностью прогидролизированы до низкомолекулярных пептидов. Исследуемые ФП обеспечивали выход низкомолекулярных продуктов гидролиза на уровне 18,8–22,8% через 3 ч гидролиза и 39,4–41,6% через 24 ч. Различия между вариантами по выходу НМБ при длительном гидролизе не превышали 6%, при кратковременном – 10%.

Известно, что основными компонентами наиболее широко используемых в промышленности препаратов бактериальных протеаз являются щелочные сериновые протеазы – субтилизины и/или нейтральные металлопротеазы – бациллолизины. Они обладают различной специфичностью действия, что, в свою очередь, определяет глубину и эффективность гидролиза, а также свойства получаемых продуктов гидролиза [21, 23]. Используемые в нашем эксперименте ФП характеризуются различным соотношением сериновой и нейтральной протеазы. В Алкалазе присутствует только сериновая протеаза, в Нейтразе – только нейтральная металлопротеаза, Протосубтилин и ФП-96 содержат сериновую и металлопротеазу в различных соотношениях [23]. Несмотря на незначительную разницу в эффективности гидролиза КСБ при использовании разных ФП, можно отметить незначительную тенденцию к более высокому содержанию НМБ в гидролизатах с увеличением доли сериновой протеазы в ФП (см. табл. 1).



**Рис. 1.** Электрофореграмма продуктов кратковременного – 3 ч (А) и длительного – 24 ч (Б) гидролиза концентрата сывороточного белка

М – молекулярный маркер; 1 – контроль (без гидролиза); 2 – обработка алкалазой; 3 – обработка протосубтилином; 4 – обработка нейтразой; 5 – обработка ФП-96.

**Fig. 1.** Electropherogram of the products of short-term – 3 h (A) and long-term – 24 h (B) hydrolysis of whey protein concentrate

М – molecular marker; 1 – control (without hydrolysis); 2 – treatment with Alcalase; 3 – treatment with Protosubtilin; 4 – treatment with Neutrase; 5 – treatment with EP-96.

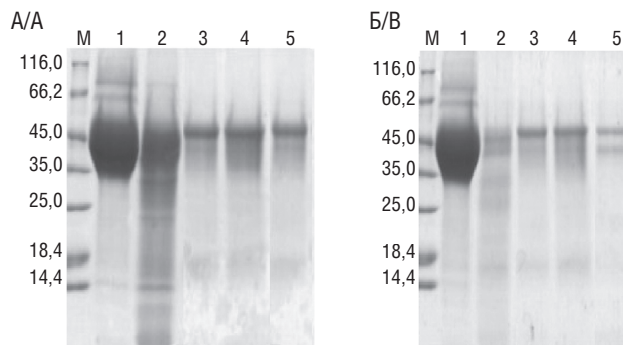
Данные ДДС-электрофореза показывают (см. рис. 1), что после 3 ч гидролиза нейтразой в гидролизате присутствовало остаточное количество белков с ММ около 14 кДа, соответствующей  $\alpha$ -лактальбумину. Присутствие сериновой протеазы в ФП-96 обеспечило более высокую эффективность его действия при гидролизе КСБ по сравнению с нейтразой – на уровне алкалазы и протосубтилина.

При гидролизе яичного белка наблюдалась обратная зависимость, причем специфичность протеаз значительно влияла на эффективность гидролиза (табл. 2, рис. 2): алкалаза в наименьшей степени гидролизовала яичный белок, нейтраза и ФП-96 наиболее быстро и эффективно расщепляли основные аллергенные белки и обеспечивали высокий выход НМБ. Выход НМБ при использовании ФП-96, полученного на основе нового мутантного штамма *B. subtilis*-96, после 3 ч гидролиза на 80% превышал результат, полученный

**Таблица 1.** Содержание низкомолекулярного белка (пептидов с молекулярной массой <10 кДа) в гидролизатах концентрата сывороточного белка, % к общему белку

**Table 1.** The content of low molecular weight protein (peptides with molecular weight <10 kDa) in whey protein concentrate hydrolysates, % of total protein

Ферментный препарат (ФП) Enzyme preparation (EP)	Время гидролиза / Hydrolysis time	
	3 ч / 3 h	24 ч / 24 h
Без ФП / Without EP	3,0±0,1	5,0±0,2
ФП-96 / EP-96	20,3±1,1	40,5±2,1
Алкалаза / Alcalase	21,6±1,1	41,6±2,1
Нейтраза / Neutrase	19,8±0,9	39,4±1,9
Протосубтилин / Protosubtilin	21,8±1,1	41,1±2,2



**Рис. 2.** Электрофореграмма продуктов кратковременного – 3 ч (А) и длительного – 24 ч (Б) гидролиза белка куриного яйца

М – молекулярный маркер; 1 – контроль (без гидролиза); 2 – обработка алкалазой; 3 – обработка нейтразой; 4 – обработка протосубтилином; 5 – обработка ФП-96.

**Fig. 2.** Electropherogram of the products of short-term – 3 h (A) and long-term – 24 h (B) hydrolysis of egg white protein

М – molecular marker; 1 – control (without hydrolysis); 2 – treatment with Alcalase; 3 – treatment with Protosubtilin; 4 – treatment with Neutrase; 5 – treatment with EP-96.

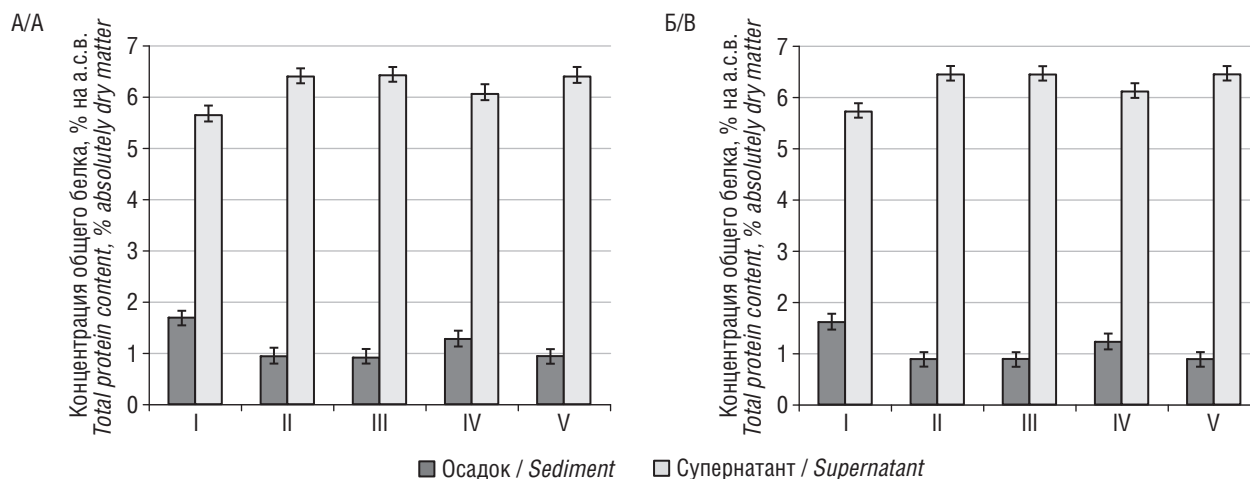
при использовании алкалазы, и на 10,5% – результат, полученный в варианте гидролиза с протосубтилином. При длительном гидролизе (в течение 24 ч) эффективность ФП-96 по выходу НМБ на 40% превышала эффективность алкалазы и на 14,4% протосубтилина. При этом ФП-96 практически не уступал нейтразе – при кратковременном гидролизе эффективность ФП-96 по выходу НМБ составляла 89% по отношению к эффективности нейтразы, а при длительном гидролизе – 93%.

Из данных рис. 2 очевидно, что основная часть яичного белка представлена овальбумином с ММ 45 кДа. За 3 ч гидролиза расщепляется основная часть овальбумина, лишь в варианте с алкалазой полоса около 45 кДа осталась достаточно интенсивной и наблюдалось большое количество промежуточных продуктов гидролиза овальбумина с ММ выше 10 кДа. Во всех вариантах, кроме алкалазы, следует отметить

**Таблица 2.** Содержание низкомолекулярного белка (пептидов с молекулярной массой <10 кДа) в гидролизатах белка куриного яйца, % к общему белку

**Table 2.** The content of low molecular weight protein (peptides with molecular weight <10 kDa) in egg protein hydrolysates, % of total protein

Ферментный препарат (ФП) Enzyme preparation (EP)	Время гидролиза / Hydrolysis time	
	3 ч / 3 h	24 ч / 24 h
Без ФП / Without EP	9,0±0,4	11,8±0,5
ФП-96 / EP-96	32,5±1,6	34,1±1,5
Алкалаза / Alcalase	18,1±1,0	24,4±1,1
Нейтраза / Neutrase	36,5±1,7	36,7±1,7
Протосубтилин / Protosubtilin	29,4±1,4	29,8±1,4



**Рис. 3.** Содержание общего белка в осадке и в супернатантах гидролизатов концентрата сывороточного белка, полученных в результате кратковременного (А) и длительного (Б) гидролиза

I – контроль (без гидролиза); II – ФП-96; III – алкалаза; IV – нейтраза; V – протосубтилин.

**Fig. 3.** The content of total protein in the sediment and supernatants of hydrolysates of whey protein concentrate obtained as a result of short-term (A) and long-term (B) hydrolysis

I – control (without hydrolysis); II – EP-96; III – Alcalase; IV – Neutrase; V – Protosubtilin.

быстрое исчезновение белковой полосы выше 66,2 кДа, предположительно, соответствующей кональбумину с ММ 77,7 кДа.

Через 24 ч гидролиза в варианте с ФП-96 наблюдались две слабые полосы нерасщепленного белка на уровне 40–45 кДа, в варианте с нейтразой – более интенсивная полоса с ММ около 45 кДа, в варианте с протосубтилином в гидролизате присутствовало заметно больше нерасщепленного белка и продуктов частичного гидролиза с ММ 35–45 кДа. В варианте с использованием алкалазы, помимо полос на уровне 40–45 кДа, наблюдалось большое количество промежуточных продуктов гидролиза с ММ более 10 кДа. Данные рис. 2 свидетельствуют о том, что наиболее интенсивно аллергенные белки прогидролизировались в вариантах с использованием ФП-96 и нейтразы.

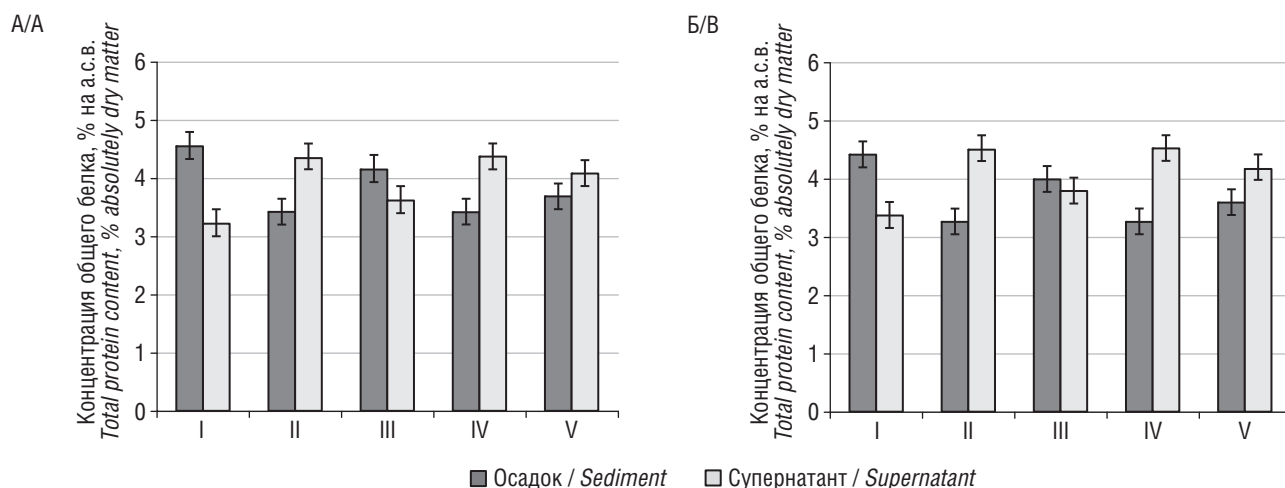
Данные по соотношению содержания общего белка в осадочных фракциях и супернатантах полученных гидролизатов (рис. 3) показали, что достаточно большое количество белка КСБ находилось в растворимой форме. В наибольшей степени содержание белка в осадочной фракции снизилось в результате обработки ФП, содержащими сериновую протеазу: алкалазой, протосубтилином, ФП-96 – содержание белка в нерастворенной форме в данных вариантах уже через 3 ч гидролиза сокращается на 40–45% по отношению к контролю (без ФП). Наименее эффективной при гидролизе нерастворимых белков КСБ оказалась нейтраза, при использовании которой концентрация белка в осадке снизилась только на 24%.

После термоинактивации ферментов в гидролизатах БКЯ содержится значительно больше нерастворимого

белка по сравнению с гидролизатами КСБ. Из полученных данных (рис. 4) видно, что в наибольшей степени переходу нерастворимых белков БКЯ в супернатант способствовали препараты, содержащие нейтральную металлопротеазу, – нейтраза и ФП-96. Количество нерастворимого белка после 3 ч обработки БКЯ данными препаратами снизилось более чем на 30%. Наименее эффективен был препарат сериновой протеазы – алкалаза, при использовании которого в растворимой фракции оказалось менее 50% белка как через 3 ч, так и через 24 ч гидролиза.

Таким образом, на основании полученных данных и с учетом экономической целесообразности для процесса гидролиза белков молочной сыворотки и БКЯ препаратом ФП-96 на основе нового отечественного производителя протеаз можно рекомендовать ускоренный гидролиз в течение 3 ч при температуре 55 °С для исключения необходимости внесения антибиотиков, при дозировке препарата из расчета 2 ед протеолитической активности на 1 г субстрата. Данные параметры процесса обеспечивают интенсивное преобразование основных иммуногенных белков молочной сыворотки и БКЯ, увеличение содержания растворимых и низкомолекулярных белковых фракций в гидролизатах, что повысит эффективность ультрафильтрации при получении белковых гидролизатов, включаемых в состав специализированных пищевых продуктов.

Выбранные параметры позволят при обработке КСБ получить гидролизаты, содержащие более 90% растворимого белка, в том числе более 20% низкомолекулярных пептидов. В гидролизатах БКЯ растворимый белок составляет около 55%, более 30% белка представлено низкомолекулярными пептидами.



**Рис. 4.** Содержание общего белка в осадке и супернатантах гидролизатов белка куриного яйца, полученных в результате кратковременного (А) и длительного (Б) гидролиза

I – контроль (без гидролиза); II – ФП-96; III – алкалаза; IV – нейтраза; V – протосубтилин.

**Fig. 4.** The content of total protein in the sediment and supernatants of hydrolysates of egg white protein obtained as a result of short-term (A) and long-term (B) hydrolysis

I – control (without hydrolysis); II – EP-96; III – Alcalase; IV – Neutrase; V – Protosubtilin.

## Заключение

Результаты исследований показали высокую эффективность ФП-96, полученного на основе нового мутантного штамма *B. subtilis*-96, при гидролизе основных белков молочной сыворотки и яичного белка, обладающих сильным антигенным действием. Оптимальное соотношение нейтральной и сериновой протеаз в составе ФП-96 обеспечило универсальность действия

препарата при гидролизе исследуемых белковых субстратов. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности проведения дальнейших исследований по применению ФП-96 на этапе ферментативной обработки концентратов сывороточного и яичного белка в различных технологиях получения белковых гидролизатов для специализированных пищевых продуктов для диетического (лечебного и профилактического) питания.

## Сведения об авторах

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

Костылева Елена Викторовна (Elena V. Kostyleva) – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии новых продуцентов гидролитических ферментов

E-mail: ekostyleva@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4775-303X>

Серёда Анна Сергеевна (Anna S. Sereda) – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биотехнологии новых продуцентов гидролитических ферментов

E-mail: as.sereda@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9097-3946>

Великорещкая Ирина Александровна (Irina A. Velikoretskaya) – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории биотехнологии новых продуцентов гидролитических ферментов

E-mail: smirnova\_i.a@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1851-1127>

Минеева Дария Тимуровна (Daria T. Mineeva) – лаборант-исследователь лаборатории биотехнологии новых продуцентов гидролитических ферментов

E-mail: cherryc0129@gmail.com

Цурикова Нина Васильевна (Nina V. Tsurikova) – кандидат технических наук, заведующий лабораторией биотехнологии новых продуцентов гидролитических ферментов

E-mail: nina.tsurikova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9609-0818>

## Литература

- Janser R., Sato H. A response surface approach on optimization of Hydrolysis parameters for the production of egg white protein hydrolysates with antioxidant activities // *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 2015. Vol. 4. P. 55–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2014.07.001>
- Noh D.O., Suh H.J. Preparation of egg white liquid hydrolysate (ELH) and its radical-scavenging activity // *Prev. Nutr. Food Sci.* 2015. Vol. 20, N 3. P. 183–189. DOI: <https://doi.org/10.3746/pnf.2015.20.3.183>
- Зорин С.Н. Ферментативные гидролизаты пищевых белков для специализированных пищевых продуктов диетического (лечебного и профилактического) питания // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 3. С. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10026>
- Corrochano A.R., Buckin V., Kelly P.M., Giblin L. Invited review: whey proteins as antioxidants and promoters of cellular antioxidant pathways // *J. Dairy Sci.* 2018. Vol. 6. P. 4747–4761. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13618>
- Рытченкова О.В., Красноштанова А.А. Оптимизация процесса получения ферментативных гидролизатов белков молочной сыворотки с применением протеолитических ферментов // *Фундаментальные исследования.* 2011. Т. 8, № 3. С. 663–666.
- Токаев Э.С., Баженова Е.Н., Мироедов Р.Ю. Современный опыт и перспективы использования препаратов сывороточных белков в производстве функциональных напитков // *Молочная промышленность.* 2007. № 10. С. 55–56.
- Benedé S., Molina E. Chicken egg proteins and derived peptides with antioxidant properties // *Foods.* 2020. Vol. 9, N 6. P. 735. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9060735>
- Hildebrandt S., Kratzin H.D., Schaller R., Fritsché R., Steinhart H., Paschke A. In vitro determination of the allergenic potential of technologically altered hen's egg // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 12, pt 56. N 5. P. 1727–1733. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf0725981>
- Graszkiewicz A., Żelazko M., Trziszka T. Application of pancreatic enzymes in hydrolysis of egg-white proteins // *Pol. J. Food Nutr. Sci.* 2010. Vol. 60, N 1. P. 57–61.
- Sujith P., Hymavathi T. Recent developments with debittering of protein hydrolysates // *Asian J. Food Agro-Ind.* 2011. Vol. 4, N 6. P. 365–381.
- Omana D.A., Wang J., Wu J. Ovomucin – a glycoprotein with promising potential // *Trends Food Sci. Technol.* 2010. Vol. 21, N 9. P. 455–463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.07.001>
- Matsuoka R., Takahashi Y., Kimura M., Masuda Y., Kunou M. Heating has no effect on the net protein utilisation from egg whites in rats // *Sci. World J.* 2017. Vol. 2017. Article ID 6817196. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6817196>
- Matsuoka R., Kimura M., Uno S., Shidara H., Kunou M. Egg white hydrolysate improves fatigue due to short-term swimming load test in mice // *Food Sci. Nutr.* 2018. Vol. 6, N 8. P. 2314–2320. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.810>
- Caira S., Pizzano R., Picariello G., Pinto G., Cuollo M., Chianese L., Addeo F. Allergenicity of milk proteins // *Milk Protein / ed. W.L. Hurley.* London : IntechOpen, 2012. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/38834> DOI: <https://doi.org/10.5772/52086>
- Shin M., Han Y., Ahn K. The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins // *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2013. Vol. 5, N 2. P. 96–101. DOI: <https://doi.org/10.4168/aa.2013.5.2.96>
- Зорин С.Н., Сидорова Ю.С., Мазо В.К. Ферментативные гидролизаты белков молочной сыворотки и куриного яйца: получение, физико-химическая и иммунохимическая характеристики // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89. № 1. С. 64–68. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10007>
- Зорин С.Н., Петров Н.А., Борисов А.Ю. Ферментализаты белка молочной сыворотки: получение, физико-химическая и иммунохимическая характеристика // *Пищевая промышленность.* 2019. № 4. С. 41–43.
- Свириденко Ю.Я., Мягконос Д.С., Абрамов Д.В., Овчинникова Е.Г. Научно-методические подходы к развитию технологии белковых гидролизатов для специального питания. Часть 1. Технология производства и технические характеристики гидролизатов // *Пищевая промышленность.* 2017. № 5. С. 48–51.
- Pokora M., Eckert E., Zambrowicz A., Bobak Ł., Szołtyś M., Dąbrowska A. et al. Biological and functional properties of proteolytic enzyme-modified egg protein by-products // *Food Sci. Nutr.* 2013. Vol. 1, N 2. P. 184–195. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.27>
- Головач Т.Н., Курченко В.П. Гидролиз белков молока ферментативными препаратами и протеолитическими системами молочнокислых бактерий // *Труды БГУ.* 2012. Т. 7, ч. 1. С. 106–126.
- Cho D.Y., Jo K., Cho S.Y., Kim J.M., Lim K., Suh H.J. et al. Antioxidant effect and functional properties of hydrolysates derived from egg-white protein // *Korean J. Food Sci. Anim. Resour.* 2014. Vol. 34, N 3. P. 362–371. DOI: <https://doi.org/10.5851/kosfa.2014.34.3.362>
- Ou K., Liu Y., Zhang L., Yang X., Huang Z., Nout M.J. et al. Effect of neutrase, alcalase, and papain hydrolysis of whey protein concentrates on iron uptake by Caco-2 cells // *J. Agric. Food Chem.* 2010. Vol. 58, N 8. P. 4894–4900. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf100055y>
- Костылева Е.В., Середа А.С., Великорецкая И.А., Минеева Д.Т., Цурикова Н.В., Рубцова Е.А. Ферментные препараты бактериальных протеаз для получения белковых гидролизатов без горечи // *Биотехнология.* 2020. Т. 36, № 4. С. 42–48. DOI: <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2020-36-4-42-48>
- Костылева Е.В., Середа А.С., Великорецкая И.А., Цурикова Н.В., Минеева Д.Т., Бобровенко Е.Ю. Получение нового штамма *Vaccillus subtilis-96* – продуцента протеолитических ферментов для пищевой промышленности // *Пищевая промышленность.* 2021. № 9. С. 35–36. DOI: <https://doi.org/10.52653/PPI.2021.9.9.012>
- Peng X., Kong B., Xia X., Liu Q. Reducing and radical-scavenging activities of whey protein hydrolysates prepared with Alcalase // *Int. Dairy J.* 2010. Vol. 20, N 5. P. 360–365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.11.019>
- Carvalho-Silva L.D., Pacheco M.T., Bertoldo R., Veloso C.D., Teodoro L.O., Giusti-Paiva A. et al. Anti-inflammatory activities of enzymatic (alcalase) hydrolysate of a whey protein concentrate // *Afr. J. Biotechnol.* 2012. Vol. 11, N 12. P. 2993–2999. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJB11.2330>
- Dermiki M., Fitzgerald R.J. Physicochemical and gelling properties of whey protein hydrolysates generated at 5 and 50°C using Alcalase® and Neutrase®, effect of total solids and incubation time // *Int. Dairy J.* 2020. Vol. 110. Article ID 104792. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104792>

## References

- Janser R., Sato H. A response surface approach on optimization of Hydrolysis parameters for the production of egg white protein hydrolysates with antioxidant activities. *Biocatal Agric Biotechnol.* 2015; 4: 55–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2014.07.001>
- Noh D.O., Suh H.J. Preparation of egg white liquid hydrolysate (ELH) and its radical-scavenging activity. *Prev Nutr Food Sci.* 2015; 20 (3): 183–9. DOI: <https://doi.org/10.3746/pnf.2015.20.3.183>
- Zorin S.N. Enzymatic hydrolysates of food proteins for specialized food products of dietary (therapeutic and prophylactic) nutrition. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2019; 88 (3): 23–31. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10026> (in Russian)
- Corrochano A.R., Buckin V., Kelly P.M., Giblin L. Invited review: whey proteins as antioxidants and promoters of cellular antioxidant pathways. *J Dairy Sci.* 2018; 6: 4747–61. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2017-13618>
- Rytchenkova O.V., Krasnoshtanova A.A. Optimization of the process of obtaining enzymatic hydrolysates of whey proteins using proteolytic enzymes. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Researches].* 2011; 8 (3): 663–6. (in Russian)
- Tokaev E.S., Bazhenova E.N., Miroedov R.Yu. Modern experience and prospects for the use of whey protein preparations in the production of functional drinks. *Molochnaya promyshlennost' [Dairy Industry].* 2007; (10): 55–6. (in Russian)
- Benedé S., Molina E. Chicken egg proteins and derived peptides with antioxidant properties. *Foods.* 2020; 9 (6): 735. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9060735>
- Hildebrandt S., Kratzin H.D., Schaller R., Fritsché R., Steinhart H., Paschke A. In vitro determination of the allergenic potential of technologically altered hen's egg. *J Agric Food Chem.* 2008; 12 [pt 56 (5)]: 1727–33. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf0725981>
- Graszkiewicz A., Żelazko M., Trziszka T. Application of pancreatic enzymes in hydrolysis of egg-white proteins. *Pol J Food Nutr. Sci.* 2010; 60 (1): 57–61.
- Sujith P., Hymavathi T. Recent developments with debittering of protein hydrolysates. *Asian J Food Agro-Ind.* 2011; 4 (6): 365–81.
- Omana D.A., Wang J., Wu J. Ovomucin – a glycoprotein with promising potential. *Trends Food Sci Technol.* 2010; 21 (9): 455–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2010.07.001>

12. Matsuoka R., Takahashi Y., Kimura M., Masuda Y., Kunou M. Heating has no effect on the net protein utilisation from egg whites in rats. *Sci World J.* 2017; 2017: 6817196. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/6817196>
13. Matsuoka R., Kimura M., Uno S., Shidara H., Kunou M. Egg white hydrolysate improves fatigue due to short-term swimming load test in mice. *Food Sci Nutr.* 2018; 6 (8): 2314–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.810>
14. Caira S., Pizzano R., Picariello G., Pinto G., Cuollo M., Chianese L., Addeo F. Allergenicity of milk proteins. Ed. by W.L. Hurley. *Milk Protein.* London: IntechOpen, 2012. URL: <https://www.intechopen.com/chapters/38834> DOI: <https://doi.org/10.5772/52086>
15. Shin M., Han Y., Ahn K. The influence of the time and temperature of heat treatment on the allergenicity of egg white proteins. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2013; 5 (2): 96–101. DOI: <https://doi.org/10.4168/aa.2013.5.2.96>
16. Zorin S.N., Sidorova Yu.S., Mazo V.K. Enzymatic hydrolysates of whey and chicken egg proteins: preparation, physicochemical and immunochemical characteristics. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (1): 64–8. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10007> (in Russian)
17. Zorin S.N., Petrov N.A., Borisov A.Yu. Whey protein fermentolysates: preparation, physicochemical and immunochemical characteristics. *Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry]*. 2019; (4): 41–3. (in Russian)
18. Sviridenko Yu.Ya., Myagkonosov D.S., Abramov D.V., Ovchinnikova E.G. Scientific and methodological approaches to the development of technology of protein hydrolysates for special nutrition. Part 1. Production technology and technical characteristics of hydrolysates. *Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry]*. 2017; (5): 48–51. (in Russian)
19. Pokora M., Eckert E., Zambrowicz A., Bobak Ł., Szołtysik M., Dąbrowska A., et al. Biological and functional properties of proteolytic enzyme-modified egg protein by-products. *Food Sci Nutr.* 2013; 1 (2): 184–95. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.27>
20. Golovach T.N., Kurchenko V.P. Hydrolysis of milk proteins by enzymatic preparations and proteolytic systems of lactic acid bacteria. *Trudy BGU [Works of BSU]*. 2012; 7 (1): 106–6. (in Russian)
21. Cho D.Y., Jo K., Cho S.Y., Kim J.M., Lim K., Suh H.J., et al. Antioxidant effect and functional properties of hydrolysates derived from egg-white protein. *Korean J Food Sci Anim Resour.* 2014; 34 (3): 362–71. DOI: <https://doi.org/10.5851/kosfa.2014.34.3.362>
22. Ou K., Liu Y., Zhang L., Yang X., Huang Z., Nout M.J., et al. Effect of neutrase, alcalase, and papain hydrolysis of whey protein concentrates on iron uptake by Caco-2 cells. *J Agric Food Chem.* 2010; 58 (8): 4894–900. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf100055y>
23. Kostyleva E.V., Sereda A.S., Velikoretskaya I.A., Mineeva D.T., Tsurikova N.V., Rubtsova E.A. Bacterial protease enzyme preparations for the production of non-bitter protein hydrolysates. *Biotechnologiya [Biotechnology]*. 2020; 36 (4): 42–8. DOI: <https://doi.org/10.21519/0234-2758-2020-36-4-42-48> (in Russian)
24. Kostyleva E.V., Sereda A.S., Velikoretskaya I.A., Tsurikova N.V., Mineeva D.T., Bobrovenko E.Yu. Obtaining of new *Bacillus subtilis*-96 strain – a producer of proteolytic enzymes for the food industry. *Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry]*. 2021; (9): 35–6. DOI: <https://doi.org/10.52653/PPI.2021.9.9.012>
25. Peng X., Kong B., Xia X., Liu Q. Reducing and radical-scavenging activities of whey protein hydrolysates prepared with Alcalase // *Int. Dairy J.* 2010. Vol. 20, N 5. P. 360–365. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2009.11.019> (in Russian)
26. Carvalho-Silva L.D., Pacheco M.T., Bertoldo R., Veloso C.D., Teodoro L.O., Giusti-Paiva A., et al. Anti-inflammatory activities of enzymatic (alcalase) hydrolysate of a whey protein concentrate. *Afr J Biotechnol.* 2012; 11 (12): 2993–9. DOI: <https://doi.org/10.5897/AJB11.2330>
27. Dermiki M., Fitzgerald R.J. Physicochemical and gelling properties of whey protein hydrolysates generated at 5 and 50°C using Alcalase® and Neutrase®, effect of total solids and incubation time. *Int Dairy J.* 2020; 110: 104792. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2020.104792>



**Для корреспонденции**

Хомич Людмила Михайловна – вице-президент по качеству  
 Союза производителей соков, воды и напитков (СОЮЗНАПИТКИ)  
 Адрес: 107078, Российская Федерация, г. Москва, ул. Садовая-  
 Спасская, д. 20, стр. 1, оф. 725  
 Телефон: (903) 256-26-03  
 E-mail: homich.souznapitki@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-4312-3559>

Хомич Л.М., Мильруд В.Е.

## Методические аспекты определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции при вынесении информации для потребителей на упаковку

Methodological aspects of determining (estimating) the content of carbohydrates in juice products when placing information for consumers on packaging

Khomich L.M., Milrud V.E.

Союз производителей соков, воды и напитков (СОЮЗНАПИТКИ), 107078, г. Москва, Российская Федерация

Union of Juice, Water and Beverage Producers, 107078, Moscow, Russian Federation

*Сведения о пищевой ценности, выносимые изготовителем в маркировку потребительской упаковки пищевой продукции, способствуют осознанному выбору при формировании рациона питания и чрезвычайно важны для потребителя. Эта информация – предмет особого внимания как со стороны специалистов по питанию, так и со стороны органов государственного контроля (надзора). При этом методические подходы к определению (оценке) содержания углеводов в соковой продукции как важной составляющей ее пищевой ценности требуют дополнительной проработки.*

**Цель работы** – рассмотрение методов определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции и выработка рекомендаций по их применению.

**Материал и методы.** Рассмотрены методические подходы к определению (оценке) содержания углеводов в соковой продукции с целью маркировки потребительской упаковки. Проведено определение (оценка) содержания углеводов в 85 образцах соковой продукции с использованием расчетного и аналитического методов и анализ полученных результатов.

**Результаты.** Установлено, что разница между значениями содержания углеводов в соковой продукции, полученными разными методами и способами, может достигать 20%. Это вызвано как природными колебаниями содержания углеводов во фруктах и овощах и, соответственно, в соках из них, так и погрешностью измерений используемых аналитических методов. Наиболее

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

**Для цитирования:** Хомич Л.М., Мильруд В.Е. Методические аспекты определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции при вынесении информации для потребителей на упаковку // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 81–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-81-92>

**Статья поступила в редакцию** 15.01.2022. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The study was not sponsored.

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

**For citation:** Khomich L.M., Milrud V.E. Methodological aspects of determining (estimating) the content of carbohydrates in juice products when placing information for consumers on packaging. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 81–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-81-92> (in Russian)

**Received** 15.01.2022. **Accepted** 14.03.2022.

точным способом определения углеводов в соковой продукции в целях маркировки потребительской упаковки является измерение и суммирование содержания индивидуальных сахаров и сахароспиртов в продукте. Далее идет расчетный метод, основанный на данных по среднему содержанию сахаров и сахароспиртов в соках промышленного производства. Оценка содержания углеводов в продукте по содержанию растворимых сухих веществ наименее точная, такой способ может с достаточной степенью точности применяться для соковой продукции с невысоким содержанием сока (10–20%).

**Заключение.** Разработаны методические подходы к выбору метода и способа определения (оценки) содержания углеводов в целях маркировки потребительской упаковки в зависимости от вида соковой продукции. Анализ полученных результатов показывает необходимость конкретизации порядка определения (оценки) изготовителем углеводов в продукции с целью ее маркировки в техническом регламенте Таможенного союза ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей», а также установления возможных отклонений от указываемых в маркировке значений.

**Ключевые слова:** углеводы; сахара; сахароспирты; соковая продукция; маркировка потребительской упаковки; пищевая ценность

*Information about the nutritional value included by the manufacturer in the labeling of consumer packaging of foodstuffs contributes to an informed choice in the formation of the diet and is extremely important for the consumer. This information is the subject of special attention both on the part of nutrition specialists and on the part of state control (supervision) bodies. At the same time, methodological approaches to determining (evaluating) the content of carbohydrates in juice products as an important component of its nutritional value require additional elaboration.*

**The aim** of the work was to consider methods for determining (estimating) the content of carbohydrates in juice products and developing recommendations for their use.

**Material and methods.** Methodical approaches to determining (estimating) the content of carbohydrates in juice products for the purpose of labeling consumer packaging have been considered. Determination (assessment) of the content of carbohydrates in 85 samples of juice products was carried out using calculation and analytical methods and the analysis of the data obtained has been done.

**Results.** It has been established that the difference between the values of the carbohydrate content in juice products obtained by different methods can reach up to 20 percent. This is caused both by natural fluctuations in carbohydrate content in fruits and vegetables and, accordingly, in juices from them, and by the measurement uncertainty of the analytical methods used. The most accurate way to determine carbohydrates in juice products for consumer packaging labeling purposes is to measure and sum the content of individual sugars and sugar alcohols in the product. Next comes the calculation method based on data on the average content of sugars and sugar alcohols in industrial juices. Estimating the content of carbohydrates in a product by the determination of the content of soluble solids is the least accurate, while this method can be used with a sufficient degree of accuracy for juice products with a low juice content (10–20%).

**Conclusion.** Methodological approaches have been developed to the choice of method for determining (estimating) the content of carbohydrates in order to label consumer packaging depending on the type of juice products. An analysis of the results obtained shows the need to specify the manufacturer's procedure for determining (evaluating) carbohydrates in products for the purpose of labeling them in the technical regulation of the Customs Union TR CU 023/2011 «Technical regulation for juice products from fruits and vegetables», as well as establishing possible deviations from those indicated in the labeling values.

**Keywords:** carbohydrates; sugars; sugar alcohols; juice products; labeling of consumer packaging; nutritional value

Основная часть углеводов фруктов и овощей представлена сахарами – глюкозой, фруктозой и сахарозой. В яблоках и грушах преобладает фруктоза, ее доля в составе сахаров яблок составляет в среднем 60% [1, 2]. Вишня содержит глюкозу и фруктозу в равных количествах, при этом сахароза в ней практически отсутствует [2]. То же относится к гранату [3], а цитрусо-

вые содержат глюкозу, фруктозу и сахарозу в близких концентрациях [4, 5]. В персиках преобладает сахароза – до 75–80% от общего содержания сахаров [6, 7]. В ананасах на сахарозу приходится до 2/3 всех сахаров [8, 9]. К овощам, наиболее часто используемым для производства соков, относятся томат и морковь. В томатах приблизительно равное содержание глюкозы и фруктозы,

Таблица 1. Содержание сахаров и сахароспиртов в соках, г/л [18]

Table 1. Content of sugars and sugar alcohols in juices, g/l [18]

Сок Juice	Сахара / Sugars			Сахароспирты / Sugar alcohols	
	глюкоза / glucose	фруктоза / fructose	сахароза / sucrose	сорбит / sorbitol	маннит / mannitol
Ананасовый / Pineapple	15–40	15–40	25–80	–	–
Апельсиновый / Orange	20–35	20–35	25–50	–	–
Виноградный / Grape	60–110	60–110	Следы	–	–
Вишневый / Cherry	35–70	28–60	–	10–35	–
Гранатовый / Pomegranate	40–80	45–100	–	≤0,25	2–7
Грейпфрутовый / Grapefruit	20–50	20–50	5–40	–	–
Морковный / Carrot	3–18	3–15	20–50	–	–
Персиковый / Peach	7,5–25	10–32	12–60	1,5–5	–
Томатный / Tomato	10–16	12–18	≤1	–	–
Яблочный / Apple	15–35	45–85	5–30	2,5–7	–

при этом содержание сахарозы в них незначительно [10]. В моркови, напротив, преобладает сахароза, на которую приходится больше половины всех сахаров [11, 12].

Наряду с сахарами в плодах встречаются многоатомные спирты (сахароспирты). Наиболее известный из них – сорбит, он всегда присутствует в семечковых и косточковых фруктах, в некоторых ягодах [2, 6, 13–15], но не содержится в цитрусовых и ананасе [4, 8, 9]. В плодах граната обнаруживается многоатомный спирт маннит [16, 17].

По химической формуле многоатомные спирты не относятся к углеводам: углеводы представляют собой альдегиды или кетоны многоатомных спиртов (рис. 1).

Однако, согласно Техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», при определении содержания углеводов в пищевой продукции в целях маркировки потребительской упаковки «учитывается их количество, содержащееся в пищевой продукции (за исключением пищевых волокон) и участвующее в обмене веществ в организме человека, а также количество подсластителей-сахароспиртов». При этом указано, что 1 г углеводов имеет энергетическую ценность 4 ккал (17 кДж), а 1 г сахароспиртов (за исключением эритрита) – 2,4 ккал (10 кДж).

Сахара и сахароспирты хорошо растворимы в воде и при отжиме переходят из фруктов и овощей в сок. Справочные данные о содержании сахаров и сахароспиртов в соках приведены в табл. 1.

Исследование соков промышленного производства показало, что содержание сахаров (глюкозы, фруктозы, сахарозы) в яблочных соках составляет 8,4–11,2 г/100 см<sup>3</sup>, содержание сорбита – 0,33–0,76 г/100 см<sup>3</sup> [19]. В апельсиновых соках суммарное содержание сахаров обнаружено на уровне 8,6–11,2 г/100 см<sup>3</sup> [20]; в грейпфрутовых – 6,2–10,3 г/100 см<sup>3</sup> [21]; в ананасовых – от 10 до 13 г в 100 см<sup>3</sup> [22]; в персиковом соке содержание сахаров составило в среднем 7,6 г/100 г, сорбита – 0,4 г/100 см<sup>3</sup> [23]. В гранатовых, вишневых, виноградных соках сахара представлены глюкозой и фруктозой; их суммарное содержание в гранатовых соках составило 7,9–

17,4 г/100 см<sup>3</sup>, в вишневых – 7,7–9,4 г/100 см<sup>3</sup>, в виноградных – 11,4–18,0 г в 100 см<sup>3</sup>. При этом содержание сорбита в вишневых соках обнаружено на уровне 1,2–3,9 г/100 см<sup>3</sup>, а содержание маннита в гранатовых соках – на уровне 0,12–0,33 г/100 см<sup>3</sup> [24–26]. Томатные соки содержат глюкозу, фруктозу и незначительное количество сахарозы, суммарно 2,3–3,3 г в 100 см<sup>3</sup> [27], в морковных соках содержание сахаров составляет 3,1–7,5 г/100 см<sup>3</sup>, при этом преобладает сахароза [28].

Содержание белка и жиров в плодах невысоко, а в соках еще ниже, так как эти нутриенты плохо растворимы и в меньшей степени переходят из плодов в сок (табл. 2).

Таким образом, углеводы (понимаемые в целях маркировки как сумма сахаров и сахароспиртов) вносят основной вклад в пищевую ценность соковой продукции и, согласно ТР ТС 022/2011, их в обязательном порядке указывают в информации для потребителей на упаковке. При этом в ТР ТС 022/2011 установлено, что «показатели пищевой ценности пищевой продукции определяются изготовителем пищевой продукции аналитическим или расчетным путем» и предусмотрена возможность указания этой информации на упаковке как «средние значения».

Технический регламент ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей»

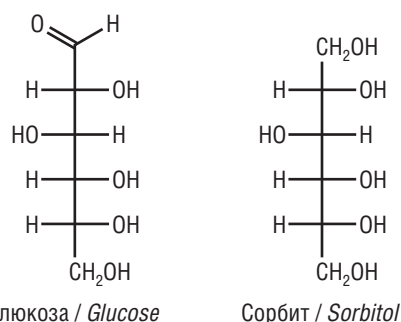


Рис. 1. Структурная формула углеводов на примере глюкозы и сахароспиртов на примере сорбита

Fig. 1. Structural formula of carbohydrates (using glucose as an example) and sugar alcohols (using sorbitol as an example)

Таблица 2. Содержание белка и жиров в плодах и в соках [M (min–max)] (по [29])

Table 2. Content of protein and fat in fruits and juices [M (min–max)] (according to [29])

Продукт / Product	Белок, г/100 г / Protein, g/100 g	Жиры, г/100 г / Fat, g/100 g
Яблоко / Apple	0,34 (0,20–0,45)	0,58
Яблочный сок / Apple juice	0,07 (0,06–0,08)	0,1
Апельсин / Orange	1,00 (0,8–1,30)	0,20 (0,10–0,37)
Апельсиновый сок / Orange juice	0,68	0,14
Томат / Tomato	0,95 (0,69–1,00)	0,21 (0,20–0,30)
Томатный сок / Tomato juice	0,76 (0,54–0,83)	0,05 (0,04–0,05)

не конкретизирует, как и каким образом изготовитель может использовать аналитический и расчетный методы при определении содержания углеводов в соковой продукции. Также в ТР ТС 023/2011 не установлены пределы допустимых отклонений значений, указанных в маркировке, от действительных показателей пищевой ценности такой продукции, как это сделано, например, для молочной продукции в Техническом регламенте ТР ТС 033/2013 «О безопасности молока и молочной продукции». Кроме того, в ТР ТС 023/2011, как и в ТР ТС 022/2011, не раскрыто понятие «среднее значение», что позволяет вкладывать в него разный смысл. Отсутствие единых методических подходов к определению содержания углеводов в соковой продукции затрудняет работу изготовителей, создает ситуацию, когда на рынке присутствует аналогичная по параметрам продукция, но со значительным разбросом значений содержания углеводов, указанных в маркировке. А отсутствие пределов допустимых отклонений вызывает разногласия между изготовителями и органами государственного контроля (надзора), осуществляющими проверку продукции.

Союзом производителей соков, воды и напитков (далее – СОЮЗНАПИТКИ) в рамках саморегулирования индустрии была проведена разработка внутренних рекомендаций по определению (оценке) содержания углеводов в соковой продукции с целью обеспечения членами союза единых подходов к вынесению информации на потребительскую упаковку.

**Цель** настоящей работы – освещение сущности методических подходов к определению (оценке) содержания углеводов в целях маркировки потребительской упаковки, применяемых в СОЮЗНАПИТКИ.

### Методы определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции в целях маркировки потребительской упаковки

В соответствии с ТР ТС 022/2011, в рекомендациях установлены 2 метода определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции – расчетный и аналитический. Указано, что расчетный метод может реализоваться путем пересчета изготовителем имеющихся справочных данных применительно к своей продукции, а аналитический – путем проведения изготовителем физико-химических исследований своей продукции по установленным показателям.

### Расчетный метод

Метод основан на использовании справочных данных. Справочники пищевой ценности продуктов питания большей частью содержат информацию о содержании углеводов в соках; информация о содержании углеводов в нектарах, морсах и сокосодержащих напитках встречается значительно реже. Общий характер данных не позволяет определить, к продукту с какими параметрами они относятся. Так, соки, изготовленные из одного и того же вида фруктов или овощей, но из разных сортов или мест произрастания, могут иметь различное содержание сахаров; нектары, морсы и сокосодержащие напитки могут иметь разное процентное содержание сока и различное количество добавленных сахаров. Также не ясно, учитываются ли сахароспирты в общем количестве углеводов, приведенном в справочнике. В отсутствие в справочниках более подробной информации о продукте значения сложно стандартизировать и далее адаптировать к конкретному продукту изготовителя.

В рамках разработки методических подходов СОЮЗНАПИТКИ была собрана информация о содержании сахаров и сахароспиртов в наиболее популярных видах соков, находящихся в обращении на рынке РФ, с тем, чтобы далее определить среднее количество углеводов в «стандартном соке» – соке с минимально допустимым для сока из определенного вида фруктов или овощей содержанием растворимых сухих веществ (согласно приложению 2 к ТР ТС 023/2011). Кроме этого, были использованы массивы данных исследований концентрированных соков и пюре, поступавших на предприятия отрасли (ООО «Пепсико Холдингс», АО «Мултон», АО «ПРОГРЕСС») в 2014–2019 гг. в качестве сырья для производства соков. Значения, полученные для концентрированных соков и пюре, пересчитывали на стандартный сок. Для вишневого и персикового соков информация по сырью была определяющей, так как готовая вишневая и персиковая соковая продукция представлена на рынке в основном в виде нектаров. Данные по среднему содержанию углеводов в стандартных соках приведены в табл. 3.

Установленные в табл. 3 значения рекомендуются к использованию в случае применения расчетного метода определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции в целях маркировки потребительской упаковки. При использовании изготовителем этих значений их необходимо пересчитать применительно к конкретной продукции изготовителя.

**Таблица 3.** Среднее содержание углеводов (как суммы сахаров и сахароспиртов) в стандартных соках (по результатам исследований)**Table 3.** Average carbohydrate content (as sum of sugars and sugar alcohols) in juices (according to research results)

Сок Juice	Растворимые сухие вещества, % Soluble solids, %	Содержание углеводов, в среднем, г/100 мл Average carbohydrate content, g/100 ml
Ананасовый / Pineapple (n=133)	12,8	11,6
Апельсиновый / Orange (n=339)	11,2	8,8
Виноградный / Grape (n=206)	15,9	15,5
Вишневый / Cherry (n=168)	13,5	10,7
Гранатовый / Pomegranate (n=203)	12,0	10,4
Грейпфрутовый / Grapefruit (n=84)	10,0	8,0
Морковный / Carrot (n=198)	8,0	5,5
Персиковый / Peach (n=497)	10,5	8,0
Томатный / Tomato (n=268)	5,0*	3,1
Яблочный / Apple (n=353)	11,2	10,3

\* – за вычетом добавленной соли.

\* – excluding added salt.

Для монокомпонентных соков пересчет производится в соответствии с реальным содержанием растворимых сухих веществ (РСВ) в продукте:

$$\text{Углеводы, г/100 мл} = \frac{\text{Углеводы сока (станд.), г/100 мл} \times \text{РСВ сока (реальн.), \%}}{\text{РСВ сока (станд.), \%}}$$

Для смешанных соков пересчет справочных значений проводится согласно объемной доле каждого сока в продукте, с дальнейшим учетом реального содержания РСВ в продукте:

$$\text{Углеводы, г/100 мл} = \frac{[\text{Углеводы сока 1 (станд.), г/100 мл} \times \text{Объемная доля сока 1, \%} + \text{Углеводы сока 2 (станд.), г/100 мл} \times \text{Объемная доля сока 2, \%} + \dots \text{ и т.д.}] \times \text{РСВ сока (реальн.), \%}}{[\text{РСВ сока 1 (станд.)} \times \text{Объемная доля сока 1, \%} + \text{РСВ сока 2 (станд.)} \times \text{Объемная доля сока 2, \%} + \dots \text{ и т.д.]}$$

Для нектаров, морсов, сокосодержащих напитков из одного вида сока необходимо учесть наличие добавленных сахаров:

$$\text{Углеводы, г/100 мл} = \text{Углеводы сока (станд.), г/100 мл} \times \text{Содержание сока, \%} + \text{Добавленные сахара, г/100 мл.}$$

Для нектаров, морсов и сокосодержащих напитков, содержащих 2 сока и более, суммирование углеводов из соков производится по каждому соку с учетом его объемной доли в продукте и с учетом содержания добавленных сахаров:

$$\text{Углеводы, г/100 мл} = \text{Углеводы сока 1 (станд.), г/100 мл} \times \text{Объемная доля сока 1, \%} + \text{Углеводы сока 2 (станд.), г/100 мл} \times \text{Объемная доля сока 2, \%} + \dots \text{ и т.д.} + \text{Добавленные сахара, г/100 мл.}$$

Для соковой продукции, изготовленной из соков фруктов и овощей, не указанных в табл. 3, при использовании расчетного метода может рассматриваться другая справочная информация. При этом использовать информацию из справочников следует с учетом ограничений, указанных выше.

#### Аналитический метод

При определении (оценке) содержания углеводов в пищевой продукции аналитическим методом используют результаты аналитических физико-химических исследований продукта. Для соковой продукции могут быть предложены 2 способа определения (оценки) содержания углеводов.

#### Способ 1. Определение содержания углеводов путем измерения содержания сахаров и сахароспиртов

Как было отмечено выше, углеводы соков в основном представлены сахарами: глюкозой, фруктозой, сахарозой и сахароспиртами сорбитом и маннитом, информация о сумме которых выносится на упаковку как общее количество углеводов. Содержание индивидуальных сахаров и сахароспиртов, зависящее от вида фрукта или овоща, из которого сок получен (см. табл. 1), определяется физико-химическими методами и далее суммируется при определении общего количества углеводов. Сахара и сахароспирты, содержание которых рекомендуется определить для установления содержания углеводов, исходя из их природного присутствия в различных видах соков, отмечены в табл. 4. Данные по присутствию индивидуальных сахаров и сахароспиртов в соках взяты из [16].

В соках с сахаром, нектарах, сокосодержащих напитках, морсах могут дополнительно присутствовать добавленные сахара (глюкоза, фруктоза, сахароза – согласно рецептуре), которые также будут учитываться в результатах аналитических исследований.

Для определения содержания индивидуальных сахаров и сахароспиртов в соковой продукции действуют следующие стандарты: ГОСТ 31669 «Производство со-

**Таблица 4.** Вещества, определяемые в соках для установления содержания углеводов в целях маркировки потребительской упаковки

**Table 4.** Substances determined in juices for determining the carbohydrate content for the purpose of labeling consumer packaging

Сок Juice	Сахара / Sugars			Сахароспирты / Sugar alcohols	
	глюкоза / glucose	фруктоза / fructose	сахароза / sucrose	сорбит / sorbitol	маннит / mannitol
Абрикосовый / Apricot	+	+	+	+	–
Ананасовый / Pineapple	+	+	+	–	–
Апельсиновый / Orange	+	+	+	–	–
Ацеролы / Acerola	+	+	–	–	–
Банановый* / Banana*	+	+	+	–	–
Виноградный / Grape	+	+	–	–	–
Вишневый / Cherry	+	+	–	+	–
Гранатовый / Pomegranate	+	+	–	+	+
Грейпфрутовый / Grapefruit	+	+	+	–	–
Грушевый / Pear	+	+	+	+	–
Гуавы / Guava	+	+	+	+	–
Клубничный / Strawberry	+	+	+	+	–
Клюквенный / Cranberry	+	+	–	–	–
Лимонный / Lemon	+	+	+	–	–
Малиновый / Raspberry	+	+	–	+	–
Манговый / Mango	+	+	+	–	–
Мандариновый / Tangerine	+	+	+	–	–
Маракуйи / Passionfruit	+	+	+	–	–
Морковный / Carrot	+	+	+	–	–
Персиковый / Peach	+	+	+	+	–
Томатный / Tomato	+	+	+	–	–
Черносмородиновый / Black currant	+	+	–	+	–
Яблочный / Apple	+	+	+	+	–
Смешанный / Mix	+	+	+ **	+**	+**

Примечание. \* – кроме сахаров содержится крахмал; \*\* – в случае если содержится в соке, входящем в состав продукта.

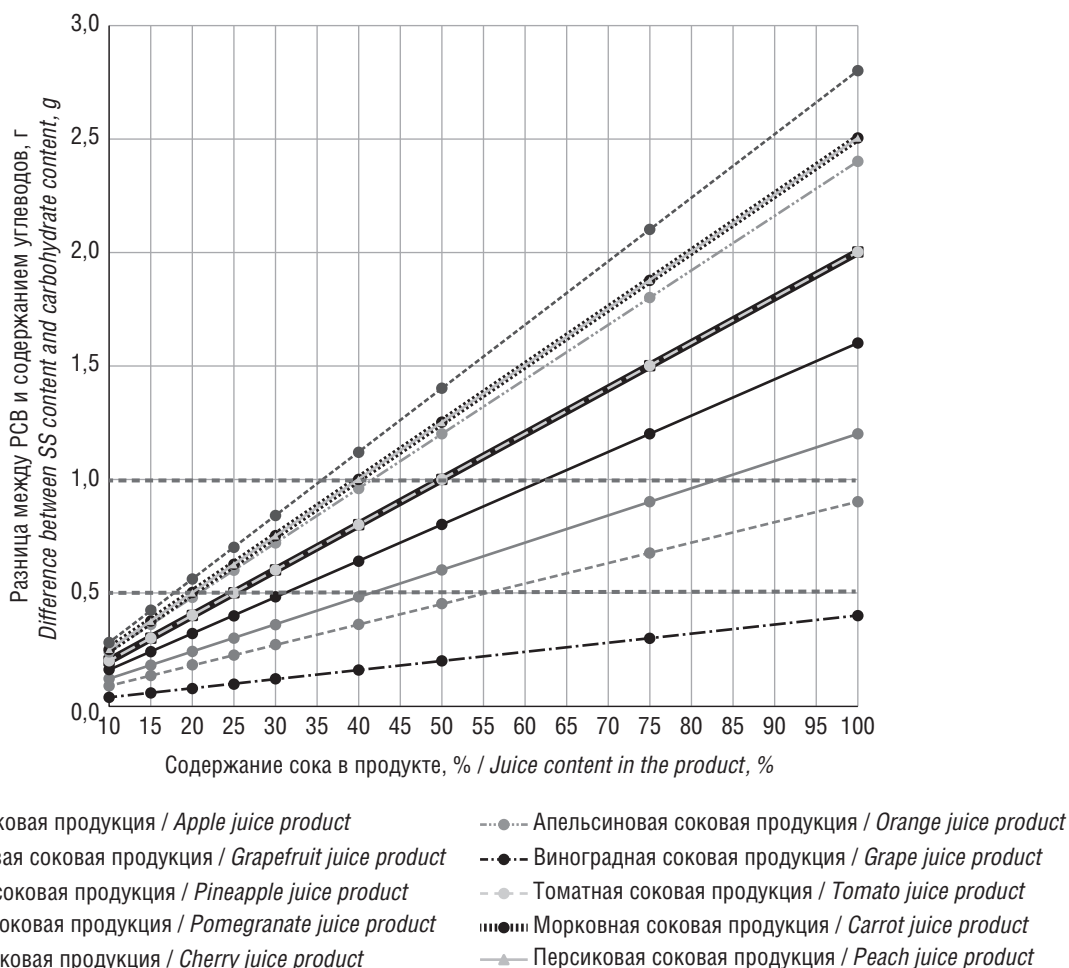
Note. \* – except for sugars it contains starch; \*\* – in case it is contained in the juice that is the part of the product.

ковая. Определение сахарозы, глюкозы, фруктозы и сорбита методом высокоэффективной жидкостной хроматографии»; ГОСТ Р 51240 «Соки фруктовые и овощные. Метод определения D-глюкозы и D-фруктозы»; ГОСТ Р 51938 «Соки фруктовые и овощные. Метод определения сахарозы»; ГОСТ 8756.13 «Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения сахаров»; ГОСТ 33460 «Продукция соковая. Определение ксилита, сорбита и маннита методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». Также может быть использовано Р 4.1.1672-03 «Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище», в соответствии с которым можно провести исследование содержания всех индивидуальных сахаров и сахароспиртов в продукте и, соответственно, общего содержания углеводов.

**Способ 2. Оценка содержания углеводов по содержанию растворимых сухих веществ**

Применение 2-го способа имеет оценочный характер, так как содержание углеводов в продукте определяется не напрямую, а оценивается по содержанию в нем растворимых сухих веществ. Возможность такой оценки основана на представлении, что основную часть растворимых сухих веществ соковой продукции со-

ставляют сахара и сахароспирты. Практика показывает, что может наблюдаться значительное расхождение между содержанием растворимых сухих веществ в соке и реальным содержанием в нем углеводов, как видно в том числе из табл. 3. Реальное содержание углеводов в соке всегда ниже, чем содержание в нем растворимых сухих веществ, так как, кроме сахаров и сахароспиртов, в соке содержатся пектины (пектины, как и другие пищевые волокна, не учитываются в составе углеводов при вынесении информации в маркировку), органические кислоты, минеральные и другие растворимые вещества, вносящие свой вклад в этот показатель. Особенно заметна разница для соков с низким содержанием растворимых сухих веществ. Например, в томатном соке измеряемое рефрактометром содержание растворимых сухих веществ в среднем в 2 раза выше реального содержания углеводов в соке, в морковном – в 1,5. В остальных соках расхождение составляет от 9 до 28%. В случае другой соковой продукции – нектаров, морсов и сокосодержащих напитков, это расхождение будет меньше, что связано с более низким содержанием соковой части в этих продуктах. Расчеты показывают, что при уменьшении содержания сока в продукте разница между содержанием в нем растворимых сухих веществ и содержанием в нем углеводов становится меньше,



**Рис. 2.** Разница (в граммах) между содержанием растворимых сухих веществ (РСВ) и содержанием углеводов в 100 мл соковой продукции в зависимости от содержания сока в продукте (расчетно)

**Fig. 2.** Difference (in grams) between the content of soluble solids (SS) and the content of carbohydrates in 100 ml of juice products, depending on the content of juice in the product (calculated)

и в процентном отношении она тем меньше, чем больше сахара добавлено в продукт. Наибольшее отклонение наблюдается для томатной и морковной соковой продукции, наименьшее – для виноградной и яблочной, что связано с наибольшим и наименьшим отклонением в содержании растворимых сухих веществ от содержания углеводов в соответствующих соках.

При принятии решения об использовании 2-го способа для указания содержания углеводов в соковой продукции следует принимать во внимание в том числе правила округления содержания белка, жиров и углеводов в пищевой продукции, указанные в приложении 3 к ТР ТС 022/2011: при содержании углеводов от 0,5 до 10 г включительно округление значения происходит до ближайшего значения, кратного 0,5 г; при содержании углеводов свыше 10 г округление происходит до ближайшего целого числа, кратного 1 г. Из рис. 2 видно, что практически для всех продуктов с содержанием сока 10–20% разница в содержании растворимых сухих веществ и углеводов составляет не более 0,5 г, что укладывается в допустимое округление, независимо от того, меньше

10 г углеводов в продукте или больше. Таким образом, применение 2-го способа для оценки содержания углеводов в соковой продукции с содержанием сока 10–20% является вполне допустимым. Для продукции с содержанием сока более 20% необходимо учитывать предполагаемое содержание в ней углеводов, чтобы оценить, насколько при округлении может нивелироваться разница между содержанием растворимых сухих веществ и реальным содержанием углеводов в продукте. Так, для виноградной соковой продукции (содержание углеводов более 10 г в 100 мл) разница между содержанием растворимых сухих веществ и реальным содержанием углеводов будет меньше 0,5 г, независимо от содержания в ней сока, и будет, с большой вероятностью, нивелирована при округлении. Для яблочной соковой продукции (содержание углеводов более 10 г в 100 мл) разница между содержанием растворимых сухих веществ и реальным содержанием углеводов будет меньше 1 г независимо от содержания в ней сока и также со значительной долей вероятности нивелируется при округлении. Для ананасовой и гранатовой соковой продукции 2-й способ может

быть использован в случае содержания сока на уровне не выше 50%, для апельсиновой – в случае содержания сока на уровне не выше 35%. Для грейпфрутовой и особенно для томатной и морковной соковой продукции содержание углеводов, как правило, менее 10 г в 100 мл, что делает нежелательным применение 2-го способа для этой продукции (кроме сокосодержащих напитков с содержанием сока 10–20%). Для персиковой и вишневой соковой продукции 2-й способ с достаточной степенью точности (с учетом округления) может применяться для продукции с содержанием сока 10–30%.

В целом 1-й способ представляется значительно более точным по сравнению со 2-м и может быть рекомендован для определения содержания углеводов в любой соковой продукции. При этом 2-й способ менее трудоемкий, требует меньших затрат на оборудование и проведение исследований и может применяться с указанными ограничениями, в первую очередь при оценке содержания углеводов в напитках и морсах с содержанием сока 10–20%.

### **Определение (оценка) содержания углеводов в соковой продукции с использованием расчетного и аналитического методов. Сравнение результатов**

С целью сравнения значений содержания углеводов, полученных различными методами, было исследовано 85 образцов соковой продукции на содержание РСВ, сахаров (глюкозы, фруктозы, сахарозы) и сахароспирта сорбита. Исследования проведены в Испытательном центре ГЭАЦ «СОЭКС» АНО «Союзэкспертиза» ТПП РФ (Москва, РФ). Содержание растворимых сухих веществ определяли в соответствии с ГОСТ 34128 «Продукция соковая. Рефрактометрический метод определения массовой доли растворимых сухих веществ», глюкозы, фруктозы, сахарозы и сорбита – в соответствии с ГОСТ 31669 «Продукция соковая. Определение сахарозы, глюкозы, фруктозы и сорбита методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». Для каждого образца также было проведено определение содержания углеводов с использованием расчетного метода.

Сравнение результатов определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции расчетным и аналитическим методом (двумя способами) приведено в табл. 5.

Полученные данные показывают, что для всех образцов продукции содержание углеводов, оцененное путем измерения растворимых сухих веществ (2-й способ аналитического метода), выше значений, полученных путем измерения содержания отдельных сахаров и сахароспиртов и дальнейшего их суммирования (1-й способ аналитического метода), а также выше значений, полученных расчетным методом. При этом значения, полученные 1-м способом и расчетным методом, могут быть выше или ниже друг друга, но в целом более близки, чем значения, полученные 2-м способом. Разница между значениями, полученными 1-м и 2-м способами аналитического метода, варьировала от 0 до 2,2 г/100 мл

(в среднем 0,7 г/100 мл). Разница между значениями, полученными 1-м способом аналитического метода, и значениями, полученными расчетным методом, варьировала от 0 до 1,0 г/100 мл (в среднем 0,3 г/100 мл).

Наиболее точным следует признать 1-й способ аналитического метода (прямое измерение содержания компонентов углеводного состава в продукте), за ним следует расчетный метод с использованием данных табл. 3, а 2-й способ аналитического метода наименее точный. При этом разница между значениями, полученными различными методами и способами, может достигать 20%. Это связано с природными колебаниями содержания углеводов в фруктах и овощах и, соответственно, в соках из них (см. табл. 1), а также с погрешностью измерений используемых аналитических методов.

### **Заключение**

Разработаны методические подходы к определению (оценке) содержания углеводов в соковой продукции для вынесения информации в маркировку потребительской упаковки с использованием расчетного и аналитического методов. В целях использования расчетного метода установлены средние значения содержания углеводов в 10 стандартных соках (яблочном, апельсиновом, грейпфрутовом, виноградном, ананасовом, гранатовом, томатном, морковном, вишневом, персиковом). Предложены 2 способа аналитического определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции в целях маркировки потребительской упаковки: путем измерения индивидуальных сахаров и сахароспиртов и их дальнейшего суммирования и путем измерения растворимых сухих веществ. На основании сравнительного анализа результатов, полученных каждым из этих способов, даны методические рекомендации по их применению. Анализ показывает, что оценка содержания углеводов в продукте по содержанию растворимых сухих веществ может с достаточной степенью точности применяться для соковой продукции с невысоким содержанием сока (10–20%). При этом результаты, полученные различными методами и способами для одного и того же продукта, могут иметь разницу до 20%. С целью обеспечения единых подходов к определению (оценке) содержания углеводов в соковой продукции для вынесения информации в маркировку, необходима конкретизация порядка определения (оценки) изготовителем углеводов в своей продукции, а также установление в Техническом регламенте Таможенного союза ТР ТС 023/2011 «Технический регламент на соковую продукцию из фруктов и овощей» допустимых возможных отклонений от указываемых в маркировке значений.

Следует отметить, что в рамках подготовки изменения № 4 в ТР ТС 022/2011 рабочей группой с участием экспертов стран Евразийского экономического союза, включая СОЮЗНАПИТКИ, в настоящее время обсуждается вопрос установления понятия «средние значения». Под средними значениями, по аналогии с п. 13 приложения 1 Регламента Европейского



Таблица 5. Результаты определения (оценки) содержания углеводов в соковой продукции различными методами, г/100 мл

Table 5. The results of determining (estimating) the content of carbohydrates in juice products by various methods, g/100 ml

Продукт* Product*	Расчетный метод Calculation method	Аналитический метод / Analytical method	
		1-й способ / method 1	2-й способ / method 2
Нектар персиковый с мякотью (50%) Peach nectar with pulp (50%)	11,8	11,9	13,0
Нектар персиковый (50%) / Peach nectar (50%)	11,2	11,8	12,4
	12,8	12,3	14,0
	12,2	12,8	13,4
Нектар персиковый с мякотью (45%) / Peach nectar with pulp (45%)	12,3	11,8	13,4
	12,8	12,8	13,9
	13,5	14,1	14,6
	11,3	11,6	12,4
	11,2	11,0	12,3
	13,8	14,7	14,9
	13,6	14,2	14,7
	12,9	13,4	13,9
	12,9	13,7	13,9
12,5	13,2	13,5	
Нектар персиковый (40%) / Peach nectar (40%)	11,4	12,0	12,4
Напиток сокосодержащий персиковый с мякотью (10%) Peach juice drink with pulp (10%)	10,0	9,8	10,2
Нектар персиково-яблочный (50%) / Peach-apple nectar (50%)	14,5	14,1	15,4
	11,7	11,6	12,6
Нектар персиково-яблочный с мякотью (45%) Peach-apple nectar with pulp (45%)	11,8	11,9	12,6
	11,9	11,8	12,7
	12,1	12,8	12,9
Нектар персиково-яблочный (45%) / Peach-apple nectar (45%)	11,1	10,9	11,9
Напиток сокосодержащий персиково-яблочный (12%) Peach-apple juice drink (12%)	11,3	11,2	11,5
Сок из яблок и персиков с мякотью восстановленный Juice from apples and peaches with pulp reconstituted	11,6	10,6	12,8
Сок яблочно-персиковый восстановленный Reconstituted apple-peach juice	10,9	10,9	12,1
	11,4	11,4	12,6
	10,7	10,7	11,9
Сок яблочно-персиковый восстановленный с мякотью Reconstituted apple-peach juice with pulp	11,9	12,7	13,1
Нектар яблочно-персиковый (64%) / Apple-peach nectar (64%)	11,3	11,0	12,1
Нектар яблочно-персиковый (50%) / Apple-peach nectar (50%)	12,0	12,6	12,8
Нектар яблочно-персиковый с мякотью (49%) Apple-peach nectar with pulp (49%)	12,3	12,9	13,1
Нектар яблочно-персиковый (48%) / Apple peach nectar (48%)	12,2	11,7	13,0
Нектар морковный с мякотью (50%) / Carrot nectar with pulp (50%)	8,7	9,0	9,9
Нектар морковный (50%) / Carrot nectar (50%)	7,8	7,6	9,0
Нектар морковный с мякотью (45%) / Carrot nectar with pulp (45%)	10,2	10,6	11,3
Нектар морковный (43%) / Carrot nectar (43%)	10,2	9,9	11,3
Нектар морковный с мякотью (40%) / Carrot nectar with pulp (40%)	8,6	8,2	9,6
Нектар морковный с мякотью (35%) / Carrot nectar with pulp (35%)	10,5	10,3	11,4
Нектар морковный с мякотью (30%) / Carrot nectar with pulp (30%)	9,9	10,2	10,6
Нектар морковный с мякотью (25%) / Carrot nectar with pulp (25%)	9,9	10,1	10,5
	9,5	8,8	10,1
	6,7	6,7	7,3
Сок морковно-яблочный с мякотью Carrot-apple juice with pulp	7,8	8,4	9,7
Сок яблочно-морковный прямого отжима Apple-carrot juice direct extraction	10,9	11,1	12,3
Сок яблочно-морковный с мякотью Apple-carrot juice with pulp	8,9	9,1	10,3

Продукт* Product*	Расчетный метод Calculation method	Аналитический метод / Analytical method	
		1-й способ / method 1	2-й способ / method 2
Нектар яблочно-морковный с мякотью (50%) <i>Apple-carrot nectar with pulp (50%)</i>	12,0	12,1	12,8
Нектар апельсиновый с мякотью (50%) / <i>Orange nectar with pulp (50%)</i>	10,3	10,5	11,5
	10,6	11,2	11,8
	10,7	10,8	11,9
Нектар апельсиновый (50%) / <i>Orange nectar (50%)</i>	11,2	11,4	12,4
	11,2	11,3	12,4
	11,2	11,7	12,4
	11,2	11,5	12,4
Напиток сокодержательный из красных сицилийских апельсинов (25%) <i>Juice drink from red Sicilian oranges (25%)</i>	11,8	12,1	12,4
Напиток сокодержательный апельсиновый с мякотью (15%) <i>Orange juice drink with pulp (15%)</i>	10,8	10,7	11,2
Напиток сокодержательный из апельсина с мякотью (10%) <i>Orange juice drink with pulp (10%)</i>	11,9	12,0	12,1
	11,3	11,4	11,5
Нектар ананасовый с мякотью (80%) <i>Pineapple nectar with pulp (80%)</i>	12,5	12,9	13,5
Нектар ананасовый (50%) / <i>Pineapple nectar (50%)</i>	12,3	12,7	12,9
	12,2	12,7	12,8
	10,6	10,8	11,2
Нектар ананасовый (40%) / <i>Pineapple nectar (40%)</i>	12,6	13,0	13,1
	10,9	11,4	11,4
	12,6	12,9	13,1
Нектар виноградный (50%) / <i>Grape nectar (50%)</i>	11,3	11,3	11,5
Сокодержательный напиток из красного винограда осветленный (40%) <i>Red grape juice drink, clarified (40%)</i>	14,1	14,0	14,3
Сок виноградно-яблочный осветленный <i>Clarified grape-apple juice</i>	12,9	12,8	13,5
	12,7	12,5	13,3
Сок яблочно-виноградный осветленный <i>Clarified apple-grape juice</i>	11,2	10,9	12,0
	11,3	11,3	12,1
Сок из ябл. и винограда осветленный / <i>Clarified apple and grape juice</i>	11,5	11,6	12,3
Нектар виноградно-яблочный осветленный (50%) <i>Clarified grape-apple nectar (50%)</i>	11,8	11,9	12,1
	14,2	14,0	14,5
	12,3	11,9	12,6
	12,1	12,3	12,4
	11,8	12,0	12,1
Нектар яблочно-виноградный (50%) / <i>Apple-grape nectar (50%)</i>	12,6	12,1	12,9
	12,0	11,5	12,3
Нектар яблочно-виноградный осветленный (50%) <i>Clarified apple-grape nectar (50%)</i>	11,5	10,9	11,8
	11,2	10,4	11,5
	11,9	12,0	12,2
	12,2	12,1	12,5
Нектар яблочно-виноградный (50%) / <i>Apple-grape nectar (50%)</i>	11,9	11,7	12,2
	10,9	10,5	11,2
Напиток сокодержательный яблочно-виноградный осветленный (15%) <i>Clarified apple-grape juice drink (15%)</i>	12,2	12,0	12,3

\* – для нектаров и сокодержательных напитков указано процентное содержание сока в продукте.

\* – the percentage of juice in the product is indicated for nectars and juice-containing drinks.

парламента и Совета Европейского союза 1169/2011 от 25 октября 2011 г., предлагается рассматривать значения, которые наилучшим образом отражают количество пищевых веществ, содержащихся в данном продукте, допуски на сезонные колебания, модели потребления и другие факторы, которые могут привести

к изменению фактического значения. В случае если такое определение войдет в ТР ТС 022/2011, вероятно, потребуется дополнение указанных методических подходов к определению (оценке) содержания углеводов в соковой продукции с учетом понятия «среднее значение».

## Сведения об авторах

Хомич Людмила Михайловна (*Liudmila M. Khomich*) – вице-президент по качеству Союза производителей соков, воды и напитков (СОЮЗНАПИТКИ) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: homich.souznapitki@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4312-3559>

Мильруд Всеволод Ефимович (*Vsevolod E. Milrud*) – вице-президент по техническому регулированию Союза производителей соков, воды и напитков (СОЮЗНАПИТКИ) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: milrud.souznapitki@gmail.com

## Литература

- Ma B., Chen J., Zheng H., Fang T., Ogutu C., Li S. et al. Comparative assessment of sugar and malic acid composition in cultivated and wild apples // *Food Chem.* 2015. Vol. 172. P. 86–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.032>.
- Hayaloglu A.A., Demir N. Physicochemical characteristics, antioxidant activity, organic acid and sugar contents of 12 sweet cherry (*Prunus avium L.*) cultivars grown in Turkey // *J. Food Sci.* 2015. Vol. 80, N 3. P. C564–570. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12781>
- Mayuoni-Kirshinbaum L., Porat R. The flavor of pomegranate fruit: a review // *J. Sci. Food Agric.* 2013. Vol. 94, N 1. P. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6311>
- Zhou Y., He W., Zheng W., Tan Q., Xie Z., Zheng C., Hu C. Fruit sugar and organic acid were significantly related to fruit Mg of six citrus cultivars // *Food Chemistry.* 2018. Vol. 259. P. 278–285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.03.102>
- Liao L., Dong T., Qiu X., Rong Y., Wang Z., Zhu J. Nitrogen nutrition is a key modulator of the sugar and organic acid content in citrus fruit // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 10. P. e0223356. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223356>
- Vimolmangkang S., Zheng H., Peng Q., Jiang Q., Wang H., Fang T., Han Y. Assessment of sugar components and genes involved in the regulation of sucrose accumulation in peach fruit // *J. Agric. Food Chem.* 2016. Vol. 64, N 35. P. 6723–6729. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02159>
- Veerappan K., Natarajan S., Chung H., Park J. Molecular insights of fruit quality traits in peaches, *Prunus persica* // *Plants (Basel).* 2021. Vol. 10, N 10. P. 2191. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants10102191>
- Ogawa E.M., Costa H.B., Ventura J.A., Caetano L.C., Pinto F.E., Oliveira B.G., Romão V. Chemical profile of pineapple cv. Vitória in different maturation stages using electrospray ionization mass spectrometry // *J. Sci. Food Agric.* 2017. Vol. 98, N 3. P. 1105–1116. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.8561>
- Lu X.-H., Sun D.-Q., Wu Q.-S., Liu S.-H., Sun G.-M. Physicochemical properties, antioxidant activity and mineral contents of pineapple genotypes grown in China // *Molecules.* 2014. Vol. 19, N 6. P. 8518–8532. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules19068518>
- Agius C., von Tucher S., Poppenberger B., Rozhon W. Quantification of sugars and organic acids in tomato fruits // *MethodsX.* 2018. Vol. 5. P. 537–550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2018.05.014>
- Alasalvar C., Grigor J.M., Zhang D., Quantick P.C., Shahidi F. Comparison of volatiles, phenolics, sugars, antioxidant vitamins, and sensory quality of different colored carrot varieties // *J. Agric. Food Chem.* 2001. Vol. 49, N 3. P. 1410–1416. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf000595h>
- Conversa G., Bonasia A., Natrella G., Lazzizzera C., Elia A. Peeling affects the nutritional properties of carrot genotypes //  *Foods.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 45. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11010045>
- Fang T., Cai Y., Yang Q., Ogutu C.O., Liao L., Han Y. Analysis of sorbitol content variation in wild and cultivated apples // *J. Sci. Food Agric.* 2020. Vol. 100, N 1. P. 139–144. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10005>
- Yu W., Peng F., Wang W., Liang J., Xiao Y., Yuan X. SnRK1 phosphorylation of SDH positively regulates sorbitol metabolism and promotes sugar accumulation in peach fruit // *Tree Physiol.* 2021. Vol. 41, N 6. P. 1077–1086. DOI: <https://doi.org/10.1093/treephys/tpaa163>
- Karagiannis E., Sarrou E., Michailidis M., Tanou G., Ganopoulos I., Sazakos C. et al. Fruit quality trait discovery and metabolic profiling in sweet cherry genebank collection in Greece // *Food Chem.* 2021. Vol. 342. P. 128315. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128315>
- An J.A., Lee J., Park J., Auh J.H., Lee C. Authentication of pomegranate juice using multidimensional analysis of its metabolites // *Food Sci. Biotechnol.* 2021. Vol. 30, N 13. P. 1635–1643. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10068-021-00995-9>
- Zhang Y., Krueger D., Durst R., Lee R., Wang D., Seeram N., Heber D. International Multidimensional Authenticity Specification (IMAS) algorithm for detection of commercial pomegranate juice adulteration // *J. Agric. Food Chem.* 2009. Vol. 57, N 6. P. 2550–2557. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf803172e>
- Свод правил для оценки качества фруктовых и овощных соков. АИЖН (Европейская ассоциация производителей фруктовых соков) / пер. на русск. яз. – Некоммерческая организация «Российский союз производителей соков» (РСПС). Москва : Планета, 2019.
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Перова И.Б. Нутриентный профиль яблочного сока // *Вопросы питания.* 2017. Т. 86, № 4. С. 125–136. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00068>
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Перова И.Б. Нутриентный профиль апельсинового сока // *Вопр. питания.* 2017. Т. 86, № 6. С. 103–113. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00012>
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Бекетова Н.А. Нутриентный профиль томатного сока // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 2. С. 53–64. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10019>
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Нутриентный профиль вишневого сока // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 4. С. 78–86. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10045>
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Нутриентный профиль грейпфрутового сока // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 5. С. 85–94. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10057>
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Нутриентный профиль виноградного сока // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 6. С. 95–105. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10071>
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Нутриентный профиль ананасового сока // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 2. С. 76–85. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10020>
- Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Нутриентный профиль гранатового сока // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 5. С. 80–92. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10057>
- Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Нутриентный профиль персикового сока-пюре // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 6. С. 100–109. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10070>
- Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И. Нутриентный профиль морковного сока // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 1. С. 92–101. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10010>
- Souci S.W., Fachmann W., Kraut H., revised by Kirchoff E. Food Composition and Nutrition Tables, based on the 7<sup>th</sup> ed. Stuttgart : Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2008. 1197 p.

## References

- Ma B., Chen J., Zheng H., Fang T., Ogutu C., Li S., et al. Comparative assessment of sugar and malic acid composition in cultivated and wild apples. *Food Chem.* 2015; 172: 86–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.09.032>
- Hayaloglu A.A., Demir N. Physicochemical characteristics, antioxidant activity, organic acid and sugar contents of 12 sweet cherry (*Prunus avium L.*) cultivars grown in Turkey. *J Food Sci.* 2015; 80 (3): C564–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12781>
- Mayuoni-Kirshinbaum L., Porat R. The flavor of pomegranate fruit: a review. *J Sci Food Agric.* 2013; 94 (1): 21–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.6311>
- Zhou Y., He W., Zheng W., Tan Q., Xie Z., Zheng C., Hu C. Fruit sugar and organic acid were significantly related to fruit Mg of six

- citrus cultivars. *Food Chemistry*. 2018; 259: 278–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.03.102>
5. Liao L., Dong T., Qiu X., Rong Y., Wang Z., Zhu J. Nitrogen nutrition is a key modulator of the sugar and organic acid content in citrus fruit. *PLoS One*. 2019; 14 (10): e0223356. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0223356>
  6. Vimolmangkang S., Zheng H., Peng Q., Jiang Q., Wang H., Fang T., Han Y. Assessment of sugar components and genes involved in the regulation of sucrose accumulation in peach fruit. *J Agric Food Chem*. 2016; 64 (35): 6723–9. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02159>
  7. Veerappan K., Natarajan S., Chung H., Park J. Molecular insights of fruit quality traits in peaches, *Prunus persica*. *Plants (Basel)*. 2021; 10 (10): 2191. DOI: <https://doi.org/10.3390/plants10102191>
  8. Ogawa E.M., Costa H.B., Ventura J.A., Caetano L.C., Pinto F.E., Oliveira B.G., Romão W. Chemical profile of pineapple cv. Vitória in different maturation stages using electrospray ionization mass spectrometry. *J Sci Food Agric*. 2017; 98 (3): 1105–16. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.8561>
  9. Lu X.-H., Sun D.-Q., Wu Q.-S., Liu S.-H., Sun G.-M. Physico-chemical properties, antioxidant activity and mineral contents of pineapple genotypes grown in China. *Molecules*. 2014; 19 (6): 8518–32. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules19068518>
  10. Agius C., von Tucher S., Poppenberger B., Rozhon W. Quantification of sugars and organic acids in tomato fruits. *MethodsX*. 2018; 5: 537–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mex.2018.05.014>
  11. Alasalvar C., Grigor J.M., Zhang D., Quantick P.C., Shahidi F. Comparison of volatiles, phenolics, sugars, antioxidant vitamins, and sensory quality of different colored carrot varieties. *J Agric Food Chem*. 2001; 49 (3): 1410–6. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf000595h>
  12. Conversa G., Bonasia A., Natrella G., Lazzizzera C., Elia A. Peeling affects the nutritional properties of carrot genotypes. *Foods*. 2021; 11 (1): 45. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11010045>
  13. Fang T., Cai Y., Yang Q., Ogutu C.O., Liao L., Han Y. Analysis of sorbitol content variation in wild and cultivated apples. *J Sci Food Agric*. 2020; 100 (1): 139–44. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10005>
  14. Yu W., Peng F., Wang W., Liang J., Xiao Y., Yuan X. SnRK1 phosphorylation of SDH positively regulates sorbitol metabolism and promotes sugar accumulation in peach fruit. *Tree Physiol*. 2021; 41 (6): 1077–86. DOI: <https://doi.org/10.1093/treephys/tpaa163>
  15. Karagiannis E., Sarrou E., Michailidis M., Tanou G., Ganopoulos I., Bazakos C., et al. Fruit quality trait discovery and metabolic profiling in sweet cherry genebank collection in Greece. *Food Chem*. 2021; 342: 128315. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.128315>
  16. An J.A., Lee J., Park J., Auh J.H., Lee C. Authentication of pomegranate juice using multidimensional analysis of its metabolites. *Food Sci Biotechnol*. 2021; 30 (13): 1635–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10068-021-00995-9>
  17. Zhang Y., Krueger D., Durst R., Lee R., Wang D., Seeram N., Heber D. International Multidimensional Authenticity Specification (IMAS) algorithm for detection of commercial pomegranate juice adulteration. *J Agric Food Chem*. 2009; 57 (6): 2550–7. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf803172e>
  18. Code of Practice. AIJN (European Association of Fruit Juice Producers). Translation from English – Russian Union of Juice Producers (RSPS). Moscow : Planeta, 2019. (in Russian)
  19. Ivanova N.N., Khomich L.M., Perova I.B. Apple juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (4): 125–36. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00068>
  20. Ivanova N.N., Khomich L.M., Perova I.B. Orange juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (6): 103–13. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00012>
  21. Ivanova N.N., Khomich L.M., Beketova N.A. Tomato juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (2): 53–64. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10019>
  22. Ivanova N.N., Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Cherry juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (4): 78–86. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10045>
  23. Ivanova N.N., Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Grapefruit juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (5): 85–94. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10057>
  24. Ivanova N.N., Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Grape juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (6): 95–105. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10071>
  25. Ivanova N.N., Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Pineapple juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (2): 76–85. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10020>
  26. Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Pomegranate juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (5): 80–92. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10057>
  27. Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Peach juice-puree nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (6): 100–9. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10070>
  28. Khomich L.M., Perova I.B., Eller K.I. Carrot juice nutritional profile. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (1): 92–101. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10010>
  29. Souci S.W., Fachmann W., Kraut H., revised by Kirchoff E. *Food Composition and Nutrition Tables, based on the 7<sup>th</sup> ed.* Stuttgart : Medpharm GmbH Scientific Publishers, 2008. 1197 p.

**Для корреспонденции**

Фролова Юлия Владимировна – кандидат технических наук, 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) 698-53-71

E-mail: himic14@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>

Фролова Ю.В., Соболев Р.В., Саркисян В.А., Кочеткова А.А.

## Формирование органолептического профиля сахарного печенья с модифицированным жировым компонентом

Formation of the organoleptic profile of sugar cookies with a modified fat component

Frolova Yu.V., Sobolev R.V., Sarkisyan V.A., Kochetkova A.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

*В настоящее время в рамках решения задач по повышению качества и безопасности пищи ведутся исследования по введению в пищевую продукцию олеогелей для замены твердых жиров, которые содержат насыщенные и транс-изомерные жирные кислоты. Однако такая замена приводит к изменению органолептических показателей пищевой продукции.*

*Цель* данной работы – выявление характеристик, влияющих на различие в восприятии потребительских дескрипторов печенья на основе твердого жира и олеогелей.

*Материал и методы.* Для исследования было выработано 3 партии образцов сахарного печенья с различным жировым компонентом: на основе сливочного масла; на основе олеогеля, структурированного пчелиным воском; на основе олеогеля, структурированного комбинацией фракций пчелиного воска. Органолептическую оценку проводили двумя методами: методом треугольника, согласно ГОСТ Р 53159-2008 (ISO 4120:2004), и методом произвольного профилирования, согласно ГОСТ ISO 13299-2015. При этом профиль выводился статистически, посредством обобщенного Прокрустова анализа.

*Результаты.* В результате проведенных исследований показано, что при анализе образцов печенья методом треугольника не существует заметного различия между контрольными образцами печенья и печеньем с олеогелем, структурированным пчелиным воском, но есть существенные различия с печеньем с олеогелем, структурированным комбинацией фракций. Для интерпретации

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-16-00113).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Фролова Ю.В., Соболев Р.В., Саркисян В.А., Кочеткова А.А. Формирование органолептического профиля сахарного печенья с модифицированным жировым компонентом // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 93–98. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-93-98>

**Статья поступила в редакцию** 12.06.2021. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The study was carried out with the support of the Russian Science Foundation (Project No. 19-16-00113).

**Conflict of interest.** Authors declare no clear or potential conflicts of interest.

**For citation:** Frolova Yu.V., Sobolev R.V., Sarkisyan V.A., Kochetkova A.A. Formation of the organoleptic profile of sugar cookies with a modified fat component. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 93–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-93-98> (in Russian)

**Received** 12.06.2021. **Accepted** 14.03.2022.

результатов дескрипторного профильного анализа был применен обобщенный Прокрустов анализ. Показано, что различия в восприятии между образцами обусловлены выраженностью следующих дескрипторов: сливочный, жирный, цветочный, восковой флейворы, форма. Установлена тесная корреляция между отдельными дескрипторами, характеризующими исследуемые образцы.

**Заключение.** Полученные в результате проведенных исследований данные позволяют не только судить о приемлемости использования олеогелей в составе печенья с органолептической точки зрения, но и выявить отдельные характеристики, влияющие на восприятие образцов печенья. Данные сведения в перспективе могут использоваться для оптимизации рецептуры готового печенья, содержащего олеогели, с целью направленного изменения органолептического профиля.

**Ключевые слова:** олеогели; печенье; органолептический профиль; дескрипторно-профильный анализ; пчелиный воск; фракции пчелиного воска

Currently, as part of solving the problems of improving the quality and safety of food, research is underway on the introduction of oleogels into foodstuffs to replace solid fats, which contain saturated and trans-isomeric fatty acids. However, such a replacement leads to a change in the organoleptic characteristics of food.

**The aim** of the work was to identify the characteristics that affect the difference in the perception of cookie descriptors baked using hard fat and oleogels.

**Material and methods.** Three batches of sugar cookies samples with different fat components were produced for the study: butter cookies; cookies based on oleogel structured with beeswax; and cookies based on oleogel structured with combinations of beeswax fractions. Organoleptic evaluation was carried out by two methods: the triangle method according to ISO 4120:2004 and the free-choice profiling method according to ISO 13299-2015. In this case, the profile was derived statistically, by means of a generalized Procrustes analysis.

**Results and discussion.** The analyze of cookies samples using the triangle method showed there was no noticeable difference between the control cookies samples and cookies with oleogel structured with beeswax, but there were significant differences with cookies baked with the use of oleogel structured with a combination of fractions. Generalized Procrustes analysis was used to interpret the results of the descriptor profile analysis. It was shown that differences in perception between samples were due to the severity of the following descriptors: Creamy flavour, Fat flavour, Floral flavour, Waxy flavour, Shape. A close correlation has been established between individual descriptors characterizing the samples under study.

**Conclusion.** The data obtained as a result of the conducted studies allow not only to judge the acceptability of the use of oleogels in cookies from an organoleptic point of view, but also to identify individual characteristics that affect the perception of cookie samples. In the future, this information can be used to optimize the formulation of finished cookies containing oleogels in order to change the organoleptic profile in a targeted manner.

**Keywords:** oleogels; cookies; sensory profile; descriptor-profile analysis; beeswax; beeswax fractions

Органолептическая оценка пищевой продукции позволяет не только оценить приемлемость продукта в общем, но и определить комбинации его органолептических показателей, которые способны привлечь потенциального потребителя [1]. Важным аспектом при разработке новых пищевых продуктов является как экспертная сенсорная оценка, так и потребительская [2]. Современные тенденции в пищевой индустрии, направленные на оптимизацию кардиометаболического здоровья, учитывают рекомендации Всемирной организации здравоохранения по снижению потребления насыщенных жиров до уровня <10% и трансжиров до уровня <1% от общего количества потребляемой энергии. В качестве одного из способов замены твердых жиров, содержащих насыщенные и транс-изомерные жирные кислоты, в настоящее время рассматривают такие

системы, как олеогели [3]. Были проведены многочисленные исследования различной пищевой продукции, в которой традиционный жировой компонент заменен на олеогель [3]: жировые и молочные продукты [4, 5], мясные продукты [6], кондитерские изделия [7], хлебобулочные изделия [8] и др. При полной или частичной замене твердого жира на олеогель можно получать готовую продукцию с характеристиками, не уступающими традиционным продуктам. Однако такая замена, в зависимости от компонентного состава олеогеля, приводя к формированию идентичных структурных и реологических характеристик продукции, может изменять органолептические показатели (изменение цвета, появление постороннего вкуса и запаха и т.д.). Проведенный анализ выявил, что при органолептической оценке разрабатываемой продукции, содержащей

олеогели, в большинстве случаев применяется гедоническая оценка, при которой делается заключение о предпочтении или продукту с модифицированным жировым компонентом (олеогелем), или традиционному продукту. В связи с этим **цель** данной работы – выявление характеристик, влияющих на различие в восприятии дескрипторов печенья на основе твердого жира и олеогелей.

### Материал и методы

Для проведения органолептического анализа были изготовлены 3 вида сахарного печенья с различным жировым компонентом: печенье на сливочном масле (3-й образец), печенье с олеогелем, структурированным пчелиным воском (2-й образец), печенье с олеогелем, структурированным комбинацией фракций пчелиного воска (1-й образец). Комбинация фракций представляла собой смесь углеводов, моноэфиров, эфиров воска, свободных жирных кислот и спиртов, выделенных из пчелиного воска методом препаративной флеш-хроматографии [9]. Олеогели и печенье были приготовлены согласно рецептурам и технологиям, описанным ранее [10].

Органолептические исследования проводили экспертной группой ( $n=10$ ) двумя методами:

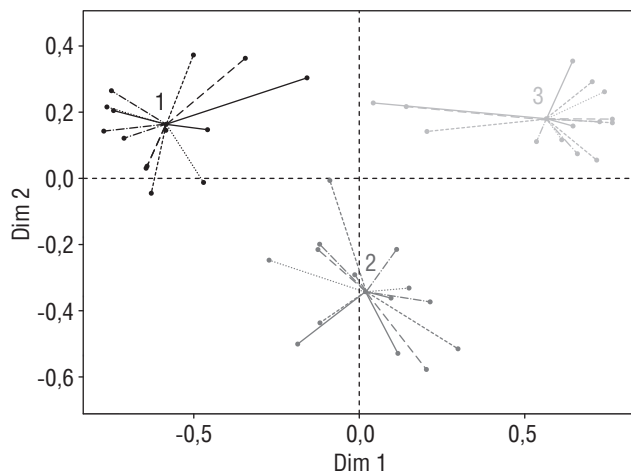
- методом треугольника, согласно ГОСТ Р 53159-2008 (ISO 4120:2004) «Органолептический анализ. Методология. Метод треугольника», для выявления отличий между образцами печенья. Образцы печенья сравнивали попарно в составе триад таким образом, что в каждой триаде было 2 одинако-

вых образца печенья и 1 отличный. Анализ и интерпретацию результатов проводили согласно ГОСТ Р 53159-2008;

- методом произвольного профилирования, согласно ГОСТ ISO 13299-2015 «Органолептический анализ. Методология. Общее руководство по составлению органолептического профиля» для выявления характеристик, влияющих на различие в восприятии образцов печенья. Принцип данного метода заключается в том, что эксперты, находясь в кабинках, могут свободно выбирать собственную терминологию и шкалы. Предварительно перед проведением анализа выбирали дескрипторы (характеристики), в общей сложности 15. Профиль выводился статистически, посредством обобщенного Прокрустова анализа. Обобщенный Прокрустов анализ был проведен с использованием функции гра (обобщенный Прокрустов анализ) модуля FactoMineR в среде программирования R согласно подходам [11].

### Результаты и обсуждение

Для установления перспективности использования олеогелей в качестве альтернативы жирового компонента в печенье был проведен ряд предварительных исследований по выбору компонентного состава олеогелей – дисперсионная среда (подсолнечное масло) и дисперсная фаза (пчелиный воск или комбинация отдельных фракций пчелиного воска). Применение восков, в частности пчелиного воска, имеющих статус пищевых добавок, обусловлено их способностью к структуриро-



**Рис. 1.** Карта восприятия образцов печенья, полученная методом обобщенного Прокрустова анализа

Dim – измерение.

**Fig. 1.** Perception map of cookie samples obtained by generalized Procrustes analysis

Dim – Dimension.

Вклад отдельных дескрипторов в формирование карты восприятия  
The contribution of individual descriptors to the formation of a perception map

Дескриптор / Descriptor	ОСК1 / RSS1	ОСК2 / RSS2
Цветочный флейвор / Floral flavour	2,89	0,50
Форма / Shape	2,03	0,07
Жирный флейвор / Fatty flavour	3,28	0,32
Мыльный флейвор / Soap flavour	0,07	0,32
Посторонний флейвор / Off-flavour	1,48	0,10
Поверхность / Surface	1,66	0,42
Прогорклый флейвор / Rancid flavour	1,16	0,18
Сладкий вкус / Sweet taste	0,19	0,08
Сливочный флейвор / Creamy flavour	3,73	1,38
Текстура / Texture	1,06	0,13
Ванильный флейвор / Vanilla flavour	1,89	0,43
Вид на изломе / Break view	0,41	0,01
Вкус и запах / Taste and smell	0,34	0,11
Восковой флейвор / Waxy flavour	1,31	1,11
<b>Итого / Total</b>	<b>21,52</b>	<b>5,15</b>

Примечание. ОСК1 и ОСК2 – остаточная сумма квадратов для первого и второго измерения соответственно.

Note. RSS1 and RSS2 are the residual sum of squares for the first and second dimensions, respectively.

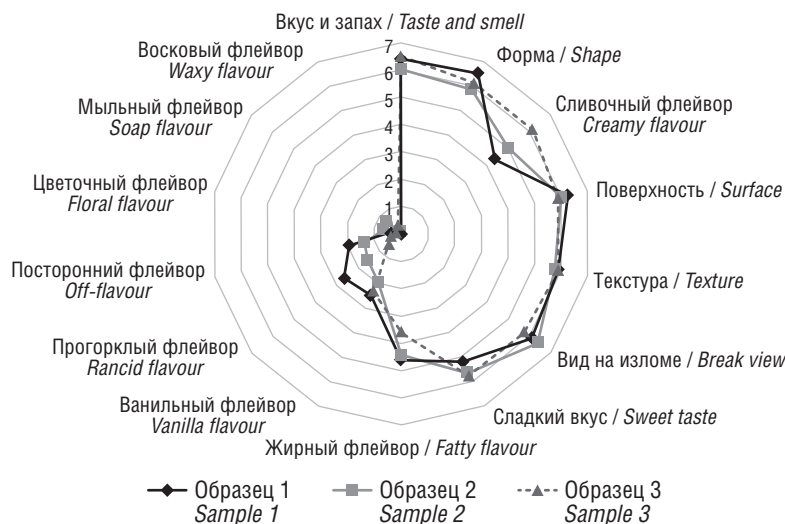


Рис. 2. Лепестковая диаграмма средних значений выраженности дескрипторов исследуемых образцов

Fig. 2. Radar diagram of the average values of the severity of the descriptors of the studied samples

ванию масла при сравнительно низких концентрациях и высокой маслоудерживающей способности [10, 12]. При этом известно, что структурирующие свойства воска зависят от соотношения отдельных групп соединений, содержащихся в составе воска [13], в связи с чем было проведено препаративное разделение пчелиного воска на флеш-хроматографе на отдельные фракции [9] и составлена комбинация фракций, представляющая собой смесь углеводов, моноэфиров, эфиров воска, свободных жирных кислот и спиртов. Для выявления характеристик, влияющих на различие в восприятии дескрипторов печенья на основе твердого жира (сливочного масла) и олеогелей, в лабораторных условиях были изготовлены 3 вида сахарного печенья. В качестве образца сравнения использовали 3-й образец (контроль), изготовленный на сливочном масле. В качестве опытных образцов – печенье с олеогелем, структурированным пчелиным воском (2-й образец), и комбинацией фракций пчелиного воска (1-й образец).

На первом этапе работы для выявления существенных отличий (или подобия) между исследуемыми образцами печенья проводили органолептический анализ методом треугольника. В результате проведенного исследования установлено, что между 2-м и 3-м образцами нет заметного различия; это свидетельствует о том, что при полной замене жирового компонента олеогелем, структурированным пчелиным воском, можно получить продукт по органолептическим показателям аналогичный традиционному печенью. Однако при исследовании печенья с олеогелем, структурированным комбинацией фракций, по сравнению с контрольным образцом между образцами выявлены существенные различия.

В связи с этим второй этап исследования был направлен на выявление характеристик, влияющих на различие в восприятии исследуемых образцов печенья. Для интерпретации полученных данных был использован

метод обобщенного Прокрустова анализа, позволяющий составить визуальную карту распределения образцов в зависимости от восприятия их дескрипторов (рис. 1).

В результате обобщенного Прокрустова анализа (см. рис. 1) выявлена вариация между образцами по первому измерению (Dim 1) преимущественно по различиям в дескрипторах сливочного, жирного и цветочного флейворов, а также в форме. Вариации во втором измерении (Dim 2) характеризуются различиями в сливочном и восковом флейворах. При этом большинство вариаций между образцами описывается первым измерением. Вклад отдельного дескриптора в каждое измерение приведен в таблице.

С использованием метода перестановки данных, примененного к результатам обобщенного Прокрустова анализа, было установлено, что выявленные различия между образцами и дескрипторами инвариантны от последовательности расположения дескрипторов и мнения дегустаторов ( $p=0,03$ ) и, соответственно, достоверны.

Для наглядности представления различий между дескрипторами результаты анализа представлены в виде лепестковой диаграммы (рис. 2).

К результатам обобщенного Прокрустова анализа был применен корреляционный анализ для построения тепловой карты и выявления иерархических взаимосвязей между образцами (рис. 3).

На основании полученных данных, представленных на рис. 3, среди дескрипторов может быть выделено 4 кластера. В тесной положительной корреляции находятся дескрипторы текстура, вкус и запах, прогорклый флейворы, формирующие 1-й кластер. Во 2-й кластер могут быть включены дескрипторы сладкий вкус, ванильный, сливочный и восковой флейворы; в 3-й кластер – вид на изломе, форма, посторонний и жирный флейворы; в 4-й – цветочный флейвор, поверхность, мыльный флейвор. При этом между 1-м и 4-м кластерами отмечается отрицательная корреляция.



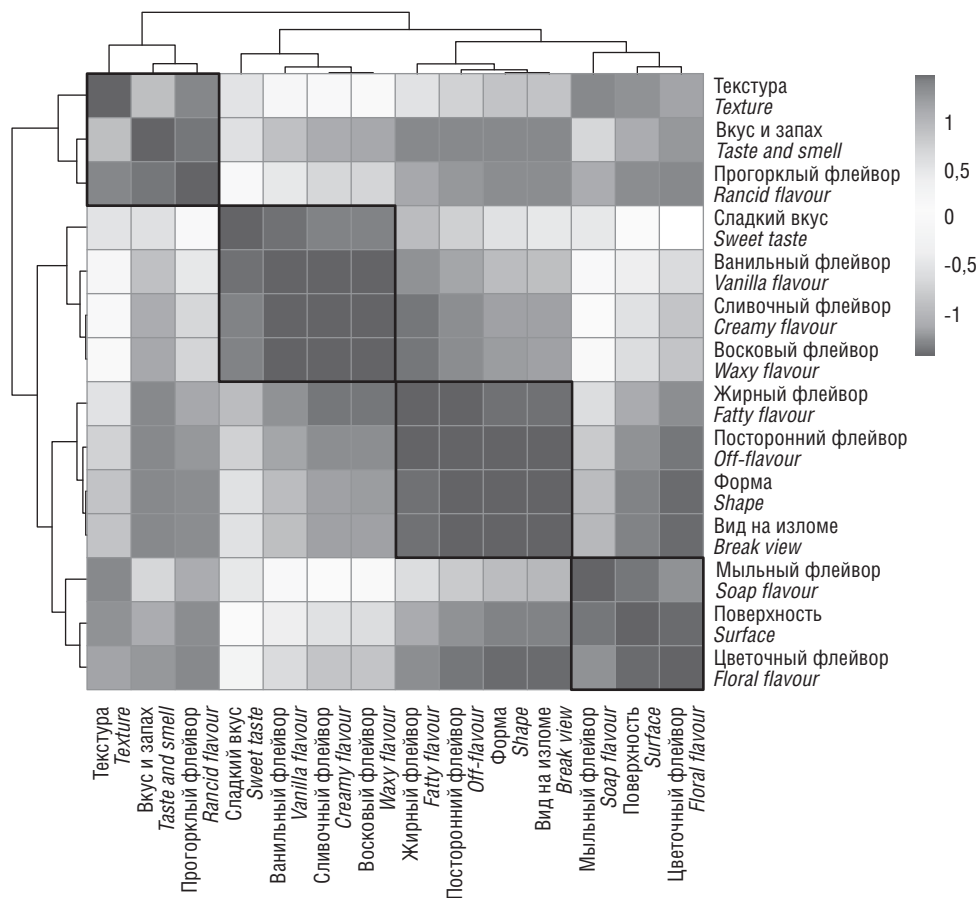


Рис. 3. Тепловая карта взаимосвязи между дескрипторами

Интенсивность цвета характеризует значение показателя корреляции.

Fig. 3. Heat map of the relationship between descriptors

The color intensity characterizes the value of the correlation index.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что образцы печенья, выработанные на олеогелях, отличаются от контрольного образца по выраженности дескрипторов сливочного, жирного, воскового и цветочного флейворов, а также формы. При этом между данными дескрипторами отмечена положительная корреляция, что может свидетельствовать о том, что замена сливочного масла на олеогель может объяснить наблюдаемые отличия. Однако результаты исследования методом треугольника свидетельствуют о том, что данные отличия имеют существенное значение только для печенья на основе олеогеля с комбинацией фракций пчелиного воска, но не для печенья на основе олеогеля с пчелиным воском.

### Заключение

Проведен обобщенный Прокустов анализ к результатам дескрипторного профильного анализа образцов печенья, отличающихся видом жирового компонента. Показано, что различия в восприятии между образцами обусловлены выраженностью следующих дескрипторов: сливочный, жирный, цветочный, восковой флейворы, форма. Установлена тесная корреляция между отдельными дескрипторами, характеризующими исследуемые образцы. Показано, что с использованием олеогелей на основе пчелиного воска можно получать печенье, не отличающееся от традиционного в условиях потребительской оценки методом треугольника.

### Сведения об авторах

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

Фролова Юлия Владимировна (Yuliya V. Frolova) – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: himic14@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>

Соболев Роман Владимирович (*Roman V. Sobolev*) – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sobolevrv@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2166-006X>

Саркисян Варужан Амбарцумович (*Varuzhan A. Sarkisyan*) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sarkisyan.varuzhan@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5911-610X>

Кочеткова Алла Алексеевна (*Alla A. Kochetkova*) – доктор технических наук, профессор, заведующий лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: kochetkova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9821-192X>

## Литература

- Yang J., Lee J. Application of sensory descriptive analysis and consumer studies to investigate traditional and authentic foods: a review // *Foods*. 2019. Vol. 8, N 2. P. 54. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8020054>
- Asioli D., Varela P., Hersleth M., Almli V.L., Olsen N.V., Naes T. A discussion of recent methodologies for combining sensory and extrinsic product properties in consumer studies // *Food Qual. Prefer.* 2017. Vol. 56. P. 266–273. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2016.03.015>
- Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Соболев Р.В., Воробьева В.М., Коденцова В.М. Олеогели как перспективные пищевые ингредиенты липидной природы // *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 4 (536). С. 64–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-64-73>
- Bascuas S., Espert M., Llorca E., Quiles A., Salvador A., Hernando I. Structural and sensory studies on chocolate spreads with hydrocolloid-based oleogels as a fat alternative // *LWT*. 2021. Vol. 135. Article ID 110228. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110228>
- Silva-Avellaneda E., Bauer-Estrada K., Prieto-Correa R.E., Quintanilla-Carvajal M.X. The effect of composition, microfluidization and process parameters on formation of oleogels for ice cream applications // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86233-y>
- López-Pedrouso M., Lorenzo J.M., Gullón B., Campagnol P.C.B., Franco D. Novel strategy for developing healthy meat products replacing saturated fat with oleogels // *Curr. Opin. Food Sci.* 2021. Vol. 40. P. 40–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.06.003>
- Li S., Wu G., Li X., Jin Q., Wang X., Zhang H. Roles of gelator type and gelation technology on texture and sensory properties of cookies prepared with oleogels // *Food Chem.* 2021. Vol. 356. Article ID 129667. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129667>
- Meng Z., Guo Y., Wang Y., Liu Y. Oleogels from sodium stearoyl lactylate-based lamellar crystals: structural characterization and bread application // *Food Chem.* 2019. Vol. 292. P. 134–142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.042>
- Sarkisyan V., Sobolev R., Frolova Y., Malinkin A., Makarenko M., Kochetkova A. Beeswax fractions used as potential oil gelling agents // *J. Am. Oil Chem. Soc. (JAOCS)*. 2021. Vol. 98, N 3. P. 281–296. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12451>
- Фролова Ю.В., Соболев Р.В., Кочеткова А.А. Исследование печенья с модифицированным жировым компонентом // *Пищевая промышленность*. 2021. № 4. С. 8–11. DOI: <https://doi.org/10.24412/0235-2486-2021-4-0039>
- Oreskovich D.C., Klein B.P., Sutherland J.W. Procrustes analysis and its applications to free-choice and other sensory profiling // *Sensory Science Theory and Applications in Foods*. New York, 1991. P. 353–393.
- Frolova Y.V., Sobolev R.V., Kochetkova A.A. Comparative analysis of the properties of cookies containing oleogel based on beeswax and its fractions // *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (EES)*. 2021. Vol. 941, N 1. Article ID 012033. DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/941/1/012033>
- Doan C.D., To C.M., De Vrieze M., Lynen F., Danthine S., Brown A. et al. Chemical profiling of the major components in natural waxes to elucidate their role in liquid oil structuring // *Food Chem.* 2017. Vol. 214. P. 717–725. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.123>

## References

- Yang J., Lee J. Application of sensory descriptive analysis and consumer studies to investigate traditional and authentic foods: a review. *Foods*. 2019; 8 (2): 54. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8020054>
- Asioli D., Varela P., Hersleth M., Almli V.L., Olsen N.V., Naes T. A discussion of recent methodologies for combining sensory and extrinsic product properties in consumer studies. *Food Qual Prefer.* 2017; 56: 266–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2016.03.015>
- Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Sobolev R.V., et al. Oleogels as prospective nutritional ingredients of lipid nature. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 64–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-64-73> (in Russian)
- Bascuas S., Espert M., Llorca E., Quiles A., Salvador A., Hernando I. Structural and sensory studies on chocolate spreads with hydrocolloid-based oleogels as a fat alternative. *LWT*. 2021; 135: 110228. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110228>
- Silva-Avellaneda E., Bauer-Estrada K., Prieto-Correa R.E., Quintanilla-Carvajal M.X. The effect of composition, microfluidization and process parameters on formation of oleogels for ice cream applications. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86233-y>
- López-Pedrouso M., Lorenzo J.M., Gullón B., Campagnol P.C.B., Franco D. Novel strategy for developing healthy meat products replacing saturated fat with oleogels. *Curr Opin Food Sci.* 2021; 40: 40–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2020.06.003>
- Li S., Wu G., Li X., Jin Q., Wang X., Zhang H. Roles of gelator type and gelation technology on texture and sensory properties of cookies prepared with oleogels. *Food Chem.* 2021; 356: 129667. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129667>
- Meng Z., Guo Y., Wang Y., Liu Y. Oleogels from sodium stearoyl lactylate-based lamellar crystals: structural characterization and bread application. *Food Chem.* 2019; 292: 134–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.042>
- Sarkisyan V., Sobolev R., Frolova Y., Malinkin A., Makarenko M., Kochetkova A. Beeswax fractions used as potential oil gelling agents. *J Am Oil Chem Soc (JAOCS)*. 2021; 98 (3): 281–96. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12451>
- Frolova Yu.V., Sobolev R.V., Kochetkova A.A. Research of cookies with modified fat component. *Pishchevaya promyshlennost'* [Food Processing Industry]. 2021; (4): 8–11. DOI: <https://doi.org/10.24412/0235-2486-2021-4-0039> (in Russian)
- Oreskovich D.C., Klein B.P., Sutherland J.W. Procrustes analysis and its applications to free-choice and other sensory profiling. In: *Sensory Science Theory and Applications in Foods*. New York, 1991: 353–93.
- Frolova Y.V., Sobolev R.V., Kochetkova A.A. Comparative analysis of the properties of cookies containing oleogel based on beeswax and its fractions. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science (EES)*. 2021; 941 (1): 012033. DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/941/1/012033>
- Doan C.D., To C.M., De Vrieze M., Lynen F., Danthine S., Brown A., et al. Chemical profiling of the major components in natural waxes to elucidate their role in liquid oil structuring. *Food Chem.* 2017; 214: 717–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.123>

**Для корреспонденции**

Саркисян Варужан Амбарцумович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
Телефон: (495) 698-53-71  
E-mail: sarkisyan.varuzhan@gmail.com  
<https://orcid.org/0000-0002-5911-610X>

Саркисян В.А., Фролова Ю.В., Соболев Р.В., Кочеткова А.А.

## Прогнозирование температур плавления восковых гелеобразователей в зависимости от их компонентного состава

Prediction of melting  
temperatures of wax gelators  
depending on their component  
composition

Sarkisyan V.A., Frolova Yu.V.,  
Sobolev R.V., Kochetkova A.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

*Изучение гелеобразователей восковой природы является новым направлением с потенциалом для использования в составе специализированных пищевых продуктов. В число исследуемых входят воски как растительного, так и животного происхождения, которые состоят из различных комбинаций органических соединений: углеводов, восковых эфиров, свободных жирных кислот и свободных высших спиртов. Одной из основных характеристик таких гелеобразователей является их температура плавления, которая во многом зависит от компонентного состава воска. Однако в настоящее время отсутствуют модели, способные достоверно прогнозировать данный показатель в зависимости от состава гелеобразователя.*

**Цель работы** – построение моделей, прогнозирующих влияние состава воска на температуру его плавления.

**Материал и методы.** Для получения отдельных фракций пчелиного воска была использована препаративная флеш-хроматография. На основе полученных фракций были составлены комбинации, измерение температур плавления которых проводили при помощи метода дифференциальной сканирующей кало-

---

**Финансирование.** Исследование выполнено при финансировании РФФ (проект № 19-16-00113).

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Саркисян В.А., Фролова Ю.В., Соболев Р.В., Кочеткова А.А. Прогнозирование температур плавления восковых гелеобразователей в зависимости от их компонентного состава // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 2. С. 99–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-99-104>

**Статья поступила в редакцию** 11.06.2021. **Принята в печать** 14.03.2022.

**Funding.** The study was carried out with the support of the Russian Science Foundation (Project No. 19-16-00113).

**Conflict of interest.** Authors declare no clear or potential conflicts of interest.

**For citation:** Sarkisyan V.A., Frolova Yu.V., Sobolev R.V., Kochetkova A.A. Prediction of melting temperatures of wax gelators depending on their component composition. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (2): 99–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-2-99-104> (in Russian)

**Received** 11.06.2021. **Accepted** 14.03.2022.

риметрии. Для прогнозирования температур плавления восковых гелеобразователей были использованы два подхода: множественная линейная регрессия и построение искусственных нейронных сетей.

**Результаты и обсуждение.** В общей сложности было проанализировано 68 комбинаций гелеобразователей. Модель, полученная на основе множественной линейной регрессии, характеризуется высоким значением коэффициента множественной корреляции ( $r^2=0,77$ ). Тем не менее высокие значения стандартной ошибки в большинстве случаев приводили к ложным прогнозным результатам. Применение искусственных нейронных сетей позволило получить более надежные прогностические системы с высокими значениями коэффициента корреляции ( $r^2=0,97$ ) и среднеквадратичным отклонением не более 3 °С.

**Заключение.** В результате проведенных работ показано, что на основании компонентного состава фракций гелеобразователя возможно проводить прогнозирование их температур плавления. Использование полученных в статье сведений позволит разрабатывать олеогели с заданными характеристиками, предназначенные для включения в состав новых видов пищевых продуктов с целью замены традиционных твердых жировых основ – источников насыщенных и транс-изомерных жирных кислот.

**Ключевые слова:** олеогели; гелеобразователи; температура плавления; прогнозирование; множественная линейная регрессия; искусственные нейронные сети

*The study of wax gelators is a new direction with the potential for use in foods for special dietary uses. Waxes of both plant and animal origin, which consist of various combinations of organic compounds: hydrocarbons, wax esters, free fatty acids and free higher alcohols, are among the studied ones. One of the main characteristics of these gelling agents is their melting point, which largely depends on the component composition of the wax. However, at present there are no models capable to reliably predict this parameter depending on the gel-forming agent composition.*

*The aim of this work was to build models predicting the influence of wax composition on its melting temperature.*

**Material and methods.** Preparative flash chromatography was used to obtain individual fractions of the beeswax (obtained from a Russian apiary). On the basis of these fractions, combinations were made and their melting temperatures were measured using the method of differential scanning calorimetry. Two approaches were used to predict the melting temperatures of wax gel-formers: multiple linear regression and the construction of artificial neural networks.

**Results.** A total of 68 gelling agent combinations were analyzed. The model obtained on the basis of multiple linear regression was characterized by high values of the multiple correlation coefficient ( $r^2=0.77$ ). Nevertheless, high values of the standard deviation in the most cases led to false prediction results. The application of artificial neural networks made it possible to get a more reliable prognosticating system with high values of the correlation coefficient ( $r^2=0.97$ ) and the standard deviation not exceeding 3 °С.

**Conclusion.** As a result of the conducted work it has been shown that it is possible to predict melting temperatures on the basis of the component composition of gel-forming fractions. The use of the data obtained in the article will allow to develop oleogels with the specified composition and properties for their use in new types of foodstuffs.

**Keywords:** oleogels, gelators; melting point; prediction; multiple linear regression; artificial neural networks

Воск и его отдельные компоненты в настоящее время активно исследуются в качестве структурообразователей в составе пищевых олеогелей [1, 2]. Основной целью использования восков для структурообразования является замена насыщенных и транс-изомерных жирных кислот в составе жиров и жировых продуктов с твердой структурой [3]. Химический и фракционный состав индивидуальных восков ограничен, что существенно сужает спектр их возможного применения [3]. В связи с этим для достижения заданных характеристик

олеогелей часто используют не индивидуальные воски, а их комбинации, позволяющие существенно расширить возможности разработки пищевых олеогелей [4].

В работе С. Доан и соавт. [5] продемонстрировано, что фракционный состав восков играет существенную роль в формировании характеристик олеогелей на их основе, в частности наиболее значимой из них – температуры плавления. Однако в данной статье авторы сравнивали воски, фракции которых (а именно углеводороды, восковые эфиры, свободные жирные кислоты

и спирты) имели различные длины углеводородных цепей, что существенно ограничивало возможность интерпретации полученных ими результатов. В работе V. Sarkisyan и соавт. [6] был предложен способ фракционирования индивидуальных восков, что позволило провести сравнение свойств индивидуальных фракций и их сочетаний.

Недостатком существующих работ является отсутствие прогнозных моделей, описывающих взаимосвязь между компонентным составом и температурой плавления структурообразователей.

**Цель** настоящей работы – изучение возможности прогнозирования температуры плавления структурообразователей из индивидуального образца воска в зависимости от фракционного состава.

## Материал и методы

В качестве объектов исследования использовали индивидуальные и бинарные комбинации фракций пчелиного воска (ООО «Дом воска», РФ), полученные методом препаративной флеш-хроматографии [6]. В общей сложности было подготовлено 68 образцов гелеобразователей. Экспериментальные значения температур плавления были получены методом дифференциальной сканирующей калориметрии [7]. Прогнозирование свойств воска проводили с использованием метода множественной регрессии и искусственных нейронных сетей в StatSoft Statistica (v.10, StatSoft Inc., США). Для каждой из систем трижды осуществляли подбор оптимальных параметров с рандомизацией данных перед

**Таблица 1.** Исходные данные для построения прогностических моделей

*Table 1. Initial data for building predictive models*

Температура плавления, °C <i>Melting point, °C</i>	Углеводороды, % <i>Hydrocarbons, %</i>	Восковые эфиры, % <i>Wax esters, %</i>	Свободные жирные кислоты, % <i>Free fatty acids, %</i>	Свободные высшие спирты, % <i>Free higher alcohols, %</i>
64,9	94,8	4,5	0,7	0
59,1	76,02	23,12	0,88	0
57,8	57,24	41,74	1,06	0
66	38,46	60,36	1,24	0
74,5	19,68	78,98	1,42	0
76	0,9	97,6	1,6	0
58,8	75,84	23,34	0,82	0
57,6	56,88	42,18	0,94	0
66,4	37,92	61,02	1,06	0
69,4	18,96	79,86	1,18	0
73	0	98,7	1,3	0
60,6	75,84	19,9	3,34	0,92
59	56,88	35,3	5,98	1,84
65,4	37,92	50,7	8,62	2,76
69,8	18,96	66,1	11,26	3,68
71,6	0	81,5	13,9	4,6
57,8	75,84	9,8	6,52	7,86
61,7	56,88	15,1	12,34	15,72
57,5	37,92	20,4	18,16	23,58
70	18,96	25,7	23,98	31,44
70,2	0	31	29,8	39,3
57,2	75,84	5,16	17,08	1,92
57	56,88	5,82	33,46	3,84
55,4	37,92	6,48	49,84	5,76
70,4	18,96	7,14	66,22	7,68
69,4	0	7,8	82,6	9,6
76,4	0,72	97,82	1,54	0
72,9	0,54	98,04	1,48	0
72,4	0,36	98,26	1,42	0
72,4	0,18	98,48	1,36	0
73,3	0,72	94,38	4,06	0,92
72,5	0,54	91,16	6,52	1,84
72,1	0,36	87,94	8,98	2,76
71,9	0,18	84,72	11,44	3,68
72,7	0,72	84,28	7,24	7,86
71,9	0,54	70,96	12,88	15,72

Температура плавления, °C <i>Melting point, °C</i>	Углеводороды, % <i>Hydrocarbons, %</i>	Восковые эфиры, % <i>Wax esters, %</i>	Свободные жирные кислоты, % <i>Free fatty acids, %</i>	Свободные высшие спирты, % <i>Free higher alcohols, %</i>
70,8	0,36	57,64	18,52	23,58
69,8	0,18	44,32	24,16	31,44
72	0,72	79,64	17,8	1,92
70,1	0,54	61,68	34	3,84
70,5	0,36	43,72	50,2	5,76
70,1	0,18	25,76	66,4	7,68
72,2	0	95,26	3,82	0,92
71,7	0	91,82	6,34	1,84
76,8	0	88,38	8,86	2,76
72,2	0	84,94	11,38	3,68
75,7	0	85,16	7	7,86
74,2	0	71,62	12,7	15,72
70,6	0	58,08	18,4	23,58
70,5	0	44,54	24,1	31,44
71,3	0	80,52	17,56	1,92
73,9	0	62,34	33,82	3,84
72,6	0	44,16	50,08	5,76
71,2	0	25,98	66,34	7,68
71,6	0	71,4	17,08	11,54
76,5	0	61,3	20,26	18,48
70,9	0	51,2	23,44	25,42
69,4	0	41,1	26,62	32,36
70,7	0	66,76	27,64	5,6
70	0	52,02	41,38	6,6
70,9	0	37,28	55,12	7,6
69,3	0	22,54	68,86	8,6
69,9	0	26,36	40,36	33,36
70,6	0	21,72	50,92	27,42
71,2	0	17,08	61,48	21,48
71,1	0	12,44	72,04	15,54
71,8	38,46	60,36	1,24	0
59,2	76,02	23,12	0,88	0

очередным повтором во избежание получения ложных результатов. В качестве прогнозируемого параметра была использована температура плавления смеси гелеобразователей. В качестве входных параметров использовали содержание различных групп соединений в пчелином воске. Оценку эффективности моделей проводили с применением коэффициента корреляции. Точность прогнозирования результатов выходных параметров оценивали при помощи коэффициента среднеквадратического отклонения.

### Результаты и обсуждение

Результаты измерения температур плавления исследуемых образцов приведены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, температура плавления изучаемых образцов существенно варьирует в диапазоне от 55,4 °C для многокомпонентной смеси структурообразователей до 76,8 °C для образца без углеводородов и с высоким содержанием восковых эфиров.

В процессе построения модели множественной регрессии был проведен подбор регрессионных коэффициентов уравнения:

$$Y = A_0 + A_1 \times x_1 + A_2 \times x_2 + A_3 \times x_3 + A_4 \times x_4,$$

где  $Y$  – температура плавления гелеобразователя,  $A_0$ – $A_4$  – регрессионные коэффициенты,  $x_1$ – $x_4$  – массовые доли углеводородов, восковых эфиров, свободных жирных кислот и свободных высших спиртов соответственно.

Оптимизация данного уравнения для решения поставленной задачи привела к выбору следующих регрессионных коэффициентов:

$$Y = -1100 + 11,541x_1 + 11,734x_2 + 11,692x_3 + 11,652x_4.$$

Полученное уравнение характеризуется высоким значением коэффициента множественной корреляции ( $r^2=0,7729$ ), однако в связи с высокими значениями стандартной ошибки для регрессионных коэффициентов оптимизированное уравнение приводило к ложным результатам (рис. 1).

Как показано на рис. 1, спрогнозированные значения температуры плавления варьируют в диапазоне от -1000 до 100 °С, в то время как экспериментальные значения – в диапазоне от 50 до 80 °С.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что множественный регрессионный анализ не обеспечивает высокую прогностическую силу для данной модели. В ряде случаев, несмотря на сравнительно высокое значение коэффициента множественной регрессии ( $r^2=0,773$ ), спрогнозированное значение температуры плавления превосходило экспериментальные значения более чем в 10 раз.

В табл. 2 приведены основные параметры обученных нейронных сетей и показатели их эффективности. Так, 3 наиболее эффективные нейронные сети имели по 4 «нейрона» на входном уровне и по одному на выходном. У 1-й сети на скрытом уровне 7 «нейронов», у 2-й – 1, у 3-й – 9.

Для всех сетей предпочтительным был алгоритм обучения Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно. Для визуального сравнения результатов прогноза по обеим моделям на рис. 2 приведены сведения о перепроверке сетей на полном наборе экспериментальных данных. Полные сведения об исходных данных и архитектурах описанных нейронных сетей приведены в [8].

Для всех сетей на выборке данных для валидации характерен высокий коэффициент корреляции ( $r^2 = 0,97-0,98$ ) между спрогнозированными и экспериментальными данными. Для сетей характерно низкое значение среднеквадратического отклонения, наименьшее значение отмечено для нейросети № 3 (<3 °С). Таким образом, применение искусственных нейронных сетей для целей регрессионного анализа позволило разработать модель, способную эффективно прогнозировать заданный параметр.

### Заключение

Разработана прогностическая модель на основе искусственных нейронных сетей, способная эффективно прогнозировать температуру плавления восковых гелеобразователей в зависимости от их компонентного состава. Полученные сведения могут быть использованы для разработки новых видов жировых основ и пищевых продуктов.

Таблица 2. Основные параметры обученных нейронных сетей

Table 2. Main parameters of trained neural networks

Сеть, № Network, No.	Структура сети Network structure	Эффектив- ность обучения Learning efficiency	Эффектив- ность тести- рования Testing efficiency	Эффектив- ность вали- дации Validation efficiency	Алгоритм обучения Learning algorithm	Активация скрытого уровня Hidden level activation	Активация выходного уровня Output level activation	СКО RMSD
1	MLP 4-7-1	0,8844	0,7822	0,9739	BFGS	Соотв.	Соотв.	6,737
2	MLP 4-1-1	0,8845	0,7767	0,9739		Соотв.	Соотв.	6,731
3	MLP 4-9-1	0,9504	0,8746	0,9797		Логист.	Логист.	2,996

П р и м е ч а н и е. Соотв. – функция соответствия; логист. – логистическая функция; BFGS – алгоритм Бройдена–Флетчера–Гольдфарба–Шанно; MLP – многослойный перцептрон; СКО – среднеквадратическое отклонение.

N o t e. Соотв. – correspondence function; логист. – logistic function; BFGS – Broyden–Fletcher–Goldfarb–Shannot algorithm; MLP – multilayer perceptron; RMSD – root mean square deviation.

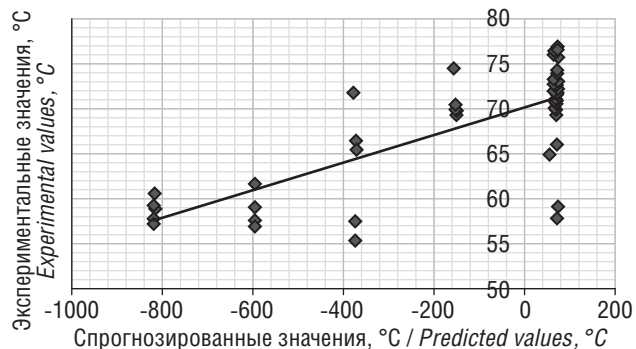


Рис. 1. Результаты прогноза температуры плавления модели на основе множественного регрессионного анализа

Fig. 1. Results of melting point predictions for the model based on multiple regression analysis

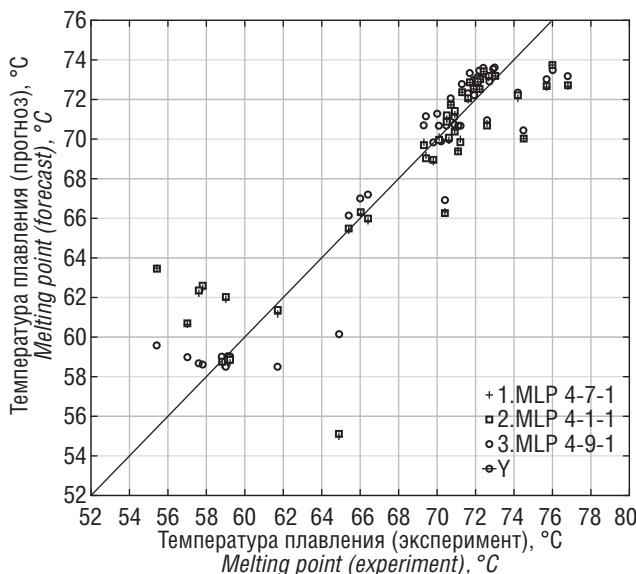


Рис. 2. Результаты прогноза температур плавления для модели на основе искусственных нейронных сетей

Fig. 2. Results of melting temperature predictions for a model based on artificial neural networks

### Сведения об авторах

---

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

*Саркисян Варужан Амбарцумович (Varuzhan A. Sarkisyan)* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sarkisyan.varuzhan@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5911-610X>

*Фролова Юлия Владимировна (Yuliya V. Frolova)* – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: himic14@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>

*Соболев Роман Владимирович (Roman V. Sobolev)* – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sobolevrv@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2166-006X>

*Кочеткова Алла Алексеевна (Alla A. Kochetkova)* – профессор, доктор технических наук, заведующий лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: kochetkova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9821-192X>

### Литература/References

---

1. Zulim Botega D.C., Marangoni A.G., Smith A.K., Goff H.D. Development of formulations and processes to incorporate wax oleogels in ice cream. *J Food Sci.* 2013; 78 (12): C1845–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841>
2. Zhao M., Lan Y., Cui L., Monono E., Rao J., Chen B. Formation, characterization, and potential food application of rice bran wax oleogels: Expeller-pressed corn germ oil versus refined corn oil. *Food Chem.* 2020; 309: 125704. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125704>
3. Doan C.D., Tavernier I., Okuro P.K., Dewettinck K. Internal and external factors affecting the crystallization, gelation and applicability of wax-based oleogels in food industry. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2018; 45: 42–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2017.09.023>
4. Winkler-Moser J. K., Anderson J., Felker F.C., Hwang H.-S. Physical properties of beeswax, sunflower wax, and candelilla wax mixtures and oleogels. *J Am Oil Chem Soc.* 2019; 96 (10): 1125–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12280>
5. Doan C.D., To C.M., De Vrieze M., Lynen F., Danthine S., Brown A., et al. Chemical profiling of the major components in natural waxes to elucidate their role in liquid oil structuring. *Food Chem.* 2017; 214: 717–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.07.123>
6. Sarkisyan V., Sobolev R., Frolova Yu., Malinkin A., Makarenko M., Kochetkova A. Beeswax fractions used as potential oil gelling agents. *J Am Oil Chem Soc.* 2021; 98 (3): 281–96. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12451>
7. Craven R.J., Lencki R.W. Binary phase behavior of diacid 1,3-diacylglycerols. *J Am Oil Chem Soc.* 2011; 88 (8): 1125–34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11746-011-1777-0>
8. Sarkisyan V.A. RSC project 19-16-00113. DOI: <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/2DAK8>