

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 93

№ 2 (552), 2024

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

Арчаков Александр Иванович (Москва, Россия)

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

Багиров Вугар Алиевич (Москва, Россия)

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

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 «НМИЦК им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

Бреда Жоао (Копенгаген, Дания)

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

Валента Рудольф (Вена, Австрия)

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

Голухова Елена Зеликовна (Москва, Россия)

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

Зайцева Нина Владимировна (Пермь, Россия)

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

Исаков Василий Андреевич (Москва, Россия)

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

Кочеткова Алла Алексеевна (Москва, Россия)

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

Нареш Маган (Лондон, Великобритания)

профессор факультета изучения окружающей среды и технологии Кренфильдского университета

Онищенко Геннадий Григорьевич (Москва, Россия)

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

Попова Анна Юрьевна (Москва, Россия)

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

Савенкова Татьяна Валентиновна (Москва, Россия)

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

Салагай Олег Олегович (Москва, Россия)

кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения РФ

Стародубова Антонина Владимировна (Москва, Россия)

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

Тсатсакис Аристидис Михаил (Крит, Греция)

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

Хотимченко Сергей Анатольевич (Москва, Россия)

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Акимов М.Ю. (Мичуринск, Россия)

Бакиров А.Б. (Уфа, Россия)

Бессонов В.В. (Москва, Россия)

Боровик Т.Э. (Москва, Россия)

Гильмиярова Ф.Н. (Самара, Россия)

Глухов А.И. (Москва, Россия)

Камбаров А.О. (Москва, Россия)

Коденцова В.М. (Москва, Россия)

Кузьмин С.В. (Москва, Россия)

Мазо В.К. (Москва, Россия)

Погожева А.В. (Москва, Россия)

Полуин В.С. (Москва, Россия)

Римарева Л.В. (Москва, Россия)

Сазонова О.В. (Самара, Россия)

Симоненко С.В. (Москва, Россия)

Сон И.М. (Москва, Россия)

Сорвачева Т.Н. (Москва, Россия)

Сычик С.И. (Минск, Беларусь)

Турчанинов Д.В. (Омск, Россия)

Хенсел А. (Берлин, Германия)

Шабров А.В. (Санкт-Петербург, Россия)

Шарафетдинов Х.Х. (Москва, Россия)

Шарманов Т.Ш. (Алматы, Казахстан)

Шевелева С.А. (Москва, Россия)

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 2 (552), 2024

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

Адрес редакции

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

Научный редактор

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

Подписной индекс

каталог «Пресса России»: 88007

Сайт журнала:

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

Издатель

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 22.04.2024
Дата выхода в свет: 29.04.2024

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60×90^{1/8}.
Печать офсетная. Печ. л. 15.
Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»
109316, г. Москва,
Волгоградский проспект, д. 42.
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2024

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 2 (552), 2024

6 times a year.
Founded in 1932.

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

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

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

Science editor

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

Subscription index

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

The journal's website:

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 22.04.2024

Publication date: 29.04.2024

Circulation of 3000 copies.

Format 60×90 1/8.

Offset printing. 15 sh.

LLC «Photoexpert»
109316, Moscow,
Volgogradsky Prospect, 42.
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2024

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

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

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

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

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

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

Nina V. Zaitseva (Perm', Russia)

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

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

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

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

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

Magan Naresh (London, United Kingdom)

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

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

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

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)

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

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Gilmiyarova F.N. (Samara, Russia)

Glukhov A.I. (Moscow, Russia)

Hensel A. (Berlin, Germany)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Polunin V.S. (Moscow, Russia)

Rimareva L.V. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Son I.M. (Moscow, Russia)

Sorvacheva T.N. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus')

Turchaninov D.V. (Omsk, Russia)

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

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

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

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

ОБЗОРЫ

**Озерская И.В., Хачатрян Л.Г.,
Колосова Н.Г., Полянская А.В.,
Касанаве Е.В.**

Роль ω -3 полиненасыщенных жирных кислот
в развитии ребенка

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Трушина Э.Н., Ригер Н.А.,
Мустафина О.К., Тимонин А.Н.,
Солнцева Т.Н., Зилова И.С.,
Кобелькова И.В., Никитюк Д.Б.**

Мультиштаммовый пробиотик в комплексе
с пищевыми волокнами – эффективный
фактор нутритивной поддержки иммунитета
у спортсменов

**Симоненко Е.С., Симоненко С.В.,
Гмошинский И.В., Ригер Н.А.,
Шумакова А.А., Зорин С.Н.**

Влияние лактоферрина и ферментативных
гидролизатов белков коровьего и кобыльего
молока на анафилактическую чувствительность
и цитокиновый профиль крыс

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Требух М.Д., Тышко Н.В.,
Садыкова Э.О., Никитин Н.С.,
Гмошинский И.В.**

Изучение влияния биомассы личинок черной
львинки (*Hermetia illucens*) на иммунный
статус крыс

Козлов А.И., Мальярчук Б.А.

Генетика нарушений метаболизма сахарозы
в различных группах населения

ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

**Стародубова А.В., Шапошникова Н.Н.,
Вараева Ю.Р., Кириченко Т.В.,
Маркина Ю.В., Толстик Т.В., Никитюк Д.Б.**

Влияние диетотерапии и регулярных
физических нагрузок на секрецию
моноцитарного хемотаксического фактора 1
(MCP-1) моноцитами у пациентов с ожирением
и ишемической болезнью сердца

Морозов С.В.

Нутритивная поддержка после
холецистэктомии

Табакаев А.В., Табакаева О.В.

Специализированные масложировые
эмульсионные пищевые системы для
профилактики гиперлипидемии и ожирения

REVIEW

6 **Ozerskaia I.V., Khachatryan L.G.,
Kolossova N.G., Polyanskaya A.V.,
Kasanave E.V.**

The role of ω -3 polyunsaturated fatty acids in child
development

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

19 **Trushina E.N., Riger N.A.,
Mustafina O.K., Timonin A.N.,
Solntseva T.N., Zilova I.S.,
Kobelkova I.V., Nikityuk D.B.**

Multi-strain probiotic combined with dietary fiber
is an effective factor in the nutritional support
of immunity in athletes

31 **Simonenko E.S., Simonenko S.V.,
Gmoshinski I.V., Riger N.A.,
Shumakova A.A., Zorin S.N.**

Influence of lactoferrin and enzymatic hydrolysates
of cow's and mare's milk proteins on anaphylactic
sensitivity and cytokine profile of rats

HYGIENE OF NUTRITION

41 **Trebukh M.D., Tyshko N.V.,
Sadykova E.O., Nikitin N.S.,
Gmoshinski I.V.**

Impact of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae
biomass on the immune status of rats

52 **Kozlov A.I., Malyarchuk B.A.**

Genetics of sucrose metabolism disorders in different
population groups

THERAPEUTIC AND PREVENTIVE NUTRITION

63 **Starodubova A.V., Shaposhnikova N.N.,
Varaeva Yu.R., Kirichenko T.V.,
Markina Yu.V., Tolstik T.V., Nikityuk D.B.**

The influence of diet therapy and regular physical
trainings on monocyte chemoattractant protein-1
(MCP-1) secretion by monocytes among obese
patients with coronary heart disease

73 **Morozov S.V.**

Medical nutrition after cholecystectomy

83 **Tabakaev A.V., Tabakaeva O.V.**

Specialized fat-and-oil emulsion food systems
for the prevention of hyperlipidemia and obesity

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

**Мештель А.В., Антонов А.Г.,
Жилкин А.Н., Рыбакова П.Д.,
Мирошников А.Б., Смоленский А.В.**

Сравнительный анализ измерения жировой массы тела при помощи двух аппаратов биоэлектрического импеданса и трех бытовых весов с функцией определения состава тела с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией

**Фукути М., Сугита М., Бандзё М.,
Ёнэкура К., Сасуга Я.**

Влияние участия в соревнованиях и приема экстракта на основе соевого молока, ферментированного молочнокислыми бактериями, на микробиоту кишечника и метаболиты в моче спортсменов, выступающих в видах спорта, тренирующих выносливость: открытое пилотное исследование

NUTRITION OF SPORTSMEN

95 **Meshtel A.V., Antonov A.G.,
Zhilkin A.N., Rybakova P.D.,
Miroshnikov A.B., Smolensky A.V.**

Comparative analysis of body fat measurement using two bioelectric impedance devices and three household scales (with the function of determining body composition) with dual-energy X-ray absorptiometry

105 **Fukuchi M., Sugita M., Banjo M.,
Yonekura K., Sasuga Y.**

The impact of a competitive event and the efficacy of a lactic acid bacteria-fermented soymilk extract on the gut microbiota and urinary metabolites of endurance athletes: An open-label pilot study

Для корреспонденции

Озерская Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1
Телефон: (495) 248-44-22
E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>

Озерская И.В., Хачатрян Л.Г., Колосова Н.Г., Полянская А.В., Касанаве Е.В.

Роль ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в развитии ребенка

The role of ω -3 polyunsaturated fatty acids in child development

Ozerskaia I.V., Khachatryan L.G., Kolosova N.G., Polyanskaya A.V., Kasanave E.V.

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

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

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) семейства ω -3 входят в состав мембран клеток и играют важную роль в развитии и нормальном функционировании разных систем организма. Обобщение данных о роли ПНЖК ω -3 в развитии ребенка необходимо для повышения информированности врачей, планирования клинических исследований, разработки рекомендаций по коррекции их дефицита.

Цель работы – анализ данных литературы о влиянии ω -3 ПНЖК на центральную нервную систему, иммунную систему, зрение у детей.

Материал и методы. Проанализировано 86 источников литературы, поиск по ключевым словам проводили по базам данных PubMed, Scopus, Elsevier, eLibrary и Google Scholar.

Результаты. ПНЖК семейства ω -3 (α -линоленовая, докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты) не синтезируются в организме человека и должны поступать с пищей. Потребность в ω -3 ПНЖК особенно высока в периоды быстрого роста (первые годы жизни, подростковый возраст). ПНЖК семейства ω -3 играют важную роль в анатомо-функциональном развитии мозга, влияют на созревание и функционирование нейронов, участвуя в процессах нейрогенеза,

Финансирование. Работа по подготовке рукописи не имела спонсорской поддержки. Статья опубликована при финансовой поддержке ООО «Тымлатский рыбокомбинат».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Хачатрян Л.Г., Колосова Н.Г.; сбор и обработка данных – Озерская И.В., Колосова Н.Г.; написание текста – Озерская И.В., Полянская А.В., Касанаве Е.В.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Озерская И.В., Хачатрян Л.Г., Колосова Н.Г., Полянская А.В., Касанаве Е.В. Роль ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в развитии ребенка // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 6–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-6-18>

Статья поступила в редакцию 10.12.2023. **Принята в печать** 01.02.2024.

Funding. The study had no sponsorship. The article was published with the financial support of Tymbatsky Fish Factory, LLC.

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

Contribution. Concept and design of the study – Khachatryan L.G., Kolosova N.G.; collecting and processing the material – Ozerskaia I.V., Kolosova N.G.; text writing – Ozerskaia I.V., Polyanskaya A.V., Kasanave E.V.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Ozerskaia I.V., Khachatryan L.G., Kolosova N.G., Polyanskaya A.V., Kasanave E.V. The role of ω -3 polyunsaturated fatty acids in child development. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 6–18. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-6-18> (in Russian)

Received 10.12.2023. **Accepted** 01.02.2024.

миграции, синаптогенеза, нейротрансмиссии. Результаты клинических исследований о влиянии ω -3 ПНЖК на когнитивные функции здоровых детей и пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности противоречивы, что требует проведения дополнительных исследований. ПНЖК являются предшественниками для синтеза биологически активных веществ и их производных и принимают участие в контроле острого и хронического воспаления, а также оказывают регуляторное действие на иммунные клетки. Данные клинических исследований показали снижение частоты и длительности острых респираторных вирусных инфекций у детей при дотации ω -3 ПНЖК, что указывает на их потенциальную эффективность в профилактике острых респираторных вирусных инфекций. Результаты клинических исследований продемонстрировали положительное влияние ω -3 ПНЖК на развитие сетчатки у недоношенных детей.

Заключение. Достаточное потребление ПНЖК семейства ω -3 необходимо для нормального развития и функционирования центральной нервной системы, иммунной системы и зрения у детей. Содержание ω -3 ПНЖК в организме тесно связано с характером питания. Поскольку в Российской Федерации потребление рыбы и других продуктов, содержащих ω -3 ПНЖК, традиционно низкое, у большей части населения отмечается недостаточное потребление ω -3 ПНЖК. При несбалансированном рационе необходима дополнительная дотация ω -3 ПНЖК.

Ключевые слова: омега-3; полиненасыщенные жирные кислоты; дети; когнитивные функции; иммунитет; докозагексаеновая кислота; эйкозапентаеновая кислота

ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) are incorporated in cell membranes and play an important role in the development and functioning of organs. Consolidation of data on the role of ω -3 PUFAs in child development may increase the professional's awareness, help to plan clinical studies, and develop recommendations for supplementation.

The aim of the research was to analyze literature data on the effect of ω -3 PUFAs on the central nervous system, immune system, and vision in children.

Material and methods. 86 literature sources have been analyzed, a keyword search was carried out in the PubMed, Scopus, Elsevier, eLibrary and Google Scholar databases.

Results. ω -3 PUFAs (alpha-linolenic, docosahexaenoic and eicosapentaenoic acids) are not synthesized in the human organism, and should be obtained from food. The need for ω -3 PUFAs is especially high during periods of rapid growth (the first years of life and adolescence). ω -3 PUFAs play an important role in the anatomical and functional development of the brain, affecting the maturation and functioning of neurons, participating in the processes of neurogenesis, migration, synaptogenesis, and neurotransmission. The results of clinical studies on the effect of ω -3 PUFAs on the cognitive functions of healthy children and patients with attention deficit hyperactivity disorder are contradictory, which requires further research. PUFAs are substrates for the synthesis of bioactive compounds and take part in the control of acute and chronic inflammation, and also have a regulatory effect on immune cells. ω -3 PUFAs supplementation decreases the frequency and duration of acute respiratory viral infections in children. This indicates the potential effectiveness of ω -3 PUFAs in the prevention of acute respiratory viral infections. Clinical studies demonstrated positive effects of ω -3 PUFAs on retinal development in premature infants.

Conclusion. Adequate intake of ω -3 PUFAs is essential for the development and functioning of the central nervous system, immune system and vision in children. The body content of ω -3 PUFAs is closely related to the nutrition. In the Russian Federation, consumption of fish and other products containing ω -3 PUFAs is traditionally low. The majority of the Russian population has a deficiency in ω -3 PUFA consumption. With an unbalanced diet, supplementation of ω -3 PUFAs is necessary.

Keywords: omega-3; polyunsaturated fatty acids; children; cognitive functions; immunity; docosahexaenoic acid; eicosapentaenoic acid

Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) – это жирные кислоты с двумя и более двойными и/или тройными связями между углеродными атомами. Выделяют 2 основных семейства ПНЖК: ω -3 и ω -6.

Жирные кислоты являются предшественниками для синтеза биологически активных веществ и их производных. В результате каскадного процесса элонгации и десатурации линолевая (ω -6) кислота метаболизируется до арахидоновой (АРК), а α -линоленовая (АЛК) (ω -3) – до эйкозапентаеновой (ЭПК), докозапентаеновой

(ДПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот. АРК является предшественником для синтеза провоспалительных цитокинов (лейкотриена В4, тромбксана А2, простагландина 2), а ЭПК – предшественником для синтеза противовоспалительных цитокинов (лейкотриены В5, тромбксан А3, простагландины 3) [1, 2].

ПНЖК семейств ω -3 и ω -6 конкурируют между собой за ферменты, ответственные за образование двойных связей (десатуразы) и удлинение цепи (элонгазы). При высоком потреблении ω -6 ПНЖК замедляются процессы

десатурации и элонгации АЛК (ω -3) и уменьшается синтез противовоспалительных метаболитов [1]. По этой причине соотношение между ω -6 и ω -3 ПНЖК играет важную роль в регуляции воспалительного гомеостаза. Более высокие концентрации ЭПК и ДГК сдвигают баланс эйкозаноидов в сторону меньшей воспалительной активности [3].

Наиболее важными ПНЖК семейства ω -3 являются АЛК, ДГК и ЭПК. АЛК не синтезируется в организме человека, является абсолютно незаменимой. ДГК и ЭПК могут синтезироваться из АЛК, но в очень небольшом количестве. Поэтому они также должны поступать в организм с пищей [4–6].

Рекомендованные суточные нормы потребления полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3

Основными пищевыми источниками ПНЖК семейства ω -3 являются жирные сорта рыбы (лосось, скумбрия, сельдь, сардины, сайра), некоторые морепродукты, водоросли, растительные масла (льняное, в существенно меньшем количестве рапсовое, соевое), грецкие орехи. ПНЖК семейства ω -3 также содержатся в грудном молоке и молочных смесях [4, 7, 8]. При хранении и приготовлении продуктов состав жирных кислот в них может меняться. Так, любая тепловая обработка, необходимая в случае потребления рыбы и морепродуктов, приводит к снижению содержания в них ПНЖК ω -3. Наиболее негативный эффект отмечен при жарке. Концентрация ПНЖК ω -3 снижается при хранении рыбы и морепродуктов более 3 дней в холодильнике и более 12 дней в замороженном виде [9].

В Российской Федерации оптимальным соотношением в суточном рационе ПНЖК (ω 6: ω 3) считают 5–10:1¹. Однако существует мнение, что более благоприятным для здоровья является соотношение от 3:1 до 4:1 [10]. При современном «западном» типе питания это соотношение существенно сдвинуто в сторону ω -6 и составляет в среднем 12:1, иногда достигая 20:1 [11, 12]. По данным исследования М. Redruello-Requejo и соавт., в Испании соотношение в суточном рационе ПНЖК (ω 6: ω 3) было существенно выше у мужчин по сравнению с женщинами, у детей 9–12 лет (14,30 [10,94–18,86]), подростков 13–17 лет (14,24 [10,76–19,11]) и взрослых по сравнению с пожилыми ($p \leq 0,05$) [12].

В разные периоды роста и развития потребности в ПНЖК могут различаться. Они повышаются в период быстрого роста мозга и синаптогенеза [11]. Также повышенная потребность в ω -3 ПНЖК возникает в период полового созревания. ПНЖК семейства ω -3 играют важную роль в формировании репродуктивной функции: они принимают участие в сперматогенезе, формировании молочных желез [13]. В то же время и половые гормоны влияют на метаболизм ω -3 ПНЖК: по данным

некоторых исследований, концентрация ДГК в плазме крови у женщин на 37–47% выше, чем у мужчин при одинаковом поступлении ω -3 ПНЖК с пищей. Этот эффект зависит от прогестерона, который усиливает биосинтез ω -3 ПНЖК (ДГК из АЛК) за счет стимуляции экспрессии генов, вовлеченных в этот процесс [14].

В Российской Федерации физиологическая потребность в ω -3 ПНЖК для детей составляет²:

- в возрасте 1 года – 14 лет – 0,8–1% от калорийности суточного рациона;
- в возрасте 15–17 лет – 1–2% от калорийности суточного рациона.

Адекватным уровнем потребления ω -3 ПНЖК в Российской Федерации считают:

- для детей 6–24 мес – 0,1 г ДГК в сутки;
- для детей старше 2 лет и взрослых – 0,25 г ДГК + ЭПК в сутки.

Для сравнения в США адекватным уровнем потребления ω -3 ПНЖК считается: с рождения до 12 мес – 0,5 г/сут, в возрасте 1–3 года – 0,7 г/сут, в возрасте 4–8 лет – 0,9 г/сут, в возрасте 9–13 лет – 1,2 г для мальчиков и 1,0 г для девочек, с 14 лет – 1,6 г для мальчиков и 1,1 г для девочек [15]. Здесь имеются в виду все ПНЖК семейства ω -3 для детей в возрасте до года, и только АЛК для всех остальных возрастов. Потребление ДГК и ЭПК вместе должно составлять 10% от количества АЛК, т.е. в зависимости от возраста от 0,07 до 0,16 г/сут [15, 16].

Рекомендации Европейского агентства по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority) составляют 100 мг ДГК в сутки для детей до 2 лет и 250 мг ЭПК + ДГК в сутки для детей старше 2 лет [17]. Австралийский Национальный фонд кардиологии (National Heart Foundation) рекомендует потреблять $\geq 0,5$ г ДГК + ЭПК в сутки подросткам старше 12 лет и взрослым [18]. Продовольственная и сельскохозяйственная организация ООН (Food and Agriculture Organization, ФАО) и Всемирная организация здравоохранения рекомендуют потребление 0,1–0,2 г ДГК + ЭПК в сутки для детей 2–6 лет и 0,2–0,25 г/сут для детей старше 6 лет [19].

Содержание ПНЖК семейства ω -3 в организме тесно связано с характером питания, что имеет выраженные национальные и географические особенности. В России потребление рыбы и других продуктов, содержащих ω -3 ПНЖК, традиционно низкое [20–22]. У большей части как детского, так и взрослого населения России отмечается дефицит потребления ω -3 ПНЖК [23, 24].

По результатам исследования NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), проведенного в США в 2003–2014 гг. и включавшего более 45 тыс. пациентов, было выявлено, что у детей потребление ω -3 ПНЖК существенно ниже по сравнению со взрослыми и пожилыми людьми [16]. Только 14% детей 7–12 лет потребляют рекомендованные количества ДГК и ЭПК [11].

¹ Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» С. 23–24.

² Там же.

Аналогичные результаты получены и в европейских исследованиях [25]. Таким образом, несмотря на важность ω -3 ПНЖК для здоровья их потребление остается ниже рекомендуемого уровня.

Для оценки обеспеченности организма ω -3 ПНЖК определяют концентрацию жирных кислот в плазме крови с помощью хроматографии, при этом референсные значения могут различаться в разных лабораториях. Также используют ω -3 индекс эритроцитов: отношение ПНЖК семейства ω -3 (ЭПК и ДГК) к общему количеству всех жирных кислот в мембранах эритроцитов. ω -3 индекс имеет низкую биологическую вариативность и хорошо коррелирует с содержанием ЭПК и ДГК в тканях [26]. Для взрослых установлено, что ω -3 индекс $\geq 8\%$ коррелирует с низким риском сердечно-сосудистых осложнений [10, 26]. ω -3 индекс лучше коррелирует с поступлением ω -3 ПНЖК с пищей и отражает долгосрочное потребление жирных кислот (например, на протяжении месяцев), тогда как концентрация ПНЖК в плазме крови отражает недавние колебания потребления ПНЖК с пищей [27].

По данным систематического обзора, в большинстве стран мира были выявлены низкие (ω -3 индекс 4–6%) или очень низкие (ω -3 индекс $\leq 4\%$) уровни ПНЖК семейства ω -3 в крови [28].

По данным исследования С.Ю. Калининко и соавт. (более 1300 пациентов в возрасте от 1 до 91 года, не получавших дополнительно ω -3 ПНЖК), у 69% россиян выявлен дефицит ω -3 ПНЖК. Наиболее выраженный дефицит отмечен у детей. Так, у 17% обследованных детей ω -3 индекс был $< 4\%$, что характеризуется как выраженный дефицит, а умеренный дефицит (ω -3 индекс в диапазоне 4–8%) выявлен у 30% детей [10].

При несбалансированном рационе целесообразна дополнительная дотация ω -3 ПНЖК с использованием биологически активных добавок к пище (БАД). В отличие от рыбы и морепродуктов, в содержащих ω -3 ПНЖК БАД нет метилртути, так как в процессе производства происходит очистка сырья [15].

Роль ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в развитии и функционировании центральной нервной системы

Достаточное потребление ω -3 ПНЖК актуально для людей любого возраста, но оно наиболее важно для детей в первые годы жизни. ПНЖК входят в состав фосфолипидов клеточных мембран и особенно важны для развития центральной нервной системы (ЦНС) и глаз. Концентрация ω -3 ПНЖК (в частности, ДГК) особенно высока в тканях головного мозга и глаз [29–31]. ПНЖК составляют до 40% от общего количества липидов в мозге, в основном они представлены ДГК и АРК [4, 5].

Накопление ω -3 ПНЖК в головном мозге начинается внутриутробно, оно происходит преимущественно во второй половине беременности, когда ускоряется рост серого вещества, и продолжается до 2-летнего возраста [32].

ω -3 ПНЖК играют важную роль в анатомо-функциональном развитии мозга, влияют на созревание и функционирование нейронов, участвуя в процессах нейрогенеза, миграции, синаптогенеза, нейротрансмиссии [4]. ω -3 ПНЖК (в частности, ДГК) встраиваются в мембраны клеток коры головного мозга, повышают активность связанных с мембраной ферментов и мембранных рецепторов, влияют на электрофизиологические свойства мембран [33]. ω -3 ПНЖК оказывают влияние на текучесть мембран клеток и на экспрессию генов. ω -3 ПНЖК оказывают нейропротективное действие, улучшают функционирование рецепторов, расположенных на мембранах нейронов [34]. Накапливаясь в соответствующих областях мозга, ω -3 ПНЖК стимулируют процессы обучения и консолидации памяти [4]. Показано, что ω -6 и ω -3 ПНЖК накапливаются во фронтальной коре и гиппокампе – областях мозга, связанных с когнитивными функциями [11].

Дефицит ПНЖК может негативно отражаться на нервно-психическом развитии ребенка, особенно в сфере речевого развития, скорости речи, коммуникативных способностей, крупной и мелкой моторики [35]. Концентрация в крови ДГК может быть предиктором уровня IQ [36]. В исследовании F. Borasio и соавт. у детей 7–15 лет была показана связь между уровнем ПНЖК в крови и способностями к обучению. В исследовании подчеркивается непрямая связь между поступлением ПНЖК с пищей и их уровнем в крови вследствие индивидуальных различий в метаболизме [4]. Выраженный дефицит ω -3 ПНЖК коррелирует с низкими навыками и скоростью чтения и правописания, сниженной слуховой и зрительной памятью, сниженной обучаемостью и низкой скоростью обработки информации [4].

Развитие нервной системы и когнитивные способности улучшаются благодаря ранней дотации ω -3 ПНЖК с грудным молоком или обогащенными смесями [33]. В исследовании DIAMOND, в котором дети получали молочную смесь, обогащенную ДГК/АРК, было показано положительное влияние длинноцепочечных ПНЖК на развитие нервной системы (когнитивное и поведенческое) по сравнению с необогащенной молочной смесью [37].

Достаточное потребление ω -3 ПНЖК, в частности, употребление жирной рыбы, необходимо для оптимального функционирования ЦНС. Однако результаты исследований влияния дополнительной дотации ω -3 ПНЖК на когнитивные функции здоровых детей школьного возраста противоречивы. По данным некоторых исследований, дополнительный прием ω -3 ПНЖК в дозе 0,4–1,2 г/сут может улучшить когнитивные функции (память, скорость обработки информации, способность к восприятию визуальных образов, навыки чтения и правописания) у детей школьного возраста, особенно у тех, кто исходно имел дефицит ω -3 ПНЖК [4].

В исследовании M. Johnson и соавт. здоровые дети 9–10 лет ($n=154$) получали ПНЖК семейств ω -3 и ω -6 (558 мг ЭПК, 174 мг ДГК, 60 мг гамма-линоленовой кислоты в сутки) или плацебо в течение 3 мес. Оценивали навыки чтения исходно, через 3 и через 6 мес. В группе с дотацией ПНЖК улучшились показатели чтения (фоно-

логическое распознавание и время визуального анализа), причем максимально выраженный эффект отмечался у детей, у которых исходно было нарушение внимания [38].

В исследовании М. Teisen и соавт. (199 здоровых 8–9-летних детей) также показано положительное влияние ω -3 ПНЖК на когнитивные функции. Дети получали либо по ~300 г жирной рыбы в неделю, либо такое же количество индейки в течение 12 нед. Результаты показали, что употребление жирной рыбы было связано с улучшением когнитивных функций (особенно внимания и когнитивной гибкости), а также с сокращением социально-эмоциональных проблем, причем эффект был дозозависимый и был более выражен у тех детей, которые получали больше рыбы [32].

Однако в исследовании D.O. Kennedy и соавт. при обследовании 90 здоровых детей 10–12 лет, которые получали ДГК в дозе либо 400 мг, либо 1000 мг в течение 8 нед, значимых эффектов в отношении когнитивных функций по сравнению с показателями детей, получавших плацебо, не отмечено [39].

В исследовании DOLAB II (P. Montgomery и соавт.) также не подтвердилось положительное влияние ω -3 ПНЖК на когнитивные функции здоровых детей. В исследование были включены 376 детей 7–9 лет с низкими навыками чтения, которые получали по 600 мг/сут ДГК или плацебо в течение 16 нед [40]. Существенных различий по скорости чтения, кратковременной памяти, поведению отмечено не было. Интересно, что в более раннем исследовании этих же авторов (DOLAB I) был показан значимый эффект ω -3 ПНЖК в отношении обучения и поведения у здоровых детей.

Противоречивость результатов говорит о необходимости дальнейшего изучения данного вопроса с помощью крупных качественных клинических исследований.

Роль ω -3 полиненасыщенных жирных кислот при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью

Дефицит ω -3 ПНЖК может играть роль в патогенезе синдрома дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ). Дети с СДВГ имеют более низкие уровни ω -3 ПНЖК, ЭПК и ДГК по сравнению со здоровыми детьми [41], причем симптомы СДВГ (тревога, импульсивность, гиперактивность) коррелируют с выраженностью этого дефицита. У детей с СДВГ отмечались сниженный ω -3 индекс эритроцитов и более высокое соотношение ω -6: ω -3 [42].

Существует теория, согласно которой ω -3 ПНЖК положительно влияют на симптомы СДВГ за счет противовоспалительного действия [43]. Так, было показано, что дети с СДВГ имеют более высокие уровни интерлейкина 6 (ИЛ-6), а дополнительная дотация ω -3 ПНЖК у детей с СДВГ снижает уровни ИЛ-6 и С-реактивного белка [44].

В клинических исследованиях было показано положительное влияние ω -3 ПНЖК на когнитивные функции и обучение у пациентов с СДВГ, особенно при их исходном дефиците [45]. При добавлении в рацион ω -3 ПНЖК отмечалось уменьшение симптомов СДВГ [46, 47].

В систематическом обзоре 2018 г. J.P. Chang и соавт. (7 рандомизированных контролируемых исследований, 534 ребенка) было показано, что дополнительный прием ω -3 ПНЖК может уменьшать выраженность клинических симптомов СДВГ и улучшать результаты тестов на когнитивные функции. При этом симптомы гиперактивности при СДВГ уменьшались только при дозировке ЭПК более 500 мг/сут (более низкие дозы были неэффективны) [41]. В более позднем исследовании было показано, что прием 550 мг ЭПК и 225 мг ДГК в день в течение 8 нед способствовал снижению импульсивного поведения у детей с СДВГ [48].

Эти результаты подтверждены и в исследовании J.P. Chang и соавт. (92 ребенка 6–18 лет с СДВГ, в течение 12 нед), в котором сравнивали эффект высокой дозы ЭПК (1,2 г) с плацебо в отношении когнитивных функций (тест на устойчивость внимания). В группе ЭПК улучшились показатели фокусировки внимания по сравнению с группой плацебо, причем наиболее выраженный эффект наблюдался у пациентов с исходно низкими концентрациями ЭПК в плазме крови [49].

Однако в некоторых исследованиях положительного эффекта не обнаружено. В исследовании A. Crippa и соавт. у 50 детей 7–14 лет с СДВГ, в течение 6 мес получавших ДГК в дозе 500 мг/сут или плацебо, значимых эффектов в отношении симптомов СДВГ выявлено не было, однако отмечался небольшой положительный эффект в отношении других когнитивных и поведенческих функций [50].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании S. Carucci и соавт., в которое были включены 160 детей 6–12 лет с СДВГ (получали либо БАД, содержащую 279 мг ЭПК + 87 мг ДГК + 30 мг гамма-линоленовой кислоты, либо плацебо в течение 6 мес), не отмечено уменьшения выраженности невнимательности [51].

По результатам систематического обзора D. Gillies и соавт., включавшего 37 исследований и более 2374 пациентов с СДВГ, было выявлено, что с высокой вероятностью ПНЖК не влияют на невнимательность и гиперактивность/импульсивность у таких пациентов [52].

В настоящее время обсуждается потенциал ω -3 ПНЖК для профилактики СДВГ. В исследовании M. Döpfner и соавт. оценивали эффективность дополнительной дотации ω -3/ ω -6 ПНЖК (372 мг ЭПК, 116 мг ДГК, 40 мг гамма-линоленовой кислоты в сутки) в течение 4 мес у детей дошкольного возраста ($n=40$) из группы риска по развитию СДВГ по сравнению с плацебо. В группе дотации было отмечено улучшение по симптомам СДВГ по оценке как родителей, так и учителей [53].

Влияние ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на иммунную систему

Здоровая и сбалансированная диета необходима для нормального функционирования всего организма, в том числе иммунной системы. Значение имеет не только

потребление достаточного количества калорий и белка. Известно, что состояние иммунной системы тесно связано с кишечной микробиотой, а питание оказывает существенное влияние на их взаимоотношения [54]. В то же время некоторые микронутриенты, например витамин D и жирные кислоты, обладают иммунорегуляторными функциями [55, 56].

ПНЖК семейства ω -3 и ω -6 являются важнейшими компонентами мембран иммунных клеток [55, 57]. В последнее время большое внимание уделяется роли ω -3 и ω -6 ПНЖК и их производных не только как структурных, но и как сигнальных молекул [55]. Для нормального функционирования организма важно поддерживать оптимальный баланс между ω -6 и ω -3 ПНЖК и их метаболитами в организме.

ПНЖК ω -3, обладая противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами, способствуют поддержанию оптимальной функции иммунной системы [58, 59]. ПНЖК принимают участие в контроле острого и хронического воспаления [56]. В отличие от многих метаболитов ПНЖК семейства ω -6 (например, АРК), которые стимулируют локальное и системное воспаление, метаболиты ω -3 ПНЖК являются в основном противовоспалительными медиаторами, способствующими завершению воспаления [58, 59]. Воспаление – это защитная реакция организма, развивающаяся в ответ на повреждение тканей или инфекцию. Однако по мере восстановления поврежденных тканей воспаление должно быть ограничено. Поскольку ω -3 и ω -6 ПНЖК метаболизируются с участием одних и тех же ферментов, присутствие ω -3 замедляет синтез метаболитов ω -6. Это в свою очередь приводит к переключению с продукции провоспалительных медиаторов на продукцию противовоспалительных медиаторов [55].

Метаболиты ω -3 ПНЖК (ЭПК и ДГК), являющиеся специализированными проразрешающими медиаторами (specialized pro-resolving mediators, SPM), – это простагландины, лейкотриены, тромбоксаны, резолвины, протектины, маресины. Они играют важную роль в завершении воспаления и обладают иммунорегулирующими функциями [55, 58]. SPM оказывают мощное противовоспалительное действие, снижая миграцию нейтрофилов в очаг воспаления и их активацию, что предотвращает повреждение тканей [58]. Протектины стимулируют фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами [58]. SPM также стимулируют натуральные киллеры для запуска апоптоза гранулоцитов, что ускоряет клиренс апоптотических полиморфноядерных лейкоцитов (это необходимо для разрешения воспаления в тканях) [58]. Противовоспалительные свойства SPM также связаны с торможением продукции цитокинов [58]. Кроме того, ДГК снижает образование в митохондриях активных форм кислорода, ингибирует активацию Toll-подобного рецептора, стимулирует продукцию цитопротективных белков, внутриклеточных антиоксидантов [56].

ПНЖК семейства ω -3 оказывают регуляторное влияние на иммунные клетки [55]. В целом ω -3 ПНЖК тор-

мозят активацию иммунных клеток. Однако некоторые специфические функции отдельных типов иммунных клеток, напротив, стимулируются, например фагоцитоз макрофагов и нейтрофилов или дифференцировка Treg [55].

ω -3 ПНЖК обладают эпигенетическими свойствами – они способны регулировать экспрессию некоторых генов, влияя на состояние иммунной системы (путем активации фактора транскрипции PPARs ингибируют активность макрофагов и продукцию фактора некроза опухоли α , ИЛ-1 и ИЛ-6, а также активность NO-синтазы) [60]. В условиях *in vitro* было показано, что добавление ДГК и ЭПК к культуре клеток макрофагов вызывает существенные сдвиги в экспрессии микроРНК, которая регулирует пути, связанные с экспрессией генов, передачей сигнала, иммунной защитой, ростом и дифференцировкой клеток [55]. ДГК и ЭПК снижали экспрессию генов синтеза цитокинов при индукции макрофагов липополисахаридом [55]. ДГК и ЭПК усиливают фагоцитарную активность макрофагов (что, возможно, связано с изменением структуры клеточной мембраны после включения в нее ω -3 ПНЖК) [55]. Помимо этого, ω -3 ПНЖК и их метаболиты модулируют функцию нейтрофилов: снижают их миграцию, усиливают фагоцитарную активность, а также продукцию активных форм кислорода и цитокинов [55].

Влияние ω -3 ПНЖК на Т-лимфоциты может быть опосредовано активацией антиген-презентирующих клеток жирными кислотами. ПНЖК семейства ω -3 вызывают угнетение (даун-регуляцию) молекул главного комплекса гистосовместимости II и других ко-стимуляторных молекул на поверхности дендритных клеток, что приводит к снижению активации Т-лимфоцитов такими дендритными клетками [55]. Множество исследований *in vitro* и экспериментальные исследования на животных показали супрессивный эффект ПНЖК ω -3 на Т-клетки. Однако у людей дополнительный прием ПНЖК ω -3 не сопровождался изменением количества Т-клеток или их популяций [55].

ЭПК и ДГК увеличивают продукцию IgM В-клетками, но не изменяют продукцию других типов иммуноглобулинов [55]. Несмотря на то что ПНЖК ω -3 снижают IgE-опосредованную активацию тучных клеток в некоторых экспериментах на животных и на культуре клеток человека, в клинических исследованиях добавление рыбьего жира в рацион пациентов с бронхиальной астмой не приводило к уменьшению выраженности симптомов заболевания [55]. ПНЖК ω -3 оказывают супрессивный эффект на инфильтрацию тканей эозинофилами за счет угнетения их пролиферации и миграции (на мышцах и крысах было показано, что пероральный прием этих жирных кислот снижает миграцию эозинофилов в дыхательные пути, кожу, конъюнктиву), однако у людей добавка к рациону питания ПНЖК семейства ω -3 снижала количество циркулирующих эозинофилов у здоровых добровольцев, но не привела к каким-либо изменениям в количестве эозинофилов в мокроте у пациентов с астмой [55].

Как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях была показана роль ПНЖК семейства ω -3 в разрешении воспаления и восстановлении поврежденных тканей, в частности тканей легкого [59, 61].

На данный момент опубликованы результаты всего нескольких рандомизированных контролируемых исследований ПНЖК семейства ω -3 в отношении профилактики и лечения респираторных инфекций. Однако опубликованные данные свидетельствуют о потенциальной эффективности ПНЖК в профилактике острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) [56].

В рандомизированном контролируемом исследовании E.E. Birch и соавт. [62] (89 детей) было показано, что частота аллергических и респираторных заболеваний у детей до 3 лет, которые на первом году жизни получали молочную смесь, обогащенную ДГК и АПК, была снижена по сравнению с детьми, получавшими небогащенную молочную смесь.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании (767 детей в возрасте 11–29 мес, посещающих детские дошкольные учреждения) был продемонстрирован хотя и достоверный, но скромный по клиническим меркам эффект: показано, что употребление молочной смеси, обогащенной ПНЖК семейства ω -3, а также галакто- и фруктоолигосахаридами (в течение 52 нед), несколько снижает риск развития ОРВИ. Хотя бы один эпизод ОРВИ был отмечен у 77% детей в основной группе и у 83% детей в группе сравнения (получали молочную смесь, не обогащенную ПНЖК ω -3 и олигосахаридами). У детей, получавших коровье молоко, этот показатель составил 92% [63].

В исследовании A. Venuta и соавт. [64] (рандомизированное перекрестное двойное слепое исследование, 20 детей) дети 36–49 мес с повторными ОРВИ, получавшие линолевую кислоту (596 мг/сут) и АПК (855 мг/сут) в течение 2 зимних сезонов, перенесли меньше эпизодов ОРВИ, у них быстрее купировалась лихорадка, было меньше пропусков школьных занятий (причем эффект сохранялся в течение 2 мес после завершения приема) по сравнению с группой плацебо (получали оливковое масло).

В исследовании L. Malan и соавт. [65] (321 ребенок) дети 6–11 лет, получавшие 420 мг ДГК и 80 мг ЭПК 4 раза в неделю в течение 8,5 мес, реже болели и реже пропускали школу.

В рандомизированном контролируемом исследовании с участием 598 детей 6–10 лет было показано, что потребление ПНЖК семейства ω -3 в высокой дозе (900 мг АПК + 100 мг ДГК) в течение 1 года существенно снижало количество эпизодов ОРВИ и укорачивало их длительность по сравнению с низкой дозой (140 мг АПК) [66].

В рандомизированном контролируемом исследовании [67] (180 детей 9–12 лет) было показано, что здоровые дети, которые потребляли молоко с добавкой ω -3 ПНЖК (200 мг ЭПК + 1 г ДГК) 5 дней в неделю в течение 6 мес, имели более высокую концентрацию фосфатидилхолина в плазме. Они реже заболевали ОРВИ,

а длительность эпизодов ОРВИ была короче по сравнению с показателями детей, получавших плацебо (молоко со соевым маслом).

Профилактический эффект в отношении ОРВИ у детей грудного возраста достигается также при приеме ПНЖК ω -3 во время беременности. Так, в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании B. Imhoff-Kunsch и соавт. [68] (1094 женщины) изучали влияние приема беременными 400 мг/сут ДГК в период с 18–22-й недели гестации до родов на заболеваемость детей грудного возраста. В группе детей, чьи матери во время беременности получали ω -3 ПНЖК, реже возникали симптомы ОРВИ в возрасте 1 и 3 мес жизни по сравнению с группой плацебо (37,6 и 44,6% в возрасте 1 мес, $p < 0,05$; 37,8 и 44,1% в возрасте 3 мес, $p > 0,05$, соответственно). Также у детей из группы ω -3 ПНЖК в возрасте 6 мес при ОРВИ было отмечено сокращение продолжительности симптомов (отделяемое из носа, лихорадка, затруднение дыхания).

В исследовании H. Bisgaard и соавт. [69] (736 женщин на сроке 24 нед гестации, 695 детей) беременные получали 2,4 г/сут ПНЖК ω -3 или плацебо (оливковое масло). Оказалось, что риск развития персистирующих хрипов или астмы в основной группе был ниже (16,9% по сравнению с 23,7% в группе плацебо), что соответствует снижению риска на 30,7% ($p = 0,035$). Также прием ПНЖК ω -3 снижал риск инфекций нижних дыхательных путей [31,7% по сравнению с 39,1% в группе сравнения, отношение рисков (ОР) составило 0,75; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,98; $p = 0,033$].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (695 детей, когорта COPSAC2010) было показано, что при употреблении 2,4 г ω -3 ПНЖК с 24-й недели гестации по 1-ю неделю жизни ребенка риск развития ложного крупа снижался у детей в первые 3 года жизни [11% против 17% в группе плацебо (оливковое масло); ОР=0,62; 95% ДИ 0,41–0,93; $p = 0,02$] [70].

Помимо прямого иммуномодулирующего действия ПНЖК ω -3 (наряду с употреблением богатой клетчаткой пищи, пре- и пробиотиками) повышают синтез бактериями кишечника короткоцепочечных жирных кислот (в первую очередь бутирата), что благотворно влияет на состав кишечной микробиоты, которая принимает участие в формировании и функционировании иммунной системы [71].

Роль ω -3 полиненасыщенных жирных кислот в формировании и функционировании органа зрения

Для нормального развития органа зрения необходимы ПНЖК ω -3, которые оказывают противовоспалительное, антиоксидантное, трофическое, антиапоптотическое и нейропротекторное действие в тканях глаз [72]. ДГК является основным структурным компонентом сетчатки, составляя до 50% от общего количества жирных кислот.

ДГК необходима для генерации зрительного импульса, функционирования ретинальных ферментов, регенерации родопсина [73]. АРК и ДГК регулируют процессы воспаления в сетчатке и ангиогенез [74]. Было показано, что недоношенные с ретинопатией имеют более низкие уровни АРК и ДГК в мембранах эритроцитов, чем недоношенные без ретинопатии [74].

ПНЖК влияют на экспрессию генов сетчатки и дифференцировку рецепторов. По результатам рандомизированных контролируемых исследований, добавление ПНЖК в молочные смеси оказывает положительный эффект на развитие сетчатки у недоношенных детей (улучшает чувствительность сетчатки и остроту зрения). Кроме того, ПНЖК предотвращают неоваскуляризацию сетчатки [75]. И ω -3, и ω -6 ПНЖК играют защитную роль в отношении нейроваскулярной дисфункции при развитии ретинопатии недоношенных [76].

Результаты исследований по изучению влияния дотации ПНЖК ω -3 и ω -6 после рождения на исходы по зрению у недоношенных детей противоречивы.

В рандомизированном исследовании A. Hellström и соавт. с участием 206 глубоко недоношенных детей (<28 нед гестации) было показано, что дотация ДГК (50 мг/сут) и АРК (100 мг/сут) с рождения до 40 нед постменструального возраста снижала риск развития тяжелой ретинопатии недоношенных на 50% [77].

Обогащение адаптированной молочной смеси для недоношенных ДГК оказалось эффективно в плане предотвращения неблагоприятных исходов по зрению. В исследовании L. Smithers и соавт. было показано, что к 4-му месяцу скорректированного возраста у недоношенных детей (срок гестации <33 нед), которые получали смесь с высоким содержанием ДГК (1%), острота зрения была выше, чем у младенцев из группы сравнения, получавших смесь со стандартным содержанием ДГК (0,3%) [78]. Однако при дальнейшем наблюдении за этими детьми до возраста 7 лет различий по остроте зрения и другим зрительным функциям выявлено не было, что, вероятно, говорит об отсутствии долгосрочного эффекта приема молочной смеси для недоношенных детей с высокой дозой ДГК [79].

В рандомизированном контролируемом исследовании P. Lundgren и соавт. оценивали влияние дополнительной дотации ПНЖК ω -3 и ω -6 на исходы по зрению в возрасте 2,5 года у детей, родившихся глубоко недоношенными (<28 нед гестации). В исследование были включены 178 детей, которые получали ДГК и АРК с рождения до 40 нед постменструального возраста. Существенного эффекта на остроту зрения не выявлено [80].

Сведения об авторах

Озерская Ирина Владимировна (Irina V. Ozerskaia) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)
E-mail: ozerskaya_i_v@staff.sechenov.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>

Возможные побочные эффекты приема полиненасыщенных жирных кислот ω -3

При использовании в рекомендованных дозировках (до 2 г/сут) БАД к пище, содержащие ω -3 ПНЖК, показали очень хорошую переносимость и высокие профили безопасности как у взрослых, так и у детей [49, 50, 81]. Побочные эффекты возникали редко и не приводили к отмене БАД. При превышении рекомендованных доз возможно развитие диареи, изменения вкуса, удлинение времени кровотечения (за счет антитромботических свойств ПНЖК ω -3) [39, 82, 83].

В исследованиях не было показано неблагоприятного влияния приема ПНЖК ω -3 на печень в плане развития жировой дистрофии. Напротив, ПНЖК ω -3 используются для лечения стеатогепатоза. Так, в исследовании M. Vougarz и соавт. у 68% подростков с ожирением и неалкогольной жировой болезнью печени ($n=108$), которые получали по 1000 мг/сут ПНЖК в течение 12 мес, выраженность стеатоза и повышения активности трансаминаз уменьшилась по сравнению с показателями лиц из группы плацебо [84, 85].

В систематическом обзоре с метаанализом B. Sasanfar и соавт., включавшем 15 исследований и 1504 пациента, не отмечено влияния БАД, содержащих ПНЖК ω -3, на аппетит [86].

Заключение

На примере ЦНС, органа зрения и иммунной системы в обзоре показана важная роль ПНЖК семейства ω -3 в формировании и функционировании систем органов у детей. Значительная доля детей в нашей популяции не получает с пищей достаточного количества незаменимых ПНЖК ω -3. Недостаточная обеспеченность ω -3 ПНЖК может быть дополнительным фактором риска развития патологических состояний, особенно в детском возрасте, когда отмечается быстрый рост. Интерес к ω -3 ПНЖК в педиатрии связан в первую очередь с возможностью их использования для профилактики заболеваний и обеспечения нормального роста и развития ребенка. Дотация ПНЖК ω -3 при их дефиците, особенно в обществе с «западным» типом питания и низким потреблением жирных сортов рыбы, может быть эффективным и безопасным способом снижения риска как соматических, так и инфекционных заболеваний. Одним из производителей БАД к пище, содержащих ПНЖК семейства ω -3, в Российской Федерации является ООО «Тымлатский рыбокомбинат», изготавливающий БАД «Омега-3 из дикого камчатского лосося для взрослых и детей» и «Омега-3 из дикого камчатского лосося для детей с 3 лет». В настоящее время на базе Сеченовского центра материнства и детства завершены ее клинические исследования.

Хачатрян Лусине Грачиговна (Lusine G. Khachatryan) – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ashdin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0218-9092>

Колосова Наталья Георгиевна (Natalia G. Kolosova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kolosovan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5071-9302>

Полянская Ангелина Валерьевна (Angelina V. Polyanskaya) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: meleshkina.angel@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4125-0335>

Касанаве Елена Викторовна (Elena V. Kasanave) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: lenavs@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0496-4865>

Литература

- Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты и их пищевые источники для человека // Журнал Сибирского федерального университета. Биология. 2012. Т. 5, № 4. С. 352–386.
- Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К., Антонок М.В., Гвозденко Т.А. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты в коррекции дислипидемии и снижении остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2023. Вып. 87. С. 124–137. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-124-137>
- James M., Proudman S., Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future // Proc. Nutr. Soc. 2010. Vol. 69. P. 316–323. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665110001564>
- Borasio F., De Cosmi V., D'Orta V., Scaglioni S., Syren M.E., Turolo S. et al. Associations between dietary intake, blood levels of omega-3 and omega-6 fatty acids and reading abilities in children // Biomolecules. 2023. Vol. 13, N 2. P. 368. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13020368>
- Sinclair A.J., Wang Y., Li D. What is the evidence for dietary-induced DNA deficiency in human brains? // Nutrients. 2022. Vol. 15, N 1. P. 161. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15010161>
- Махутова О.Н., Гладышев М.И. Незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты в физиологии и метаболизме рыб и человека: значение, потребности, источники // Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова. 2020. Т. 106, № 5. С. 601–621. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869813920050040>
- Ших Е.В., Махова А.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω-3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 2. С. 91–100. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10022>
- Скидан И.Н., Казначеев К.С., Гуляев А.Е. Холестерин – эссенциальный компонент молочных смесей для питания ребенка раннего возраста? // Вопросы питания. 2016. Т. 85, № 6. С. 118–130. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00086>
- Tan K., Lim L., Peng Y., Cheong K.L. Effects of food processing on the lipid nutritional quality of commercially important fish and shellfish // Food Chem X. 2023. Vol. 20. Article ID 101034. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.101034>
- Калинченко С.Ю., Соловьев Д.О., Аветисян Л.А., Белов Д.А., Парамонов С.А., Нижник А.Н. Распространенность дефицита омега-3 жирных кислот в различных возрастных группах // Вопросы диетологии. 2018. Т. 8, № 1. С. 11–16. DOI: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2018-1-11-16>
- Sheppard K.W., Cheatham C.L. Omega-6/omega-3 fatty acid intake of children and older adults in the U.S.: dietary intake in comparison to current dietary recommendations and the Healthy Eating Index // Lipids Health Dis. 2018. Vol. 17, N 1. P. 43. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0693-9>
- Redruello-Requejo M., Samaniego-Vaesken M.L., Puga A.M., Montero-Bravo A., Ruperto M., Rodríguez-Alonso P. et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid intakes, determinants and dietary sources in the Spanish population: findings from the ANIBES study // Nutrients. 2023. Vol. 15, N 3. P. 562. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15030562>
- Li W., Tang D., Li F., Tian H., Yue X., Li F. et al. Supplementation with dietary linseed oil during peri-puberty stimulates steroidogenesis and testis development in rams // Theriogenology. 2017. Vol. 102. P. 10–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.07.002>
- Sibbons C.M., Brenna J.T., Lawrence P., Hoile S.P., Clarke-Harris R., Lillycrop K.A. Effect of sex hormones on n-3 polyunsaturated fatty acid biosynthesis in HepG2 cells and in human primary hepatocytes // Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids. 2014. Vol. 90, N 2–3. P. 47–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.12.006>
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC : National Academy Press, 2005. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional>
- Thompson M., Hein N., Hanson C., Smith L.M., Anderson-Berry A., Richter C.K. et al. Omega-3 fatty acid intake by age, gender, and pregnancy status in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2014 // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 1. P. 177. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11010177>
- EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary reference values for nutrients: summary report // EFSA Supporting Publication. 2017. Vol. 14, N 12. Article ID e15121. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
- Gopinath B., Moshtaghian H., Flood V.M., Louie J.C., Liew G., Burlutsky G. et al. Pattern of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and fish consumption and retinal vascular caliber in children and adolescents: a cohort study // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 2. Article ID e0172109. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172109>
- World Health Organization. Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. Rome : World Health Organization, 2010.
- Рыжкова С.М., Кручинина В.М. Тенденции потребления рыбы и продуктов ее переработки в России // Вестник ВГУИТ. 2020. Т. 82, № 2. С. 181–189. DOI: <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2020-2-181-189>
- Куликова А.С., Титова И.М. Анализ пищевой и энергетической ценности меню некоторых муниципальных дошкольных образовательных учреждений Калининградского региона // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 1. С. 71–76. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10008>
- Филимонов С.Н., Тапешкина Н.В., Коськина Е.В., Власова О.П., Ситникова Е.М., Свириденко О.А. Состояние фактического питания детей школьного возраста // Гигиена и санитария. 2020. Т. 99, № 7. С. 719–724. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-719-724>
- Петрова С.Н., Ещенко А.Р., Минеева Е.М. О жировой составляющей питания дошкольников // Техника и технология пищевых производств. 2019. Т. 49, № 4. С. 621–628. DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2019-4-621-628>
- Богданова О.Г., Ефимова Н.В., Мыльникова И.В. Сравнительная характеристика питания детей школьного возраста с различным пищевым статусом // Гигиена и санитария. 2022. Т. 101, № 9.

- C. 1072–1079. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1072-1079>
25. Martínez-Martínez M.I., Alegre-Martínez A., Cauli O. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intake in children: the role of family-related social determinants // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 11. P. 3455. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12113455>
 26. von Schacky C. Omega-3 fatty acids in pregnancy – the case for a target omega-3 index // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 898. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040898>
 27. Sun Q., Ma J., Campos H., Hankinson S.E., Hu F.B. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. P. 74–81. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.74>
 28. Stark K.D., Van Elsland M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N. Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults // *Prog. Lipid Res.* 2016. Vol. 63. P. 132–152. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.05.001>
 29. Walchuk C., Suh M. Nutrition and the aging retina: A comprehensive review of the relationship between nutrients and their role in age-related macular degeneration and retina disease prevention // *Adv. Food Nutr. Res.* 2020. Vol. 93. P. 293–332. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2020.04.003>
 30. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina // *Prog. Retin. Eye Res.* 2005. Vol. 24. P. 87–138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.06.002>
 31. Yang Z.H., Gorusupudi A., Lydic T.A., Mondal A.K., Sato S., Yamazaki I. et al. Dietary fish oil enriched in very-long-chain polyunsaturated fatty acid reduces cardiometabolic risk factors and improves retinal function // *iScience*. 2023. Vol. 26, N 12. Article ID 108411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108411>
 32. Teisen M.N., Vuholm S., Niclasen J., Aristizabal-Henao J.J., Stark K.D., Geertsen S.S. et al. Effects of oily fish intake on cognitive and socioemotional function in healthy 8–9-year-old children: the FISK Junior randomized trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 112, N 1. P. 74–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa050>
 33. Николаева С.В., Усенко Д.В., Шушакова Е.К., Савватеева О.А., Горелов А.В. Значение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для детей // *ПМЖ*. 2020. Т. 28, № 2. С. 28–32.
 34. Eilander A., Hundscheid D.C., Osendarp S.J., Transler C., Zock P.L. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2007. Vol. 76, N 4. P. 189–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.01.003>
 35. Ginsberg G.L., Toal B.F., McCann P.J. Updated risk/benefit analysis of fish consumption effects on neurodevelopment: implications for setting advisories // *Hum. Ecol. Risk Assess.* 2015. Vol. 21, N 7. P. 1810–1839.
 36. Henriksen C., Haugholt K., Lindgren M., Auvag A.K., Ronnestad A., Gronn M. et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid // *Pediatrics*. 2008. Vol. 121, N 6. P. 1137–1145. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1511>
 37. Colombo J., Jill Shaddy D., Kerling E.H., Gustafson K.M., Carlson S.E. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 2017. Vol. 121. P. 52–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.005>
 38. Johnson M., Fransson G., Östlund S., Areskoug B., Gillberg C. Omega 3/6 fatty acids for reading in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 9-year-old mainstream schoolchildren in Sweden // *J. Child Psychol. Psychiatr.* 2017. Vol. 58, N 1. P. 83–93. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12614>
 39. Kennedy D.O., Jackson P.A., Elliott J.M., Scholey A.B., Robertson B.C., Greer J. et al. Cognitive and mood effects of 8 weeks' supplementation with 400 mg or 1000 mg of the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in healthy children aged 10–12 years // *Nutr. Neurosci.* 2009. Vol. 12, N 2. P. 48–56. DOI: <https://doi.org/10.1179/147683009X388887>
 40. Montgomery P., Spreckelsen T.F., Burton A., Burton J.R., Richardson A.J. Docosahexaenoic acid for reading, working memory and behavior in UK children aged 7–9: a randomized controlled trial for replication (the DOLAB II study) // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 2. Article ID e0192909. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192909>
 41. Chang J.P., Su K.P., Mondelli V., Pariante C.M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and biological studies // *Neuropsychopharmacology*. 2018. Vol. 43, N 3. P. 534–545. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.160>
 42. Stevens L., Zhang W., Peck L., Kuczek T., Grevstad N., Mahon A. et al. EFA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors // *Lipids*. 2003. Vol. 38. P. 1007–1021. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-006-1155-0>
 43. Su K.P., Lai H.C., Yang H.T., Su W.P., Peng C.Y., Chang J.P. et al. Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha induced depression: results from a randomized, controlled trial // *Biol. Psychiatry*. 2014. Vol. 76. P. 559–566. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.008>
 44. Donfrancesco R., Nativio P., Borrelli E., Giua E., Andriola E., Villa M.P. et al. Serum cytokines in pediatric neuropsychiatric syndromes: focus on Attention Deficit Hyperactivity Disorder // *Minerva Pediatr.* (Torino). 2021. Vol. 73, N 5. P. 398–404. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.16.04642-9>
 45. Milte C.M., Sinn N., Buckley J.D., Coates A.M., Young R.M., Howe P.R. Polyunsaturated fatty acids, cognition and literacy in children with ADHD with and without learning difficulties // *J. Child Health Care*. 2011. Vol. 15. P. 299–311. DOI: <https://doi.org/10.1177/1367493511403953>
 46. Manor I., Magen A., Keidar D., Rosen S., Tasker H., Cohen T. et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension // *Eur. Psychiatry*. 2012. Vol. 27. P. 335–342. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.05.004>
 47. Perera H., Jeebandara K.C., Seneviratne S., Guruge C. Combined omega3 and omega6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment: a double-blind, placebo-controlled study // *J. Child Neurol.* 2012. Vol. 27. P. 747–753. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073811435243>
 48. San Mauro Martin I., Sanz Rojo S., González Cosano L., Conty de la Campa R., Garicano Vilar E., Blumenfeld Olivares J.A. Impulsiveness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder after an 8-week intervention with the Mediterranean diet and/or omega-3 fatty acids: a randomised clinical trial // *Neurologia (Engl. Ed.)*. 2022. Vol. 37, N 7. P. 513–523. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.09.009>
 49. Chang J.P., Su K.P., Mondelli V., Satyanarayanan S.K., Yang H.T., Chiang Y.J. et al. High-dose eicosapentaenoic acid (EPA) improves attention and vigilance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and low endogenous EPA levels // *Transl. Psychiatry*. 2019. Vol. 9, N 1. P. 303. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0633-0>
 50. Crippa A., Tesi A., Sangiorgio F., Salandi A., Trabattoni S., Grazioli S. et al. Behavioral and cognitive effects of docosahexaenoic acid in drug-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry*. 2019. Vol. 28, N 4. P. 571–583. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1223-z>
 51. Carucci S., Romaniello R., Demuru G., Curatolo P., Grelloni C., Masi G. et al. Omega-3/6 supplementation for mild to moderate inattentive ADHD: a randomised, double-blind, placebo-controlled efficacy study in Italian children // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022. Vol. 272, N 8. P. 1453–1467. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01428-2>
 52. Gillies D., Leach M.J., Perez Algorta G. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2023. Vol. 4, N 4. CD007986. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007986.pub3>
 53. Döpfner M., Dose C., Breuer D., Heintz S., Schiffhauer S., Banaschewski T. Efficacy of omega-3/omega-6 fatty acids in preschool children at risk of ADHD: a randomized placebo-controlled trial // *J. Atten. Disord.* 2021. Vol. 25, N 8. P. 1096–1106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1087054719883023>
 54. Oriá R.B., Empadinhas N., Malva J.O. Editorial: interplay between nutrition, the intestinal microbiota and the immune system // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1758. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01758>
 55. Gutiérrez S., Svahn S.L., Johansson M.E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 20. P. 5028. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20205028>
 56. De Cosmi V., Mazzocchi A., Turolo S., Syren M.L., Milani G.P., Agostoni C. Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation and respiratory infections // *Ann. Nutr. Metab.* 2022. Vol. 10. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000522093>
 57. Miles E.A., Childs C.E., Calder P.C. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: a narrative review // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 1. P. 247. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010247>
 58. Pecora F., Persico F., Argentiero A., Neglia C., Esposito S. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 10. P. 3198. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103198>
 59. Sveiven S.N., Anesko K., Morgan J., Nair M.G., Nordgren T.M. Lipid-sensing receptor FFAR4 modulates pulmonary epithelial homeostasis following immunogenic exposures independently of the FFAR4 ligand docosahexaenoic acid (DHA) // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, N 8. P. 7072. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087072>
 60. Price P.T., Nelson C.M., Clarke S.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression // *Curr. Opin. Lipidol.* 2000. Vol. 11, N 1. P. 3–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/00041433-200002000-00002>
 61. Nordgren T.M., Heires A.J., Bailey K.L., Katafiasz D.M., Toews M.L., Wichman C.S. et al. Docosahexaenoic acid enhances amphiregulin-mediated bronchial epithelial cell repair processes following organic

- dust exposure // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2018. Vol. 314, N 3. P. L421–L431. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00273.2017>
62. Birch E.E., Khoury J.C., Berseth C.L., Castañeda Y.S., Couch J.M., Bean J. et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children // *J. Pediatr.* 2010. Vol. 156, N 6. P. 902–906.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.002>
 63. Chatchatee P., Lee W.S., Carrilho E., Kosuwon P., Simakachorn N., Yavuz Y. et al. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2014. Vol. 58, N 4. P. 428–437. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000252>
 64. Venuta A., Spanò C., Laudizi L., Bettelli F., Beverelli A., Turchetto E. Essential fatty acids: the effects of dietary supplementation among children with recurrent respiratory infections // *J. Int. Med. Res.* 1996. Vol. 24, N 4. P. 325–330. DOI: <https://doi.org/10.1177/030006059602400402>
 65. Malan L., Baumgartner J., Calder P.C., Zimmermann M.B., Smuts C.M. n-3 Long-chain PUFAs reduce respiratory morbidity caused by iron supplementation in iron-deficient South African schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 101, N 3. P. 668–679. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.081208>
 66. Thomas T., Eilander A., Muthayya S., McKay S., Thankachan P., Theis W. et al. The effect of a 1-year multiple micronutrient or n-3 fatty acid fortified food intervention on morbidity in Indian school children // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2012. Vol. 66, N 4. P. 452–458. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.178>
 67. Thienprasert A., Samuhasenectoo S., Popplestone K., West A.L., Miles E.A., Calder P.C. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial // *J. Pediatr.* 2009. Vol. 154, N 3. P. 391–395. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.014>
 68. Imhoff-Kunsch B., Stein A.D., Martorell R., Parra-Cabrera S., Romieu I., Ramakrishnan U. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and infant morbidity: randomized controlled trial // *Pediatrics.* 2011. Vol. 128, N 3. P. 505–512. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1386>
 69. Bisgaard H., Stokholm J., Chawes B.L., Vissing N.H., Bjarnadóttir E., Schoos A.M. et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375, N 26. P. 2530–2539. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503734>
 70. Brustad N., Yang L., Chawes B.L., Stokholm J., Gürdeniz G., Bonnelykke K. et al. Fish oil and vitamin D supplementations in pregnancy protect against childhood croup // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2023. Vol. 11, N 1. P. 315–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.09.027>
 71. Costantini L., Molinari R., Farinon B., Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18, N 12. P. 2645. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>
 72. Громова О.А., Торшин И.Ю. Дефицит докозагексаеновой и эйкозапентаеновой кислот в рационе беременных: связь с врожденными нарушениями зрения у детей // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2022. Т. 21, № 5. С. 96–104. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-5-96-104>
 73. Шелудченко В.М. Влияние докозагексаеновой кислоты на остроту зрения, поле зрения и электрический биопотенциал сетчатки глаза при пигментном ретините // *Вестник офтальмологии.* 2020. Т. 136, № 4. С. 296–299. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042296>
 74. Gillespie T.C., Kim E.S., Grogan T., Tsui I., Chu A., Calkins K.L. Decreased levels of erythrocyte membrane arachidonic and docosahexaenoic acids are associated with retinopathy of prematurity // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2022. Vol. 63, N 12. P. 23. DOI: <https://doi.org/10.1167/iov.63.12.23>
 75. Malamas A., Chranioti A., Tsakalidis C., Dimitrakos S.A., Mataftsi A. The omega-3 and retinopathy of prematurity relationship // *Int. J. Ophthalmol.* 2017. Vol. 10, N 2. P. 300–305. DOI: <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.02.19>
 76. Fu Z., Yan W., Chen C.T., Nilsson A.K., Bull E., Allen W. et al. Omega-3/omega-6 long-chain fatty acid imbalance in phase I retinopathy of prematurity // *Nutrients.* 2022. Vol. 14, N 7. P. 1333. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071333>
 77. Hellström A., Nilsson A.K., Wackernagel D., Pivodic A., Vanpee M., Sjöbom U. et al. Effect of enteral lipid supplement on severe retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial // *JAMA Pediatr.* 2021. Vol. 175, N 4. P. 359–367. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5653>
 78. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88, N 4. P. 1049–1056. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.1049>
 79. Molloy C.S., Stokes S., Makrides M., Collins C.T., Anderson P.J., Doyle L.W. Long-term effect of high-dose supplementation with DHA on visual function at school age in children born at <33 wk gestational age: results from a follow-up of a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 103, N 1. P. 268–275. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.114710>
 80. Lundgren P., Jacobson L., Gränse L., Hard A.L., Sävman K., Hansén-Pupp I. et al. Visual outcome at 2.5 years of age in ω -3 and ω -6 long-chain polyunsaturated fatty acid supplemented preterm infants: a follow-up of a randomized controlled trial // *Lancet Reg. Health Eur.* 2023. Vol. 32. Article ID 100696. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2023.100696>
 81. Thakur T., Mann S.K., Malhi N.K., Marwaha R. The role of omega-3 fatty acids in the treatment of depression in children and adolescents: a literature review // *Cureus.* 2023. Vol. 15, N 9. Article ID e44584. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.44584>
 82. Podpeskar A., Crazzolaro R., Kropshofer G., Hetzer B., Meister B., Müller T. et al. Omega-3 fatty acids and their role in pediatric cancer // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, N 6. P. 1800. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13061800>
 83. Chang J.P., Tseng P.T., Zeng B.S., Chang C.H., Su H., Chou P.H. et al. Safety of supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Adv. Nutr.* 2023. Vol. 14, N 6. P. 1326–1336. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.08.003>
 84. Boyraz M., Pirgon Ö., Dündar B., Çekmez F., Hatipoğlu N. Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in children with nonalcoholic fatty liver disease // *J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.* 2015. Vol. 7, N 2. P. 121–127. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1749>
 85. Sandel P., Ma L., Wang H., Pasman E.A. You are what you eat: a review on dietary interventions for treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease // *Nutrients.* 2023. Vol. 15, N 15. P. 3350. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15153350>
 86. Sasanfar B., Toorang F., Salehi-Abarghoutei A. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on appetite: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials // *Syst. Rev.* 2024. Vol. 13, N 1. P. 44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02430-y>

References

1. Gladyshev M.I. Essential polyunsaturated fatty acids and their dietary sources for humans. *Zhurnal Sibirskogo federal'nogo universiteta. Biologiya* [Journal of Siberian Federal University. Biology]. 2012; 5 (4): 352–86. (in Russian)
2. Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K., Antonyuk M.V., Gvozdenko T.A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids for the management of dyslipidemia and reduction of residual cardiovascular risk. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin Physiology and Pathology of Respiration]. 2023; (87): 124–37. DOI: <https://doi.org/10.36604/1998-5029-2023-87-124-137> (in Russian)
3. James M., Proudman S., Cleland L. Fish oil and rheumatoid arthritis: past, present and future. *Proc Nutr Soc.* 2010; 69: 316–23. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0029665110001564>
4. Borasio F., De Cosmi V., D'Oria V., Scaglioni S., Syren M.E., Turolo S., et al. Associations between dietary intake, blood levels of omega-3 and omega-6 fatty acids and reading abilities in children. *Biomolecules.* 2023; 13 (2): 368. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13020368>
5. Sinclair A.J., Wang Y., Li D. What is the evidence for dietary-induced DHA deficiency in human brains? *Nutrients.* 2022; 15 (1): 161. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15010161>
6. Makhutova O.N., Gladyshev M.I. Essential PUFA in physiology and metabolism of fish and human: functions, needs, sources. *Rossiyskiy fiziologicheskiy zhurnal imeni I.M. Sechenova* [Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov]. 2020; 106 (5): 601–21. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0869813920050040> (in Russian)
7. Shikh E.V., Makhova A.A. Long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist. *Voprosy pitaniya* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (2): 91–100. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10022> (in Russian)
8. Skidan I.N., Kaznacheev K.S., Gulyaev A.E. Cholesterol – an essential component of infant milk formulae? *Voprosy pitaniya* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (6): 118–30. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00086> (in Russian)
9. Tan K., Lim L., Peng Y., Cheong K.L. Effects of food processing on the lipid nutritional quality of commercially important fish and shellfish. *Food Chem X.* 2023; 20: 101034. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2023.101034>
10. Kalinchenko S.Yu., Solov'ev D.O., Avetisyan L.A., Belov D.A., Paramonov S.A., Nizhnik A.N. Prevalence of omega-3 fatty acid deficiency in different age groups. *Voprosy dietologii* [Problems of Dietology].

- 2018; 8 (1): 11–6. DOI: <https://doi.org/10.20953/2224-5448-2018-1-11-16> (in Russian)
11. Sheppard K.W., Cheatham C.L. Omega-6/omega-3 fatty acid intake of children and older adults in the U.S.: dietary intake in comparison to current dietary recommendations and the Healthy Eating Index. *Lipids Health Dis.* 2018; 17 (1): 43. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12944-018-0693-9>
 12. Redruello-Requejo M., Samaniego-Vaesken M.L., Puga A.M., Montero-Bravo A., Ruperto M., Rodríguez-Alonso P., et al. Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acid intakes, determinants and dietary sources in the Spanish population: findings from the ANIBES study. *Nutrients.* 2023; 15 (3): 562. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15030562>
 13. Li W., Tang D., Li F., Tian H., Yue X., Li F., et al. Supplementation with dietary linseed oil during peri-puberty stimulates steroidogenesis and testis development in rams. *Theriogenology.* 2017; 102: 10–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.theriogenology.2017.07.002>
 14. Sibbons C.M., Brenna J.T., Lawrence P., Hoile S.P., Clarke-Harris R., Lillycrop K.A. Effect of sex hormones on n-3 polyunsaturated fatty acid biosynthesis in HepG2 cells and in human primary hepatocytes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2014; 90 (2–3): 47–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2013.12.006>
 15. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Energy, Carbohydrate, Fiber, Fat, Fatty Acids, Cholesterol, Protein, and Amino Acids (Macronutrients). Washington, DC: National Academy Press, 2005. URL: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Omega3FattyAcids-HealthProfessional>
 16. Thompson M., Hein N., Hanson C., Smith L.M., Anderson-Berry A., Richter C.K., et al. Omega-3 fatty acid intake by age, gender, and pregnancy status in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003–2014. *Nutrients.* 2019; 11 (1): 177. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11010177>
 17. EFSA (European Food Safety Authority), 2017. Dietary reference values for nutrients: summary report. EFSA Supporting Publication. 2017; 14 (12): e15121. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
 18. Gopinath B., Moshtaghian H., Flood V.M., Louie J.C., Liew G., Burlutsky G., et al. Pattern of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and fish consumption and retinal vascular caliber in children and adolescents: a cohort study. *PLoS One.* 2017; 12 (2): e0172109. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172109>
 19. World Health Organization. Joint FAO/WHO Expert Consultation on the Risks and Benefits of Fish Consumption. Rome: World Health Organization, 2010.
 20. Ryzhkova S.M., Kruchinina V.M. Trends in the consumption of fish and fish products in Russia. *Vestnik VGUIT [Proceedings of the Voronezh State University of Engineering Technologies]*. 2020; 82 (2): 181–9. DOI: <https://doi.org/10.20914/2310-1202-2020-2-181-189> (in Russian)
 21. Kulikova A.S., Titova I.M. Analysis of food and energy value of the menu of some municipal pre-school educational institutions of the Kaliningrad Region. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (1): 71–6. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10008> (in Russian)
 22. Filimonov S.N., Tapeskina N.V., Kos'kina E.V., Vlasova O.P., Sitnikova E.M., Sviridenko O.A. State of actual nutrition for children and teenagers of school age. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2020; 99 (7): 719–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-7-719-724> (in Russian)
 23. Petrova S.N., Yeshchenko A.R., Mineeva E.M. Fat Content in preschoolers' diet. *Tekhnika i tekhnologiya pischevykh proizvodstv [Technique and Technology of Food Production]*. 2019; 49 (4): 621–8. DOI: <https://doi.org/10.21603/2074-9414-2019-4-621-628> (in Russian)
 24. Bogdanova O.G., Efimova N.V., Myl'nikova I.V. Comparative nutritional characteristics in schoolchildren with different nutritional status. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2022; 101 (9): 1072–9. DOI: <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2022-101-9-1072-1079> (in Russian)
 25. Martínez-Martínez M.I., Alegre-Martínez A., Cauli O. Omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids intake in children: the role of family-related social determinants. *Nutrients.* 2020; 12 (11): 3455. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12113455>
 26. von Schacky C. Omega-3 fatty acids in pregnancy – the case for a target omega-3 index. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 898. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040898>
 27. Sun Q., Ma J., Campos H., Hankinson S.E., Hu F.B. Comparison between plasma and erythrocyte fatty acid content as biomarkers of fatty acid intake in US women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 74–81. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.1.74>
 28. Stark K.D., Van Elswyk M.E., Higgins M.R., Weatherford C.A., Salem N. Jr. Global survey of the omega-3 fatty acids, docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid in the blood stream of healthy adults. *Prog Lipid Res.* 2016; 63: 132–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2016.05.001>
 29. Walchuk C., Suh M. Nutrition and the aging retina: A comprehensive review of the relationship between nutrients and their role in age-related macular degeneration and retina disease prevention. *Adv Food Nutr Res.* 2020; 93: 293–332. DOI: <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2020.04.003>
 30. SanGiovanni J.P., Chew E.Y. The role of omega-3 long-chain polyunsaturated fatty acids in health and disease of the retina. *Prog Retin Eye Res.* 2005; 24: 87–138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.06.002>
 31. Yang Z.H., Gorusupudi A., Lydic T.A., Mondal A.K., Sato S., Yamazaki I., et al. Dietary fish oil enriched in very-long-chain polyunsaturated fatty acid reduces cardiometabolic risk factors and improves retinal function. *iScience.* 2023; 26 (12): 108411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2023.108411>
 32. Teisen M.N., Vuholm S., Niclasen J., Aristizabal-Henao J.J., Stark K.D., Geertsen S.S., et al. Effects of oily fish intake on cognitive and socioemotional function in healthy 8-9-year-old children: the FISK Junior randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2007; 112 (1): 74–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa050>
 33. Nikolaeva S.V., Usenko D.V., Shushakova E.K., Savvateeva O.A., Gorelov A.V. Value of omega-3 polyunsaturated fatty acids for children. *RMZh [Russian Medical Journal]*. 2020; 28 (2): 28–32. (in Russian)
 34. Eilander A., Hundscheid D.C., Osendarp S.J., Transler C., Zock P.L. Effects of n-3 long chain polyunsaturated fatty acid supplementation on visual and cognitive development throughout childhood: a review of human studies. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2007; 76 (4): 189–203. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2007.01.003>
 35. Ginsberg G.L., Toal B.F., McCann P.J. Updated risk/benefit analysis of fish consumption effects on neurodevelopment: implications for setting advisories. *Hum Ecol Risk Assess.* 2015; 21 (7): 1810–39.
 36. Henriksen C., Haugholt K., Lindgren M., Aurvåg A.K., Ronnestad A., Gronn M., et al. Improved cognitive development among preterm infants attributable to early supplementation of human milk with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *Pediatrics.* 2008; 121 (6): 1137–45. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2007-1511>
 37. Colombo J., Jill Shaddy D., Kerling E.H., Gustafson K.M., Carlson S.E. Docosahexaenoic acid (DHA) and arachidonic acid (ARA) balance in developmental outcomes. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2017; 121: 52–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.plefa.2017.05.005>
 38. Johnson M., Fransson G., Östlund S., Areskoug B., Gillberg C. Omega 3/6 fatty acids for reading in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in 9-year-old mainstream schoolchildren in Sweden. *J Child Psychol Psychiatry.* 2017; 58 (1): 83–93. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.12614>
 39. Kennedy D.O., Jackson P.A., Elliott J.M., Scholey A.B., Robertson B.C., Greer J., et al. Cognitive and mood effects of 8 weeks' supplementation with 400 mg or 1000 mg of the omega-3 essential fatty acid docosahexaenoic acid (DHA) in healthy children aged 10–12 years. *Nutr Neurosci.* 2009; 12 (2): 48–56. DOI: <https://doi.org/10.1179/147683009X388887>
 40. Montgomery P., Spreckelsen T.F., Burton A., Burton J.R., Richardson A.J. Docosahexaenoic acid for reading, working memory and behavior in UK children aged 7-9: a randomized controlled trial for replication (the DOLAB II study). *PLoS One.* 2018; 13 (2): e0192909. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0192909>
 41. Chang J.P., Su K.P., Mondelli V., Pariante C.M. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in youths with attention deficit hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis of clinical trials and biological studies. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 43 (3): 534–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2017.160>
 42. Stevens L., Zhang W., Peck L., Kuczek T., Grevstad N., Mahon A., et al. EPA supplementation in children with inattention, hyperactivity, and other disruptive behaviors. *Lipids.* 2003; 38: 1007–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11745-006-1155-0>
 43. Su K.P., Lai H.C., Yang H.T., Su W.P., Peng C.Y., Chang J.P., et al. Omega-3 fatty acids in the prevention of interferon-alpha induced depression: results from a randomized, controlled trial. *Biol Psychiatry.* 2014; 76: 559–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.01.008>
 44. Donfrancesco R., Nativio P., Borrelli E., Giua E., Andriola E., Villa M.P., et al. Serum cytokines in pediatric neuropsychiatric syndromes: focus on Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Minerva Pediatr (Torino).* 2021; 73 (5): 398–404. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2724-5276.16.04642-9>
 45. Milte C.M., Sinn N., Buckley J.D., Coates A.M., Young R.M., Howe P.R. Polyunsaturated fatty acids, cognition and literacy in children with ADHD with and without learning difficulties. *J Child Health Care.* 2011; 15: 299–311. DOI: <https://doi.org/10.1177/1367493511403953>
 46. Manor I., Magen A., Keidar D., Rosen S., Tasker H., Cohen T., et al. The effect of phosphatidylserine containing Omega3 fatty acids on attention-deficit hyperactivity disorder symptoms in children: a double-blind placebo-controlled trial, followed by an open-label extension. *Eur Psychiatry.* 2012; 27: 335–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.05.004>
 47. Perera H., Jeewandara K.C., Seneviratne S., Guruge C. Combined omega3 and omega6 supplementation in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) refractory to methylphenidate treatment: a double-blind, placebo-controlled study. *J Child Neurol.* 2012; 27: 747–53. DOI: <https://doi.org/10.1177/0883073811435243>
 48. San Mauro Martin I., Sanz Rojo S., González Cosano L., Conty de la Campa R., Garicano Vilar E., Blumenfeld Olivares J.A. Impulsiveness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder after an 8-week intervention with the Mediterranean diet and/or omega-3 fatty acids: a

- randomised clinical trial. *Neurologia (Engl Ed)*. 2022; 37 (7): 513–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2019.09.009>
49. Chang J.P., Su K.P., Mondelli V., Satyanarayanan S.K., Yang H.T., Chiang Y.J., et al. High-dose eicosapentaenoic acid (EPA) improves attention and vigilance in children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and low endogenous EPA levels. *Transl Psychiatry*. 2019; 9 (1): 303. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0633-0>
 50. Crippa A., Tesi A., Sangiorgio F., Salandi A., Trabattini S., Grazioli S., et al. Behavioral and cognitive effects of docosahexaenoic acid in drug-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019; 28 (4): 571–83. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1223-z>
 51. Carucci S., Romaniello R., Demuru G., Curatolo P., Grelloni C., Masi G., et al. Omega-3/6 supplementation for mild to moderate inattentive ADHD: a randomized, double-blind, placebo-controlled efficacy study in Italian children. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2022; 272 (8): 1453–67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01428-2>
 52. Gillies D., Leach M.J., Perez Algorta G. Polyunsaturated fatty acids (PUFA) for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023; 4 (4): CD007986. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007986.pub3>
 53. Döpfner M., Dose C., Breuer D., Heintz S., Schiffhauer S., Banaschewski T. Efficacy of omega-3/omega-6 fatty acids in preschool children at risk of ADHD: a randomized placebo-controlled trial. *J Atten Disord*. 2021; 25 (8): 1096–106. DOI: <https://doi.org/10.1177/1087054719883023>
 54. Oriá R.B., Empadinhas N., Malva J.O. Editorial: interplay between nutrition, the intestinal microbiota and the immune system. *Front Immunol*. 2020; 11: 1758. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01758>
 55. Gutiérrez S., Svahn S.L., Johansson M.E. Effects of omega-3 fatty acids on immune cells. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (20): 5028. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20205028>
 56. De Cosmi V., Mazzocchi A., Turolo S., Syren M.L., Milani G.P., Agostoni C. Long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation and respiratory infections. *Ann Nutr Metab*. 2022; 10: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000522093>
 57. Miles E.A., Childs C.E., Calder P.C. Long-chain polyunsaturated fatty acids (LCPUFAs) and the developing immune system: a narrative review. *Nutrients*. 2021; 13 (1): 247. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010247>
 58. Pecora F., Persico F., Argentiero A., Neglia C., Esposito S. The role of micronutrients in support of the immune response against viral infections. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3198. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103198>
 59. Sveiven S.N., Anesko K., Morgan J., Nair M.G., Nordgren T.M. Lipid-sensing receptor FFAR4 modulates pulmonary epithelial homeostasis following immunogenic exposures independently of the FFAR4 ligand docosahexaenoic acid (DHA). *Int J Mol Sci*. 2023; 24 (8): 7072. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24087072>
 60. Price P.T., Nelson C.M., Clarke S.D. Omega-3 polyunsaturated fatty acid regulation of gene expression. *Curr Opin Lipidol*. 2000; 11 (1): 3–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/00041433-200002000-00002>
 61. Nordgren T.M., Heires A.J., Bailey K.L., Katafiasz D.M., Toews M.L., Wichman C.S., et al. Docosahexaenoic acid enhances amphiregulin-mediated bronchial epithelial cell repair processes following organic dust exposure. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2018; 314 (3): L421–31. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajplung.00273.2017>
 62. Birch E.E., Khoury J.C., Berseth C.L., Castañeda Y.S., Couch J.M., Bean J., et al. The impact of early nutrition on incidence of allergic manifestations and common respiratory illnesses in children. *J Pediatr*. 2010; 156 (6): 902–6.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.01.002>
 63. Chatchatee P., Lee W.S., Carrilho E., Kosuwon P., Simakachorn N., Yavuz Y., et al. Effects of growing-up milk supplemented with prebiotics and LCPUFAs on infections in young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014; 58 (4): 428–37. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000252>
 64. Venuta A., Spanò C., Laudizi L., Bettelli F., Beverelli A., Turchetto E. Essential fatty acids: the effects of dietary supplementation among children with recurrent respiratory infections. *J Int Med Res*. 1996; 24 (4): 325–30. DOI: <https://doi.org/10.1177/030006059602400402>
 65. Malan L., Baumgartner J., Calder P.C., Zimmermann M.B., Smuts C.M. n-3 Long-chain PUFAs reduce respiratory morbidity caused by iron supplementation in iron-deficient South African schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention. *Am J Clin Nutr*. 2015; 101 (3): 668–79. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.081208>
 66. Thomas T., Eilander A., Muthayya S., McKay S., Thankachan P., Theis W., et al. The effect of a 1-year multiple micronutrient or n-3 fatty acid fortified food intervention on morbidity in Indian school children. *Eur J Clin Nutr*. 2012; 66 (4): 452–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.178>
 67. Thienprasert A., Samuhaseneetoo S., Popplestone K., West A.L., Miles E.A., Calder P.C. Fish oil n-3 polyunsaturated fatty acids selectively affect plasma cytokines and decrease illness in Thai schoolchildren: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *J Pediatr*. 2009; 154 (3): 391–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2008.09.014>
 68. Imhoff-Kunsch B., Stein A.D., Martorell R., Parra-Cabrera S., Romieu I., Ramakrishnan U. Prenatal docosahexaenoic acid supplementation and infant morbidity: randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2011; 128 (3): 505–12. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1386>
 69. Bisgaard H., Stokholm J., Chawes B.L., Vissing N.H., Bjarnadóttir E., Schoos A.M., et al. Fish oil-derived fatty acids in pregnancy and wheeze and asthma in offspring. *N Engl J Med*. 2016; 375 (26): 2530–9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503734>
 70. Brustad N., Yang L., Chawes B.L., Stokholm J., Gürdeniz G., Bonnelykke K., et al. Fish oil and vitamin D supplementations in pregnancy protect against childhood croup. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023; 11 (1): 315–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.09.027>
 71. Costantini L., Molinari R., Farinon B., Merendino N. Impact of omega-3 fatty acids on the gut microbiota. *Int J Mol Sci*. 2017; 18 (12): 2645. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18122645>
 72. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid deficiency during pregnancy: association with congenital visual impairment in children. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2021; 21 (5): 96–104. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2022-5-96-104> (in Russian)
 73. Sheludchenko V.M. Effects of docosahexaenoic acid on visual acuity, field of vision and electric retinitis biopotential in retinitis pigment. *Vestnik oftalmologii [Bulletin of Ophthalmology]*. 2020; 136 (4): 296–9. DOI: <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042296> (in Russian)
 74. Gillespie T.C., Kim E.S., Grogan T., Tsui I., Chu A., Calkins K.L. Decreased levels of erythrocyte membrane arachidonic and docosahexaenoic acids are associated with retinopathy of prematurity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022; 63 (12): 23. DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.63.12.23>
 75. Malamas A., Chranioti A., Tsakalidis C., Dimitrakos S.A., Mataftsi A. The omega-3 and retinopathy of prematurity relationship. *Int J Ophthalmol*. 2017; 10 (2): 300–5. DOI: <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.02.19>
 76. Fu Z., Yan W., Chen C.T., Nilsson A.K., Bull E., Allen W., et al. Omega-3/omega-6 long-chain fatty acid imbalance in phase I retinopathy of prematurity. *Nutrients*. 2022; 14 (7): 1333. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu14071333>
 77. Hellström A., Nilsson A.K., Wackernagel D., Pivodic A., Vanpee M., Sjöbom U., et al. Effect of enteral lipid supplement on severe retinopathy of prematurity: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*. 2021; 175 (4): 359–67. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.5653>
 78. Smithers L.G., Gibson R.A., McPhee A., Makrides M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (4): 1049–56. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/88.4.1049>
 79. Molloy C.S., Stokes S., Makrides M., Collins C.T., Anderson P.J., Doyle L.W. Long-term effect of high-dose supplementation with DHA on visual function at school age in children born at <33 wk gestational age: results from a follow-up of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2016; 103 (1): 268–75. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.114710>
 80. Lundgren P., Jacobson L., Gränse L., Hard A.L., Sävman K., Hansen-Pupp I., et al. Visual outcome at 2.5 years of age in ω-3 and ω-6 long-chain polyunsaturated fatty acid supplemented preterm infants: a follow-up of a randomized controlled trial. *Lancet Reg Health Eur*. 2023; 32: 100696. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanpe.2023.100696>
 81. Thakur T., Mann S.K., Malhi N.K., Marwaha R. The role of omega-3 fatty acids in the treatment of depression in children and adolescents: a literature review. *Cureus*. 2023; 15 (9): e44584. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.44584>
 82. Podpeskar A., Crazzolaro R., Kropshofer G., Hetzer B., Meister B., Müller T., et al. Omega-3 fatty acids and their role in pediatric cancer. *Nutrients*. 2021; 13 (6): 1800. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13061800>
 83. Chang J.P., Tseng P.T., Zeng B.S., Chang C.H., Su H., Chou P.H., et al. Safety of supplementation of omega-3 polyunsaturated fatty acids: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Adv Nutr*. 2023; 14 (6): 1326–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.advnut.2023.08.003>
 84. Boyraz M., Pirgon Ö., Dündar B., Çekmez F., Hatipoğlu N. Long-term treatment with n-3 polyunsaturated fatty acids as a monotherapy in children with nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2015; 7 (2): 121–7. DOI: <https://doi.org/10.4274/jcrpe.1749>
 85. Sandel P., Ma L., Wang H., Pasman E.A. You are what you eat: a review on dietary interventions for treating pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *Nutrients*. 2023; 15 (15): 3350. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15153350>
 86. Sasanfar B., Toorang F., Salehi-Abarghoutei A. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid supplementation on appetite: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Syst Rev*. 2024; 13 (1): 44. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-023-02430-y>

Для корреспонденции

Трушина Элеонора Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-45
 E-mail: trushina@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0035-3629>

Трушина Э.Н.¹, Ригер Н.А.¹, Мустафина О.К.¹, Тимонин А.Н.¹, Солнцева Т.Н.¹, Зилова И.С.¹, Кобелькова И.В.^{1, 2}, Никитюк Д.Б.^{1, 3, 4}

Мультиштаммовый пробиотик в комплексе с пищевыми волокнами – эффективный фактор нутритивной поддержки иммунитета у спортсменов

Multi-strain probiotic combined with dietary fiber is an effective factor in the nutritional support of immunity in athletes

Trushina E.N.¹, Riger N.A.¹, Mustafina O.K.¹, Timonin A.N.¹, Solntseva T.N.¹, Zilova I.S.¹, Kobelkova I.V.^{1, 2}, Nikityuk D.B.^{1, 3, 4}

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

² Академия постдипломного образования, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», 125371, г. Москва, Российская Федерация

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

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 125009, г. Москва, Российская Федерация

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

² Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, 125371, Moscow, Russian Federation

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

⁴ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 125009, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (тема № FGMF-2022-0004).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Кобелькова И.В., Никитюк Д.Б.; сбор и обработка данных – Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Ригер Н.А., Солнцева Т.Н., Зилова И.С.; статистическая обработка данных – Тимонин А.Н.; написание текста – Трушина Э.Н., Ригер Н.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Солнцева Т.Н., Зилова И.С., Кобелькова И.В., Никитюк Д.Б. Мультиштаммовый пробиотик в комплексе с пищевыми волокнами – эффективный фактор нутритивной поддержки иммунитета у спортсменов // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 19–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-19-30>

Статья поступила в редакцию 24.11.2023. **Принята в печать** 01.02.2024.

Funding. The research was carried out with the help of a subsidy for the implementation of a state task (FGMF-2022-0004).

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

Contribution. Concept and design of the study – Kobelkova I.V., Nikityuk D.B.; collecting and processing the material – Trushina E.N., Mustafina O.K., Riger N.A., Solntseva T.N., Zilova I.S.; statistical data processing – Timonin A.N.; text writing – Trushina E.N., Riger N.A.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Trushina E.N., Riger N.A., Mustafina O.K., Timonin A.N., Solntseva T.N., Zilova I.S., Kobelkova I.V., Nikityuk D.B. Multi-strain probiotic combined with dietary fiber is an effective factor in the nutritional support of immunity in athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 19–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-19-30> (in Russian)

Received 24.11.2023. **Accepted** 01.02.2024.

Приоритетным направлением в профилактике и коррекции иммунных нарушений у спортсменов является применение продуктов повышенной пищевой ценности, обогащенных различными пищевыми или биологически активными веществами, а также пробиотическими микроорганизмами. Пробиотики способствуют поддержанию кишечной микробиоты, активно участвующей в усвоении веществ и энергии и повышающей иммунную резистентность организма. Устойчивые к перевариванию в тонкой кишке пищевые волокна, полностью или частично ферментируясь в толстой, выполняют роль незаменимых субстратов для роста и регуляции метаболической активности нормофлоры, улучшают перистальтику и пищеварение.

Цель исследования – оценить влияние приема мультиштаммового пробиотика в комплексе с пищевыми волокнами на иммунный статус спортсменов-баскетболистов в тренировочный период.

Материал и методы. Исследование проведено с участием 30 спортсменов-баскетболистов мужского пола в возрасте от 18 до 24 лет. Спортсмены были рандомизированно распределены на 2 группы по 15 человек. Спортсмены основной группы в течение 23 дней получали 1 раз в сутки по 1 капсуле мультиштаммового пробиотика, включающего суммарно $\geq 1,25 \times 10^{10}$ КОЕ на капсулу 10 пробиотических штаммов бифидобактерий и лактобактерий, и 40 г кукурузных отрубей (в качестве источника пищевых волокон). Спортсмены группы сравнения получали по 1 капсуле плацебо, содержащей мальтодекстрин, и панировочные сухари (40 г/сут). Субпопуляции лимфоцитов периферической крови изучали методом проточной цитофлуориметрии: Т-лимфоциты, Т-хелперы, Т-цитотоксические лимфоциты, НК-клетки, NKT-клетки, В-лимфоциты, а также лимфоциты, несущие маркеры активации и маркерный антиген апоптоза. Содержание цитокинов [FGF, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, интерферон γ (ИФН- γ), интерлейкин (ИЛ) 1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12(p70), ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17A, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, фактор некроза опухоли α , VEGF] в сыворотке крови определяли методом мультиплексного иммуноанализа.

Результаты. Подсчет абсолютного количества лимфоцитов выявил тенденцию к снижению Т-хелперов к концу периода наблюдения у спортсменов основной группы ($497,60 \pm 27,67$ против $632,67 \pm 65,20$ клетки/мкл, $p < 0,10$), а также снижение экспрессии апоптотического маркера CD95/Fas на лимфоцитах периферической крови ($41,53 \pm 5,78$ против $69,53 \pm 11,79$ клетки/мкл, $p < 0,05$). По завершении исследования в группе сравнения обнаружено достоверное увеличение уровня ИЛ-9 [(Me; min-max) = (0,33; 0,21–0,48) против (0,26; 0,09–0,38) пг/мл до начала исследования; $p < 0,05$] и тенденция к возрастанию уровней ИЛ-15, ИЛ-1 α и RANTES ($p < 0,10$). В основной группе по завершении исследования достоверно снизился уровень G-CSF [(0,53; 0,144–1,364) против (0,36; 0,027–0,945) пг/мл; $p < 0,05$]. В конце периода наблюдения у спортсменов из группы сравнения содержание в сыворотке крови цитокинов FGF, G-CSF, ИЛ-13, ИЛ-2 и RANTES превышало данные показатели у спортсменов основной группы, тогда как в начале исследования статистически значимых различий в уровнях исследуемых цитокинов у спортсменов из группы сравнения и основной группы выявлено не было.

Заключение. Результаты наблюдения спортсменов-баскетболистов, употреблявших в течение 23 дней дополнительно к основному рациону мультиштаммовый пробиотик в комплексе с кукурузными отрубями, источниками арабиноксиланов, свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса и апоптоза лимфоцитов периферической крови, что подтверждает эффективность применения пробиотиков и пищевых волокон в спортивном питании.

Ключевые слова: клеточный иммунитет; цитокины; мультиштаммовый пробиотик; пищевые волокна; спортсмены

A priority in the prevention and correction of immune disorders in athletes is the use of products with high nutrient density, fortified with various nutrients or bioactive compounds, as well as probiotic microorganisms. Probiotics help to maintain the gut microbiota, which is actively involved in the absorption of substances and energy and increases the host immune resistance. Dietary fiber, resistant to digestion in the small intestine, is fully or partially fermented in the large intestine and acts as an essential substrate for the growth and regulation of metabolic activity of normal flora, improves peristalsis and digestion.

The purpose of the study was to evaluate the impact of a multi-strain probiotic in combination with dietary fiber on the immune status of basketball athletes during the training period.

Material and methods. The study was conducted with the participation of 30 male basketball athletes aged 18 to 24 years. The athletes were randomly divided into 2 groups of 15 people. Athletes in the main group received 1 capsule of multi-strain probiotic ($\geq 1.25 \times 10^{10}$ CFU of 10 probiotic strains of bifidobacteria and lactobacilli) and 40 g of corn bran (as a source of dietary fiber) for 23 days. Athletes in the control group received 1 placebo capsule containing maltodextrin and breadcrumbs (40 g/day). Subpopulations of peripheral blood lymphocytes were studied by flow cytometry: T lymphocytes, T helper cells, T cytotoxic lymphocytes, NK cells, NKT cells, B lymphocytes, as well as lymphocytes carrying activation markers and apoptosis marker antigen. The content of cytokines in blood serum [FGF, Eotaxin, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-15, IL-17A, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α , VEGF] was determined using a multiplex immunoassay.

Results. Calculation of the absolute number of lymphocytes revealed a tendency ($0.05 < p < 0.10$) to a decrease in T helper cells by the end of the observation period in athletes of the main group (497.60 ± 27.67 vs 632.67 ± 65.20 cells/ μ L), as well as a decrease ($p < 0.05$) in the expression of the CD95/Fas apoptotic marker on peripheral blood lymphocytes of athletes of the main group compared to the beginning of the study (41.53 ± 5.78 vs 69.53 ± 11.79 cells/ μ L). At the end of the study, a significant increase in IL-9 level was found in the control group [(Me; min-max) = (0.33; 0.21–0.48) vs (0.26; 0.09–0.38) pg/ml; $p < 0.05$; in comparison with the initial indicator]; as well as the tendency ($0.05 < p < 0.10$) towards an increase in the levels of IL-15, IL-1 α and RANTES was revealed. In the main group, at the end of the study, the level of G-CSF significantly decreased [(0.36; 0.03–0.95) vs (0.53; 0.14–1.36) pg/ml, $p < 0.05$]. At the end of the observation period, blood serum levels of FGF, G-CSF, IL-13, IL-2 and RANTES in the athletes of the control group exceeded these indicators in the athletes of the main group whereas no significant differences in the studied cytokines were detected between the control and the main groups at the beginning of the study.

Conclusion. The results of observation of basketball athletes who consumed a multi-strain probiotic in combination with corn bran (sources of arabinoxylans) in addition to the main diet for 23 days indicate a decrease in the inflammatory process activity and peripheral blood lymphocyte apoptosis, which confirms the effectiveness of probiotics and dietary fiber in sports nutrition.

Keywords: cellular immunity; cytokines; multi-strain probiotic; dietary fiber; athletes

Многочисленными клиническими и экспериментальными исследованиями установлена тесная взаимосвязь между физическими нагрузками и иммунитетом. Спортивная иммунология – активно развивающаяся область научных исследований. В 1993 г. было создано Международное общество спортивной иммунологии (ISEI) (The International Society of Exercise and Immunology), которое координирует научную деятельность и практическую реализацию в этой области [1]. Установлено, что регулярные физические нагрузки умеренной интенсивности положительно влияют на функциональное состояние иммунной системы, обеспечивая снижение восприимчивости к респираторным инфекциям [2]. Тяжелые физические нагрузки и психоэмоциональный стресс, которым подвергаются высококвалифицированные спортсмены, инициируют иммуносупрессию и повышают риск развития заболеваний верхних дыхательных путей [3–5] и желудочно-кишечного тракта [6]. Интенсивная и длительная физическая нагрузка на уровне анаэробного порога без нутритивной и метаболической поддержки способствует развитию у спортсменов иммунной дисфункции: уменьшение абсолютных показателей содержания лейкоцитов, снижение значений иммунорегуляторного индекса (CD4⁺/CD8⁺), снижение показателей гуморального иммунитета [иммуноглобулинов: IgA, IgM, IgG, интерферона γ (ИФН- γ)]. Эти факторы характеризуют функциональное состояние клеточного и гуморального иммунитета, а их снижение влияет на критерии донозологического риска, свидетельствующие о предрасположенности спортсменов к развитию иммуносупрессии [7]. С другой стороны, установлено, что клеточные факторы врожденного иммунитета – нейтрофилы и макрофаги – при интенсивных физических нагрузках участвуют в реализации воспалительных реакций и окислительном стрессе [8]. Секреция провоспалительных цитокинов и экспрессия различных маркеров активации нейтрофилов, таких как лактоферрин и миелопероксидаза, увеличиваются после напряженных физических нагрузок [8]. Наряду с активацией воспалительных процессов в организме инициируются и защитные механизмы. Вместе с эндокринными факторами (адреналин и кортизол), обладающими противовоспалительным действием, индуцируется синтез противовоспалительных цитокинов, таких как антагонист рецептора ИЛ-1 (ИЛ-1ra) и ИЛ-10 [9]. Метаанализ 19 рандомизированных контролируемых исследований, в которых изучали влияние регулярных физических нагрузок на воспалительную цитокиновую реакцию, показал, что регулярная умеренная физическая активность может оказывать противовоспалительное действие за счет снижения уровней цитокинов, связанных с активацией воспаления (ИЛ-1 β и ИЛ-18) [10]. Обнаружено снижение уровня ИФН- γ , секретируемого Т-хелперами 1 типа, и повышение уровня ИЛ-4, секретируемого Т-хелперами 2 типа [11].

Иммунный ответ представляет собой активный процесс комплексного координированного взаимодействия

клеточных и гуморальных факторов. Функциональное состояние клеток зависит от адекватного субстратного обеспечения, обусловленного экзогенным поступлением и метаболизмом нутриентов в организме. Питание играет основную роль в поддержании адекватного функционирования иммунной системы спортсменов. Учитывая преимущественно метаболический характер иммунных дисфункций у спортсменов, приоритетным направлением в их профилактике является применение специализированных пищевых продуктов с повышенной пищевой ценностью и обогащенных биологически активными веществами, оказывающими иммунопротективное воздействие.

Установлено, что интенсивные физические нагрузки у профессиональных спортсменов оказывают существенное влияние на кишечную микробиоту [12]. Первостепенное значение для поддержания кишечной микробиоты имеет состав рациона, который в соответствии со спортивной специализацией во многом определяет производительность спортсменов. Однако результаты изучения фактического рациона питания спортсменов различной специализации и квалификации свидетельствуют о дисбалансе с преобладанием белковой составляющей и высоким содержанием простых углеводов при недостаточном потреблении пищевых волокон [12, 13]. Оптимизация рациона спортсменов с включением достаточного количества пищевых волокон, различных источников белка, полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3, пребиотиков, пробиотиков и синбиотиков показала эффективность в плане укрепления здоровья и работоспособности спортсменов [13]. Международное общество спортивного питания (International Society of Sports Nutrition, ISSN) на основании анализа данных об использовании пробиотических добавок с целью укрепления здоровья, работоспособности и восстановления спортсменов опубликовало выводы о доказанной эффективности использования пробиотиков для сохранения нормальной кишечной микробиоты и иммунитета [14]. Использование пробиотиков в спортивном питании также одобрено Международным олимпийским комитетом [15].

Цель исследования – оценить влияние мультиштаммового пробиотика в комплексе с пищевыми волокнами на иммунный статус спортсменов-баскетболистов в тренировочный период.

Материал и методы

Исследование проведено с участием 30 спортсменов-баскетболистов мужского пола в возрасте от 18 до 24 лет, учащихся высшего учебного заведения физической культуры и спорта (ФГБОУ ВО МГАФК) и занимающихся баскетболом по 4–6 тренировок в неделю, со стажем не менее 3 лет, спортивная квалификация – кандидаты в мастера спорта 1, 2, 3-й взрослые разряды. От всех спортсменов было получено информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследо-

вания (№ 11 от 15.12.2021) был одобрен этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Критерии исключения из исследования: развитие острого инфекционного заболевания, обострение хронических заболеваний, травма в течение 3 мес или растяжение связок в течение 1 предшествующего исследованию месяца.

Спортсмены были рандомизированно распределены на 2 группы: в 1-ю группу (группа сравнения) вошли 15 спортсменов, возраст – 20,8±2,0 года, индекс массы тела – 23,7±2,0 кг/м², во 2-ю (основную) группу включены 15 спортсменов, возраст которых составил 20,0±1,6 года, индекс массы тела – 23,9±1,5 кг/м². Спортсмены основной группы в течение 23 дней получали 1 раз в сутки по 1 капсуле (426 мг) мультиштаммового пробиотика, содержащего пробиотические штаммы 10 видов микроорганизмов ($\geq 1,25 \times 10^{10}$ КОЕ на капсулу), в том числе бифидобактерии: *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium breve*, *Bifidobacterium infantis*, *Bifidobacterium lactis*, *Bifidobacterium longum* (в сумме – 1×10^{10} КОЕ), лактобактерии: *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* (в сумме – $2,5 \times 10^9$ КОЕ), молочнокислые микроорганизмы: *Streptococcus thermophilus* ($5,0 \times 10^8$ КОЕ). Содержание пробиотических микроорганизмов в 1 капсуле продукта соответствует установленным адекватным уровням потребления (АУП) для бифидо- (5×10^8 – 5×10^{10} КОЕ/сут) и для лактобактерий (5×10^7 – 5×10^9 КОЕ/сут). В состав продукта также входит 110,6 мг фруктоолигосахаридов, но их содержание не превышает 2% от АУП¹. Вторым продуктом являлись кукурузные отруби. Пищевая ценность на порцию – 40 г/сут: белок – 3,4 г [5% от рекомендуемого уровня суточного потребления (РУСП)²], жиры – 0,4 г (<1% от РУСП)², углеводы – 19 г (5% от РУСП)², пищевые волокна – 14,6 г (49% от РУСП)², калорийность – 122 ккал.

Спортсмены группы сравнения получали по 1 капсуле плацебо, содержавшей мальтодекстрин, и панировочные сухари (40 г/сут). Пищевая ценность на порцию: белок – 4,5 г (6% от РУСП)², жиры – 0,6 г (<1% от РУСП)², углеводы – 24,7 г (7% от РУСП)², пищевые волокна – 2,3 г (8% от РУСП)²; калорийность – 127 ккал. Все спортсмены, включенные в исследование, завершили его в установленные сроки.

Изучение показателей клеточного иммунитета. Материал исследования – венозная кровь обследованных лиц, взятая утром натощак из локтевой вены. Исследование выполняли на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США) по программе Cytomics CXP Software с использованием двойных комбинаций моноклональных антител (Beckman Coulter – Immunotech SAS, Франция). При этом оценивали процентные показатели Т-клеточной популяции

[общее количество Т-лимфоцитов (CD3⁺), количество Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3⁺CD8⁺), естественных клеток-киллеров – НК-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺), естественных клеток-киллеров, обладающих свойствами Т-лимфоцитов, – НКТ-клеток (CD3⁺CD16⁺CD56⁺) и В-клеточной популяции (CD19⁺) лимфоцитов, а также относительное содержание лимфоцитов, несущих маркеры активации (CD3⁺HLA-DR⁺, CD3⁺CD25⁺), и маркерный антиген апоптоза CD45⁺CD95⁺. В качестве изотипических контролей использовали CD45/CD14 (для идентификации популяции лейкоцитов и выделения гейта лимфоцитов по малоугловому и боковому светорассеянию) и IgG1/IgG2 (для контроля неспецифического связывания лимфоцитов с антителами и выделения отрицательного по флюоресценции лимфоцитарного гейта). Иммунорегуляторный индекс выражали соотношением относительного содержания Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам. Абсолютное содержание клеток в 1 мкл крови определяли с помощью Flow-Count Fluorospheres (Beckman Coulter, США). Гемолиз эритроцитов осуществляли в автоматическом режиме на станции пробоподготовки TQ-PREP (Beckman Coulter, США).

Содержание цитокинов в сыворотке крови определяли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием стандартного набора Bio-Plex Pro Human Cytokine 27-plex Assay Bio-Plex Pro™ [фактор роста фибробластов (FGF-basic), хемотаксический белок эозинофилов (Eotaxin), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF), гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), ИФН- γ , ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-9, ИЛ-10, ИЛ-12(p70), ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-17A, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), воспалительный белок макрофагов – 1 α (MIP-1 α) и 1 β (MIP-1 β), фактор роста тромбоцитов гомодимер (PDGF-BB), хемокин, экспрессируемый и секреторируемый Т-лимфоцитами при активации (RANTES), фактор некроза опухоли α (ФНО α), фактор роста эндотелия сосудов (VEGF)] (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета программ SPSS 20.0 (IBM SPSS Statistics, США). Расчет включал определение выборочного среднего, стандартной ошибки, медианы, максимального и минимального значения, квартильного интервала, вероятности принятия нуль-гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок согласно критерию Стьюдента, Манна–Уитни и ANOVA. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

¹ «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» (Глава II, раздел 1, Приложение 5).

² ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» (Приложение 2).

Таблица 1. Показатели клеточного иммунитета спортсменов в начале и в конце периода наблюдения ($M \pm m$)Table 1. Indicators of cellular immunity of athletes at the beginning and end of the observation period ($M \pm m$)

Показатель Indicator	Группа сравнения / Control group		Основная группа / Main group	
	1-й день / day 1	23-й день / day 23	1-й день / day 1	23-й день / day 23
В-лимфоциты / B lymphocytes, % CD19 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	12,89 \pm 1,32	12,18 \pm 1,34	10,98 \pm 0,93	10,65 \pm 0,84
	166,50 \pm 20,32	140,50 \pm 16,10	137,27 \pm 14,32	110,13 \pm 9,01
Т-лимфоциты / T lymphocytes, % CD3 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	75,69 \pm 1,90	67,86 \pm 4,05	76,88 \pm 1,61	75,70 \pm 1,78
	999,86 \pm 79,29	853,79 \pm 36,26	981,33 \pm 70,25	866,60 \pm 32,47
Т-хелперы / T helper cells, % CD3 ⁺ CD4 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	44,71 \pm 1,66	40,56 \pm 2,45	45,69 \pm 2,14	42,90 \pm 1,87
	602,71 \pm 72,35	511,14 \pm 29,45	632,67 \pm 65,20	497,60 \pm 27,67 [#]
Т-цитотоксические лимфоциты / T-cytotoxic lymphocytes, % CD3 ⁺ CD8 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	27,39 \pm 1,53	26,46 \pm 1,69	28,16 \pm 1,62	28,69 \pm 1,75
	335,43 \pm 28,51	285,71 \pm 24,71	361,00 \pm 26,09	304,80 \pm 28,11
Т-активированные лимфоциты / T-activated lymphocytes, % CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	2,46 \pm 0,27	2,53 \pm 0,43	2,17 \pm 0,30	2,71 \pm 0,42
	30,79 \pm 3,30	26,71 \pm 4,34	29,60 \pm 5,09	31,00 \pm 5,92
CD4/CD8	1,73 \pm 0,16	1,61 \pm 0,14	1,75 \pm 0,16	1,62 \pm 0,16
NK-клетки / NK cells, % CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	8,77 \pm 1,45	13,46 \pm 1,96	11,12 \pm 1,20	10,38 \pm 1,07
	164,29 \pm 39,30	249,79 \pm 47,02	175,13 \pm 27,89	183,47 \pm 23,57
NKT-клетки / NKT cells, % CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	1,86 \pm 0,30	2,79 \pm 0,41	1,65 \pm 0,34	2,11 \pm 0,37
	35,64 \pm 7,06	53,00 \pm 8,71	24,33 \pm 6,80	35,67 \pm 6,41
CD25-лимфоциты / CD25-lymphocytes, % CD3 ⁺ CD25 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	4,25 \pm 0,40	4,28 \pm 0,68	2,76 \pm 0,52 ^{**}	3,10 \pm 0,73
	83,14 \pm 13,95	83,79 \pm 14,59	65,13 \pm 10,34	56,07 \pm 7,75
CD95-клетки / CD95-cells, % CD45 ⁺ CD95 ⁺ , клетки/мкл / cells/ μ L	2,77 \pm 0,26	2,78 \pm 0,37	3,30 \pm 0,41	2,71 \pm 0,33
	55,64 \pm 7,34	47,64 \pm 5,59	69,53 \pm 11,79	41,53 \pm 5,78 [*]

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): * – от показателя в 1-й день обследования; ** – от показателя спортсменов из группы сравнения в 1-й день обследования; # – различия на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$) от показателя в 1-й день обследования.

Note. Statistically significant differences ($p < 0,05$): * – from the indicator on the 1st day of the examination; ** – from the indicator of the control group on the 1st day of the examination; # – differences ($0,05 < p < 0,10$) from the indicator on the 1st day of the examination.

Результаты

Показатели клеточного иммунитета. Определение субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток и экспрессии мембранных и внутриклеточных маркеров иммуноцитов является важным диагностическим критерием, позволяющим оценить состояние иммунной системы и ее изменений при спортивных нагрузках [16]. Исследованные показатели клеточного иммунитета у спортсменов основной группы и группы сравнения в начале исследования и в конце периода наблюдения представлены в табл. 1.

Все исследованные показатели клеточного иммунитета у спортсменов основной и группы сравнения в начале и в конце исследования находились в пределах референтных значений нормы (см. табл. 1) [17]. Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов, включая активационные маркеры и иммунорегуляторный индекс, не имело статистических различий у спортсменов обеих групп как между собой, так и по периодам исследования, за исключением достоверного ($p < 0,05$) превышения относительного содержания активированных CD25-лимфоцитов у спортсменов группы сравнения по отношению к показателю в основной группе в начале исследования (см. табл. 1). Подсчет абсолютного количества лимфоцитов выявил тенденцию ($p < 0,10$) к снижению Т-хелперов к концу периода наблюдения у спортсменов основной группы, а также снижение экспрессии

апоптотического маркера CD95/Fas на лимфоцитах периферической крови спортсменов основной группы по сравнению с показателем при исходном обследовании (см. табл. 1).

Результаты исследования цитокинового профиля сыворотки крови спортсменов представлены в табл. 2, а также на рис. 1–3, на которых приведены данные по содержанию цитокинов (FGF, G-CSF, ИЛ-13, ИЛ-15, ИЛ-1ra, ИЛ-2, ИЛ-9 и RANTES), имеющие статистически значимые ($p < 0,05$) и на уровне тенденции ($0,05 < p < 0,10$) различия.

В начале исследования достоверных различий в уровнях исследуемых цитокинов между группой сравнения и основной группой спортсменов на основании проведенного статистического анализа выявлено не было (см. табл. 2). По завершении исследования в группе сравнения на фоне приема плацебо обнаружено достоверное увеличение уровня ИЛ-9 [(Me; min–max) = (0,33; 0,21–0,48) против (0,26; 0,09–0,38) пг/мл; $p < 0,05$; в сравнении с показателем до начала исследования] (см. рис. 1). Во 2-й группе при потреблении пробиотического продукта и кукурузных отрубей уровень этого интерлейкина значимо не менялся. Кроме того, в группе сравнения обнаружена тенденция ($p < 0,10$) к возрастанию уровней ИЛ-15, ИЛ-1ra и RANTES (см. рис. 1). В основной группе подобных изменений не отмечено. При этом у спортсменов основной группы по завершении исследования статистически значимо снизился

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови спортсменов в начале и в конце периода наблюдения [Me (min–max), пг/мл]

Table 2. Level of cytokines in the blood serum of athletes at the beginning and at the end of the observation period [Me (min–max), pg/ml]

Цитокин Cytokine	Контрольная группа / Control group		Основная группа / Main group	
	1-й день / day 1	23-й день / day 23	1-й день / day 1	23-й день / day 23
Eotaxin	0,21 (0,15–0,42)	0,19 (0,12–0,38)	0,22 (0,06–0,42)	0,19 (0,13–0,39)
GM-CSF	0,01 (0,00–0,03)	0,02 (0,00–0,16)	0,01 (0,00–0,48)	0,01 (0,00–0,02)
ИФН- γ / IFN- γ	0,01 (0,00–0,12)	0,02 (0,00–0,17)	0,01 (0,00–0,52)	0,03 (0,01–0,13)
ИЛ-10 / IL-10	0,02 (0,01–0,03)	0,02 (0,01–0,05)	0,02 (0,01–0,15)	0,02 (0,01–0,03)
ИЛ-12(p70) / IL-12(p70)	0,01 (0,00–0,33)	0,01 (0,00–0,62)	0,01 (0,00–1,08)	0,01 (0,00–0,31)
ИЛ-17A / IL-17A	0,01 (0,01–0,12)	0,01 (0,01–0,28)	0,01 (0,00–0,37)	0,01 (0,00–0,10)
ИЛ-1 β / IL-1 β	0,01 (0,00–0,02)	0,01 (0,00–0,01)	0,01 (0,00–0,01)	0,01 (0,00–0,01)
ИЛ-4 / IL-4	0,01 (0,00–0,01)	0,01 (0,00–0,02)	0,01 (0,00–0,06)	0,01 (0,00–0,01)
ИЛ-5 / IL-5	0,01 (0,01–0,01)	0,02 (0,01–0,16)	0,03 (0,02–0,70)	0,03 (0,02–0,09)
ИЛ-6 / IL-6	0,01 (0,00–0,01)	0,01 (0,00–0,01)	0,02 (0,00–0,03)	0,00 (0,00–0,00)
ИЛ-7 / IL-7	0,11 (0,01–0,38)	0,10 (0,05–0,14)	0,09 (0,01–0,91)	0,01 (0,03–2,01)
ИЛ-8 / IL-8	0,06 (0,01–0,11)	0,02 (0,00–0,16)	0,04 (0,00–1,07)	0,04 (0,00–0,07)
ИЛ-10 / IL-10	1,61 (0,29–3,69)	1,55 (0,93–12,40)	1,50 (0,22–5,35)	1,52 (0,30–2,67)
MCP-1	0,07 (0,04–0,13)	0,07 (0,05–0,15)	0,07 (0,03–0,20)	0,07 (0,03–0,17)
MIP-1 α	3,70 (2,09–6,62)	4,58 (0,18–7,71)	4,31 (1,84–7,18)	4,31 (1,84–9,29)
MIP-1 β	0,21 (0,13–0,49)	0,22 (0,05–0,42)	0,19 (0,04–0,42)	0,19 (0,12–0,38)
PDGF-BB	1,53 (0,02–3,54)	1,81 (0,78–6,31)	2,14 (0,02–3,72)	1,65 (0,68–4,16)
ФНО α / TNF- α	0,03 (0,00–0,09)	0,04 (0,01–0,22)	0,04 (0,00–0,28)	0,03 (0,00–0,07)
VEGF	0,04 (0,04–1,37)	0,04 (0,04–0,04)	0,04 (0,00–1,02)	0,03 (0,00–0,04)

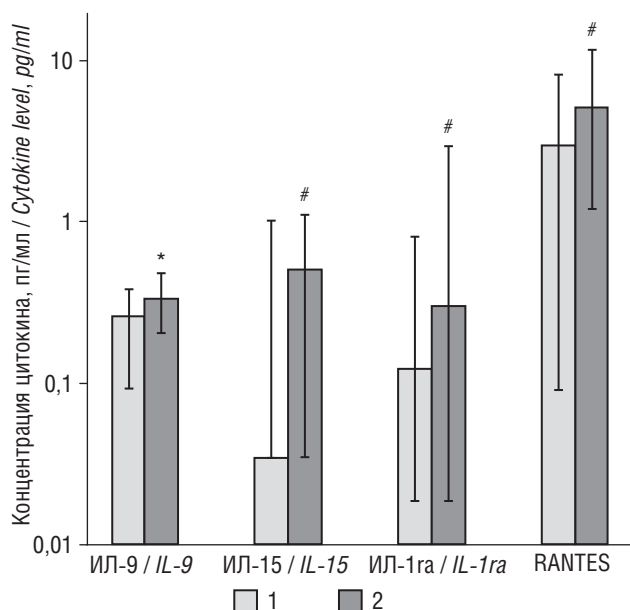


Рис. 1. Изменение уровня цитокинов в сыворотке крови спортсменов из группы сравнения (Me; min–max)

Здесь и на рис. 2: 1 – исходное обследование, 2 – повторное обследование. Статистическая значимость отличий от показателя при исходном обследовании: * – $p < 0,05$; # – $0,05 < p < 0,10$. ИЛ – интерлейкины; RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый T-лимфоцитами при активации.

Fig. 1. Changes in cytokine levels in control group (Me; min–max)

Here and in Fig. 2: 1 – blood sampling before the start of the study, 2 – at the end of the study.* – $p < 0,05$; # – $0,05 < p < 0,10$ from the indicator during the initial examination. IL – interleukins; RANTES is a chemokine expressed and secreted by T lymphocytes upon activation.

уровень в сыворотке крови G-CSF [Me; min–max] = (0,36; 0,03–0,95) против (0,53; 0,14–1,36) пг/мл; $p < 0,05$ в сравнении с показателем до начала исследования] (рис. 2). В группе сравнения этот показатель значительно не менялся.

Как было указано выше, перед началом исследования достоверных различий в уровнях исследуемых цитокинов у спортсменов основной группы и группы сравнения выявлено не было. После завершения исследования, в отличие от начального этапа, между обследованными группами были обнаружены различия в уровнях цитокинов: FGF, G-CSF, ИЛ-13, ИЛ-2 и RANTES (рис. 3). У спортсменов группы сравнения содержание в сыворотке этих цитокинов превышало данные показатели у спортсменов основной группы. Различия по уровням FGF [соответственно (0,12; 0,09–0,20) против (0,10; 0,02–0,16) пг/мл] и G-CSF [соответственно (0,50; 0,17–1,15) против (0,36; 0,03–0,94) пг/мл] были достоверные ($p < 0,05$), а увеличение уровней ИЛ-13, ИЛ-2 и RANTES наблюдалось на уровне тенденции ($p < 0,10$).

Обсуждение

Физические нагрузки вызывают разнообразные изменения компонентов иммунной системы, которые носят комплексный характер и зависят от интенсивности, продолжительности и вида спортивной деятельности. В нашем исследовании регулярные интенсивные физические нагрузки спортсменов в тренировочный период не оказали существенного влияния на количественный состав субпопуляций лимфоцитов периферической

крови. У спортсменов основной группы обнаружена тенденция ($0,05 < p < 0,1$) к снижению абсолютного содержания Т-хелперов ($CD3^+CD4^+$) к концу периода наблюдения (см. табл. 1). Это может быть следствием активного рекрутирования лимфоцитов из периферической крови в очаги воспаления, а не результатом их гибели/апоптоза, поскольку абсолютное содержание $CD95^+$ -клеток ($CD45^+CD95^+$), несущих маркерный антиген апоптоза, к концу периода наблюдения статистически значимо снизилось ($p < 0,05$). Относительное содержание активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих альфа-цепь рецептора ИЛ-2 ($CD3^+CD25^+$), в начале исследования у спортсменов основной группы было ниже ($p < 0,05$), чем в группе сравнения. Однако к концу исследования этот показатель у спортсменов обеих групп не имел значимых различий (см. табл. 1).

Результаты многочисленных исследований в области спортивной иммунологии свидетельствуют о разнонаправленных изменениях продукции цитокинов и ростовых факторов у лиц, занимающихся различными видами спорта. Кроме лейкоцитов, мышечные волокна скелетных мышц и их микроокружение обладают способностью к продукции цитокинов различных групп [18, 19]. В группе сравнения у спортсменов на фоне приема плацебо при повторном обследовании (см. рис. 1 и рис. 3) обнаружено увеличение уровней цитокинов, обладающих иммунорегуляторными, преимущественно провоспалительными функциями (ИЛ-9, ИЛ-15 и RANTES), интерлейкинов, которые по механизмам обратной связи способны ограничивать воспаление и апоптоз/некроз (ИЛ-1ra и ИЛ-9), а также цитокинов, влияющих на гемопоэз и дифференцировку мышечных и стромальных тканей (G-CSF, FGF и ИЛ-9), привлекая в очаги воспаления гранулоциты и мононуклеарные клетки. Напротив, в основной группе спортсменов значимого роста уровней цитокинов обнаружено не было и даже выявлено по окончании периода наблюдения снижение содержания в сыворотке крови G-CSF. G-CSF участвует в созревании гранулоцитов и моноцитов в костном мозге, обеспечивает их поступление в периферическое русло и регулирует миграцию клеток в очаги воспаления мышечной ткани после физических нагрузок [20]. На фоне провоспалительной активности компенсаторно возрастают уровни ИЛ-1ra. Десятикратное и даже стократное возрастание в сыворотке крови содержания цитокинов: ИФН- γ , ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-1 β , часто регистрируемое после физических нагрузок, впоследствии сопровождается гомеостатическим подъемом уровней их ингибиторов: ИЛ-1ra и растворимой формы ФНО α (sTNF- α R) и секрецией противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что способствует восстановлению исходного баланса [21]. Влияние перечисленных факторов может объяснить повышение уровней FGF, G-CSF, ИЛ-13, ИЛ-2 и RANTES в группе сравнения в конце исследования относительно показателей спортсменов, принимавших во время тренировок мультиштаммовый пробиотик в комплексе с кукурузными отрубями.

После спортивных микротравм воспаление и инфильтрация иммунными клетками мышечной ткани играют

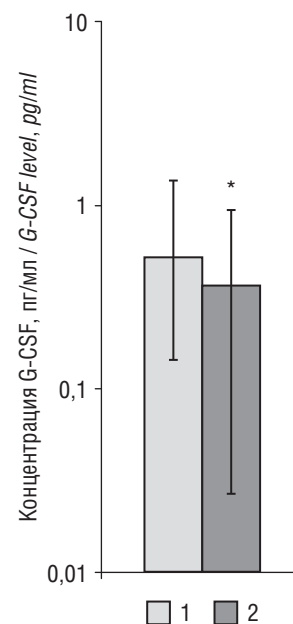


Рис. 2. Изменение уровня гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в сыворотке крови спортсменов основной группы (Me; min-max)

Fig. 2. Changes in blood serum level of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in the main group (Me; min-max)

основную роль практически на всех этапах регенерации мышц. Первый этап иммунных процессов представляет собой активацию системы комплемента, тучных клеток и нейтрофилов с миграцией в очаги повреждения. В этот период происходит переход от стадии гибели мышечных волокон к началу тканевой регенерации [22]. При мышечной травме повреждаются мембраны мышечных волокон с последующим выходом клеточного содержимого и хемотаксических факторов во внеклеточное пространство, что стимулирует инфильтрацию мышечной ткани тучными клетками, дегрануляция которых сопровождается выделением ФНО α , ИЛ-1 β и гистамина. В результате чего в очаги поражения наряду с тучными клетками мигрируют нейтрофилы, что способствует дальнейшему развитию воспаления. Нейтрофильные лейкоциты продуцируют широкий спектр цитокинов, включая хемотаксические факторы, такие как ИЛ-1 и ИЛ-8, которые вызывают инфильтрацию макрофагами и Т-лимфоцитами очагов поражения, что запускает второй этап регенерации мышц. Т-лимфоциты продуцируют различные факторы роста и цитокины, модулирующие микросреду в месте повреждения: ФНО α , ИФН- γ , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-13. Некоторые цитокины, такие как ФНО α , ИФН- γ и ИЛ-1 β , секретируются как макрофагами, так и Т-лимфоцитами, что обеспечивает превышение пороговой концентрации этих цитокинов в процессе регенерации мышц.

В соответствии с вышеизложенным, повышение уровней ИЛ-9, ИЛ-15 и RANTES в группе сравнения можно объяснить этапами восстановительных процес-

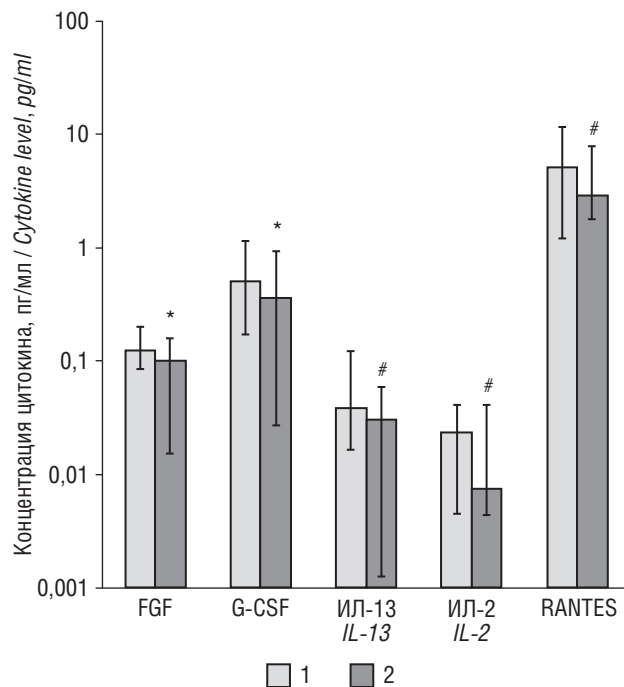


Рис. 3. Различия в уровнях цитокинов в сыворотке крови спортсменов разных групп по окончании исследования (Me; min–max): 1 – группа сравнения, 2 – основная группа

Статистическая значимость отличий от показателя группы сравнения: * – $p < 0,05$; # – $0,05 < p < 0,10$. FGF – фактор роста фибробластов; ИЛ – интерлейкины; G-CSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; RANTES – хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-лимфоцитами при активации.

Fig. 3. Differences in cytokine levels between groups at the end of the study (Me; min–max): 1 – control group, 2 – main group

* – $p < 0,05$; # – $0,05 < p < 0,10$ from the parameter of the control group. FGF – fibroblast growth factor; IL – interleukins; G-CSF – granulocyte colony-stimulating factor; RANTES is a chemokine expressed and secreted by T lymphocytes upon activation.

сов в мышечной ткани после физических нагрузок. ИЛ-9 – плейотропный цитокин, продуцируемый тучными клетками, NKT-клетками (лимфоциты, экспрессирующие как маркеры NK-клеток, так и Т-клеточные дифференцировочные антигены), Т-хелперами 2-го типа (Th2), лимфоцитами Th17, регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), врожденными лимфоидными клетками 2-го типа (ILC2) и лимфоцитами Th9 [23]. Этот цитокин стимулирует пролиферацию клеток и предотвращает апоптоз. Он функционирует через рецептор ИЛ-9 (ИЛ-9R), который активирует различные белки-трансдукторы и активаторы сигнала STAT, а именно STAT1, STAT3 и STAT5, и таким образом связывает этот цитокин с различными биологическими процессами. ИЛ-15 – провоспалительный цитокин, имеющий структурное сходство с ИЛ-2, экспрессируется различными типами клеток, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки, кератиноциты, фибробласты, миоциты и нервные

клетки [24]. Сходное влияние оказывает RANTES (хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-лимфоцитами при активации), также известный как CCL5, который является провоспалительным хемокином, рекрутирующим лейкоциты в очаг воспаления. Он является хемотаксическим для Т-лимфоцитов, эозинофилов и базофилов, а также для моноцитов, естественных клеток-киллеров (NK), дендритных клеток и тучных клеток. RANTES экспрессируется в основном Т-лимфоцитами и моноцитами, а также эпителиальными клетками, фибробластами и тромбоцитами [25]. Таким образом, ИЛ-9, ИЛ-15 и CCL5 могут принимать непосредственное участие в репаративных процессах, регулируя механизмы взаимодействия между иммунными клетками, миоцитами и окружающими тканями. В подтверждение этой гипотезы была показана прямая связь между Т-лимфоцитами и мышечными стволовыми клетками и продемонстрировано, что ИЛ-1 α , ИЛ-13, ФНО α и ИФН- γ , секретируемые Т-лимфоцитами, достаточны для стимулирования экспансии мышечных стволовых клеток как *in vivo*, так и *in vitro* [18]. Используемый пробиотический продукт в питании спортсменов основной группы оказал существенное влияние на цитокиновые механизмы регуляции восстановительных процессов в мышечной ткани. Здесь можно предполагать несколько эффектов. С одной стороны, снижается активность воспалительного процесса в мышечной ткани, с другой – ускоряются по времени восстановительные процессы. Доказательством этого является снижение уровня G-CSF в основной группе по окончании периода наблюдения и увеличение в группе сравнения содержания в сыворотке крови FGF, G-CSF, ИЛ-13, ИЛ-2 и RANTES (см. рис. 3). При этом перед началом исследования различий в цитокиновом профиле между группами не выявлено.

Третий этап миграции иммунных клеток в мышечную ткань сопряжен с переключением экспрессии цитокинов с провоспалительной направленностью на противовоспалительную. При интенсивных физических нагрузках миофибриллы синтезируют ИЛ-6, который, в свою очередь, стимулирует выработку ИЛ-1ra циркулирующими мононуклеарными лейкоцитами периферической крови. Повышенное содержание цитокинов ИЛ-1ra и ИЛ-10 инициирует дифференцировку моноцитов преимущественно в макрофаги 2-го типа (M2) [26]. В мышечной ткани на поздней стадии регенерации резко усиливается миграция и возрастает количество Treg (Т-регуляторные субпопуляции – CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺), обладающих иммуносупрессивной способностью, что сопровождается снижением количества других подтипов Т-лимфоцитов. Treg экспрессируют ИЛ-10, что стимулирует дифференцировку миобластов [27]. Стимулированные M2 увеличивают секрецию супрессирующих воспалительных цитокинов, включая ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13, которые подавляют локальный воспалительный ответ в месте повреждения, что на данном этапе поддерживает при значительных нагрузках регенерацию и восстановление работоспособности.

Иммуномодулирующее влияние пробиотиков показано в метаанализе исследований, опубликованных с 2011 по 2022 г. [28]. Установлено, что пробиотики на основе известных штаммов *Lactobacillus casei* Shirota, *Lactobacillus plantarum* 299v, *Lactobacillus casei* GG, а также ряда штаммов *B. bifidum*, *B. lactis*, *L. acidophilus*, *L. lactis*, *L. paracasei* регулируют иммунный ответ слизистых оболочек, активируют макрофаги и модулируют экспрессию генов, связанных с активностью макрофагов. Пробиотики (*L. casei* CRL 431 и *L. paracasei* CNCM I-1518), взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами энтероцитов, подавляют экспрессию ядерного фактора NF-κB и выработку провоспалительных цитокинов на слизистой кишки [29]. Кроме того, установлено, что после приема пробиотиков могут изменяться уровни противовоспалительных цитокинов и иммуноглобулинов в сыворотке крови, пролиферация иммунных и дендритных клеток и подавляться выработка провоспалительных цитокинов Т-лимфоцитами [30]. Установлено, что пробиотические бифидобактерии при пероральном поступлении способны оказывать иммуномодулирующее действие за пределами желудочно-кишечного тракта после взаимодействия с антиген-презентирующими клетками в индуктивных участках (например, в пейеровых бляшках) и перемещения с лимфоцитами на поверхность слизистых оболочек [31].

Кукурузные отруби или панировочные сухари, добавляемые, соответственно, к рациону спортсменов основной группы и группы сравнения, являются источником пищевых волокон, которые нормализуют моторику кишечника, необходимы для функционирования печени, желчного пузыря, поджелудочной железы [32, 33].

В последние годы активно изучаются некрахмальные полисахариды пентозаны (арабиноксиланы и арабиногалактаны). В полисахаридах кукурузы пентозаны преобладают – их содержание в сухих веществах эндосперма составляет 4,0–6,2%, тогда как суммарное присутствие целлюлозы, гемицеллюлозы и β-глюканов не достигает уровня выше 3,3% [34]. Арабиноксиланы являются основными полисахаридами, присутствующими в зерновых культурах. При гидролизе арабиноксиланов кишечной микрофлорой образуются арабиноксилановые олигосахариды. В эксперименте на мышах линии C57BL/6J, получавших высокожировую рацион, показано протективное действие арабиноксилана на развитие жирового гепатоза и снижение уровней провоспалительных цитокинов ФНОα и ИЛ-6 [35]. Кроме того, отмечена нормализация микробиоты кишечника с увеличением относительной численности *Bifidobacterium* и *Akkermansia* и снижением содержания *Anaerotruncus*, *Helicobacter*, *Coprococcus* и *Desulfovibrio* spp.

Важное значение для иммунной регуляции организма человека имеют различные метаболиты, которые образуются в результате анаэробной ферментации пищевых волокон кишечной микробиотой. Основными из них являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), которые включают ацетат, пропионат и бутират [36]. Предшественниками бутирата – КЦЖК, участвующей

в регуляции энергетического метаболизма, – выступают арабиноксиланы. КЦЖК выполняют свою иммунорегуляторную функцию как внеклеточные, так и внутриклеточные сигнальные молекулы [37]. Внеклеточно КЦЖК могут действовать как лиганды для рецепторов, связанных с G-белком клеточной поверхности, таких как GPR41, GPR43 и GPR119, и косвенно регулировать иммунную функцию. КЦЖК могут также связываться с GPR43 на поверхности нейтрофилов и эозинофилов, снижая воспалительный процесс в кишечнике. Внутриклеточно КЦЖК могут ингибировать деацетилазы гистонов и регулировать транскрипцию генов, например, индуцировать ацетилирование транскрипционного фактора FoxP3 и синтез клеток FoxP3+Treg толстой кишки для усиления их иммуносупрессивной функции [38]. Доказана положительная роль КЦЖК в индукции иммунной толерантности при основных типах аутоиммунных заболеваний, включая сахарный диабет 1 типа, рассеянный склероз, ревматоидный артрит и системную красную волчанку [39]. КЦЖК являются основным энергетическим источником для клеток толстой и подвздошной кишки, укрепляют барьерные функции кишечного эпителия, регулируя экспрессию соответствующих генов. Кроме того, КЦЖК являются субстратами для синтеза углеводов и липидов, что обеспечивает их участие в регуляции метаболизма и энергетического гомеостаза [40].

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать следующие выводы:

1. Регулярные интенсивные физические нагрузки спортсменов в тренировочный период не оказали существенного влияния на количественный состав субпопуляций лимфоцитов периферической крови.
2. У спортсменов основной группы обнаружена тенденция к снижению абсолютного содержания Т-хелперов (CD3⁺CD4⁺) к концу периода наблюдения, что может быть следствием активного рекрутирования лимфоцитов из периферической крови в очаги микроповреждений.
3. У спортсменов группы сравнения к концу периода наблюдения отмечается рост содержания в периферической крови провоспалительных цитокинов ИЛ-9, ИЛ-15 и хемокина RANTES с одновременным повышением уровня ИЛ-1ra, что свидетельствует о наличии воспалительных и репаративных процессов, обусловленных, очевидно, наличием микроповреждений мышечной ткани.
4. В основной группе спортсменов к концу периода наблюдения отмечено достоверное снижение уровня G-CSF, обладающего провоспалительной активностью.
5. Снижение содержания в периферической крови провоспалительных цитокинов и факторов роста к концу периода наблюдения у спортсменов основной группы

относительно группы сравнения свидетельствует о протективном влиянии приема мультиштаммового пробиотика в комплексе с пищевыми волокнами.

6. Включение мультиштаммового пробиотика и пищевых волокон в рацион спортсменов основной группы обеспечивает снижение апоптоза лимфоцитов и интенсивности воспаления за счет влияния на механизмы цитокиновой регуляции репаративных процессов в мышечной ткани.

Таким образом, результаты наблюдения спортсменов-баскетболистов, употреблявших в течение 23 дней дополнительно к основному рациону мультиштаммовый пробиотик в комплексе с кукурузными отрубями, источниками арабиноксиланов, свидетельствуют о снижении активности воспалительного процесса и апоптоза лимфоцитов периферической крови, что подтверждает эффективность применения пробиотиков и пищевых волокон в спортивном питании.

Сведения об авторах

Трушина Элеонора Николаевна (Eleonora N. Trushina) – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: trushina@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0035-3629>

Ригер Николай Александрович (Nikolay A. Riger) – доктор медицинских наук, главный специалист лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: riger@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7149-2485>

Мустафина Оксана Константиновна (Oksana K. Mustafina) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mustafina@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7231-9377>

Тимонин Андрей Николаевич (Andrey N. Timonin) – кандидат биологических наук, младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: andrey8407@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6087-6918>

Солнцева Татьяна Николаевна (Tatiana N. Solntseva) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: t_solntseva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7450-8873>

Зилова Ирина Сергеевна (Irina S. Zilova) – кандидат медицинских наук, главный специалист лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: zilova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6708-2950>

Кобелькова Ирина Витальевна (Irina V. Kobelkova) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: irinavit66@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1237-5147>

Никитюк Дмитрий Борисович (Dmitry B. Nikitjuk) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), профессор кафедры экологии и безопасности пищи Института экологии ФГАОУ ВО РУДН им. П. Лумумбы (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nikitjuk@ion.ru

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

Литература

1. Suzuki K., Castell L.M., Senchina D., Stear S., Fernandez M.L. Recent progress in applicability of exercise immunology and inflammation research to sports nutrition // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 12. P. 4299. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13124299>
2. Kurowski M., Seys S., Bonini M., Del Giacco S., Delgado L., Diamant Z. et al. Physical exercise, immune response, and susceptibility to infections—current knowledge and growing research areas // *Allergy*. 2022. Vol. 77, N 9. P. 2653–2664. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15328>
3. Simpson R.J., Campbell J.P., Gleeson M., Krüger K., Nieman D.C., Pyne D.B. et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? // *Exerc. Immunol. Rev.* 2020. Vol. 26. P. 8–22.
4. Cicchella A., Stefanelli C., Massaro M. Upper respiratory tract infections in sport and the immune system response. a review // *Biology (Basel)*. 2021. Vol. 10, N 5. P. 362. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10050362>
5. Burtcher J., Burtcher M., Millet G.P. (Indoor) isolation, stress, and physical inactivity: vicious circles accelerated by COVID-19? // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2020. Vol. 30. P. 1544–1545. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.13706>
6. Costa R.J.S., Snipe R.M.J., Kitic C.M., Gibson P.R. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome—implications for health and intestinal disease // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2017. Vol. 46. P. 246–265. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14157>

7. Malsagova K.A., Astrelina T.A., Balakin E.I., Kobzeva I.V., Ado-eva E.Y., Yurku K.A. et al. Influence of sports training in foothills on the professional athlete's immunity // *Sports (Basel)*. 2023. Vol. 11, N 2. P. 30. DOI: <https://doi.org/10.3390/sports11020030>
8. Suzuki K., Tominaga T., Ruhee R.T., Ma S. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress // *Antioxidants*. 2020. Vol. 9. P. 401. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9050401>
9. Suzuki K. Cytokine response to exercise and its modulation // *Antioxidants*. 2018. Vol. 7, N 1. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox7010017>
10. Ding Y., Xu X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis // *J. Sport Sci.* 2021. Vol. 39, N 20. P. 2338–2352. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1932279>
11. Lancaster G.I., Halson S.L., Khan Q., Drysdale P., Wallace F., Jeukendrup A.E. et al. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes // *Exerc. Immunol. Rev.* 2004. Vol. 10. P. 91–106.
12. Брагина Т.В., Шевелева С.А., Елизарова Е.В., Рыкова С.М., Тутельян В.А. Структура маркеров микробиоты кишечника в крови у спортсменов и их взаимосвязь с рационом питания // *Вопросы питания*. 2022. Т. 91, № 4. С. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-4-35-46>
13. Hughes R.L., Holscher H.D. Fueling gut microbes: a review of the interaction between diet, exercise, and the gut microbiota in athletes // *Adv. Nutr.* 2021. Vol. 12, N 6. P. 2190–2215. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab077>
14. Jäger R., Mohr A.E., Carpenter K.C., Kerksick C.M., Purpura M., Moussa A. et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete // *Br. J. Sports Med.* 2018. Vol. 52. P. 439–455. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027>
15. Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н. и др. Эффективность использования аминокислот с разветвленной цепью (ВСАА) в питании спортсменов-единоборцев // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 48–56. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10041>
16. Ярец Ю.И. Интерпретация результатов иммунограммы: практическое пособие для врачей. Гомель: ГУ «РНПЦ РМиЭЧ», 2020. 38 с. URL: https://www.rcrm.by/upload/science/posob_doctor/2020-17.pdf
17. Fu X., Xiao J., Wei Y., Li S., Liu Y., Yin J. et al. Combination of inflammation-related cytokines promotes long-term muscle stem cell expansion // *Cell Res.* 2015. Vol. 25, N 6. P. 655–673. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2015.58>
18. Fang J., Zhang S., Liu Z., Pan Y., Cao L., Hou P. et al. Skeletal muscle stem cells confer maturing macrophages anti-inflammatory properties through insulin-like growth factor-2 // *Stem Cells Transl. Med.* 2020. Vol. 9, N 7. P. 773–785. DOI: <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0447>
19. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity // *Nat. Rev. Immunol.* 2008. Vol. 8. P. 533–544. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nri2356>
20. Nagaraju K., Raben N., Merritt G., Loeffler L., Kirk K., Plotz P. A variety of cytokines and immunologically relevant surface molecules are expressed by normal human skeletal muscle cells under proinflammatory stimuli // *Clin. Exp. Immunol.* 1998. Vol. 113, N 3. P. 407–414. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00664.x>
21. Yang W., Hu P. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation // *J. Orthop. Translat.* 2018. Vol. 7, N 13. P. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.01.002>
22. Rojas-Zuleta W.G., Sanchez E. IL-9: function, sources, and detection Th9 cells // *Methods Mol. Biol.* 2017. Vol. 1585. P. 21–35. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6877-0_2
23. Steel J.C., Waldmann T.A., Morris J.C. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer // *Trends Pharmacol. Sci.* 2012. Vol. 33, N 1. P. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.09.004>
24. Zeng Z., Lan T., Wei Y., Wei X. CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments // *Genes Dis.* 2002. Vol. 9, N 1. P. 12–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.08.004>
25. Arnold L., Henry A., Poron F., Baba-Amer Y., van Rooijen N., Plonquet A. et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis // *J. Exp. Med.* 2007. Vol. 204, N 5. P. 1057–1069. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20070075>
26. Burzyn D., Kuswanto W., Kolodin D., Shadrach J.L., Cerletti M., Jang Y. et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair // *Cell.* 2013. Vol. 155, N 6. P. 1282–1295. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.054>
27. Guo Y.-T., Peng Y.-C., Yen H.-Y., Wu J.-C., Hou W.-H. Effects of probiotic supplementation on immune and inflammatory markers in athletes: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Medicina (Kaunas)*. 2022. Vol. 58, N 9. P. 1188. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58091188>
28. Plaza-Diaz J., Gomez-Llorente C., Fontana L., Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 15 632–15 649. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15632>
29. La Fata G., Weber P., Mohajeri M.H. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation // *Probiotics Antimicrob. Proteins*. 2018. Vol. 10, N 1. P. 11–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>
30. Hiramatsu Y., Hosono A., Konno T., Nakanishi Y., Muto M., Suyama A. et al. Orally administered Bifidobacterium triggers immune responses following capture by CD11c(+) cells in Peyer's patches and cecal patches // *Cytotechnology*. 2011. Vol. 63. P. 307–317. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10616-011-9349-6>
31. Tanes C., Bittinger K., Gao Y., Friedman E.S., Nessel L., Paladhi U.R. et al. Role of dietary fiber in the recovery of the human gut microbiome and its metabolome // *Cell Host Microbe*. 2021. Vol. 29, N 3. P. 394–407.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.012>
32. Prasadi N., Joye I.J. Dietary fibre from whole grains and their benefits on metabolic health // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 10. P. 3045. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103045>
33. Handbook of Hydrocolloids. 2nd ed. / eds G.O. Phillips, P.A. Williams. Woodhead Publishing, 2009. 948 p. Hardback ISBN: 978-1-84569-414-2. eBook ISBN: 9781845695873.
34. Luo S., He L., Zhang H., Li Z., Liu C., Chen T. Arabinoxylan from rice bran protects mice against high-fat diet-induced obesity and metabolic inflammation by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids // *Food Funct.* 2022. Vol. 13, N 14. P. 7707–7719. DOI: <https://doi.org/10.1039/d2fo00569g>
35. Zhang D., Jian Y.-P., Zhang Y.-N., Li Y., Gu L.-T., Sun H.-H. et al. Short-chain fatty acids in diseases // *Cell Commun. Signal.* 2023. Vol. 21, N 1. P. 212. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>
36. de Vos W.M., Tilg H., Van Hul M., Cani P.D. Gut microbiome and health: mechanistic insights // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 5. P. 1020–1032. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
37. Hu M., Alhamwe B.A., Santner-Nanan B., Miethe S., Harb H., Renz H. et al. Short-chain fatty acids augment differentiation and function of human induced regulatory T cells // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, N 10. P. 5740. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105740>
38. Kim C.H. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity // *Cell. Mol. Immunol.* 2023. Vol. 20, N 4. P. 341–350. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00987-1>
39. Yao Y., Cai X., Fei W., Ye Y., Zhao M., Zheng C. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 62, N 1. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1854675>

References

1. Suzuki K., Castell L.M., Senchina D., Stear S., Fernandez M.L. Recent progress in applicability of exercise immunology and inflammation research to sports nutrition. *Nutrients*. 2021; 13 (12): 4299. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13124299>
2. Kurowski M., Seys S., Bonini M., Del Giacco S., Delgado L., Diamant Z., et al. Physical exercise, immune response, and susceptibility to infections-current knowledge and growing research areas. *Allergy*. 2022; 77 (9): 2653–64. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15328>
3. Simpson R.J., Campbell J.P., Gleeson M., Krüger K., Nieman D.C., Pyne D.B., et al. Can exercise affect immune function to increase susceptibility to infection? *Exerc Immunol Rev.* 2020; 26: 8–22.
4. Cicchella A., Stefanelli C., Massaro M. Upper respiratory tract infections in sport and the immune system response: a review. *Biology (Basel)*. 2021; 10 (5): 362. DOI: <https://doi.org/10.3390/biology10050362>
5. Burtcher J., Burtcher M., Millet G.P. (Indoor) isolation, stress, and physical inactivity: vicious circles accelerated by COVID-19? *Scand J Med Sci Sports*. 2020; 30: 1544–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.13706>
6. Costa R.J.S., Snipe R.M.J., Kitic C.M., Gibson P.R. Systematic review: exercise-induced gastrointestinal syndrome-implications for health and intestinal disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 46: 246–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.14157>

7. Malsagova K.A., Astrelina T.A., Balakin E.I., Kobzeva I.V., Adoeva E.Y., Yurku K.A., et al. Influence of sports training in foothills on the professional athlete's immunity. *Sports (Basel)*. 2023; 11 (2): 30. DOI: <https://doi.org/10.3390/sports11020030>
8. Suzuki K., Tominaga T., Ruhee R.T., Ma S. Characterization and modulation of systemic inflammatory response to exhaustive exercise in relation to oxidative stress. *Antioxidants*. 2020; 9: 401. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9050401>
9. Suzuki K. Cytokine response to exercise and its modulation. *Antioxidants*. 2018; 7 (1): 17. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox7010017>
10. Ding Y., Xu X. Effects of regular exercise on inflammasome activation-related inflammatory cytokine levels in older adults: a systematic review and meta-analysis. *J Sport Sci*. 2021; 39 (20): 2338–52. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2021.1932279>
11. Lancaster G.I., Halson S.L., Khan Q., Drysdale P., Wallace F., Jeukendrup A.E., et al. Effects of acute exhaustive exercise and chronic exercise training on type 1 and type 2 T lymphocytes. *Exerc Immunol Rev*. 2004; 10: 91–106.
12. Bragina T.V., Sheveleva S.A., Elizarova E.V., Rykova S.M., Tutelyan V.A. The structure of intestinal microbiota markers in the blood of athletes and their relationship with diet. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2022; 91 (4): 35–46. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-4-35-46> (in Russian)
13. Hughes R.L., Holscher H.D. Fueling gut microbes: a review of the interaction between diet, exercise, and the gut microbiota in athletes. *Adv Nutr*. 2021; 12 (6): 2190–215. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmab077>
14. Jäger R., Mohr A.E., Carpenter K.C., Kerksick C.M., Purpura M., Moussa A., et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: probiotics. *J Int Soc Sports Nutr*. 2019; 16: 62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0329-0>
15. Maughan R.J., Burke L.M., Dvorak J., Larson-Meyer D.E., Peeling P., Phillips S.M., et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med*. 2018; 52: 439–55. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027>
16. Trushina E.N., Vybornov V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N., et al. The efficiency of branched chain aminoacids (BCAA) in the nutrition of combat sport athletes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (4): 48–56. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10041> (in Russian)
17. Yarets Yu.I. Interpretation of immunogram results. Practical guide for doctors. Gomel': GU «RNPTs RMiECh», 2020: 38 p. (in Russian)
18. Fu X., Xiao J., Wei Y., Li S., Liu Y., Yin J., et al. Combination of inflammation-related cytokines promotes long-term muscle stem cell expansion. *Cell Res*. 2015; 25 (6): 655–73. DOI: <https://doi.org/10.1038/cr.2015.58>
19. Fang J., Zhang S., Liu Z., Pan Y., Cao L., Hou P., et al. Skeletal muscle stem cells confer maturing macrophages anti-inflammatory properties through insulin-like growth factor-2. *Stem Cells Transl Med*. 2020; 9 (7): 773–85. DOI: <https://doi.org/10.1002/sctm.19-0447>
20. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol*. 2008; 8: 533–44. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/nri2356>
21. Nagaraju K., Raben N., Merritt G., Loeffler L., Kirk K., Plotz P. A variety of cytokines and immunologically relevant surface molecules are expressed by normal human skeletal muscle cells under proinflammatory stimuli. *Clin Exp Immunol*. 1998; 113 (3): 407–14. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00664.x>
22. Yang W., Hu P. Skeletal muscle regeneration is modulated by inflammation. *J Orthop Translat*. 2018; 7 (13): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2018.01.002>
23. Rojas-Zuleta W.G., Sanchez E. IL-9: function, sources, and detection Th9 cells // *Methods Mol. Biol*. 2017; 1585: 21–35. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-6877-0_2
24. Steel J.C., Waldmann T.A., Morris J.C. Interleukin-15 biology and its therapeutic implications in cancer. *Trends Pharmacol Sci*. 2012; 33 (1): 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.09.004>
25. Zeng Z., Lan T., Wei Y., Wei X. CCL5/CCR5 axis in human diseases and related treatments. *Genes Dis*. 2002; 9 (1): 12–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gendis.2021.08.004>
26. Arnold L., Henry A., Poron F., Baba-Amer Y., van Rooijen N., Plonquet A., et al. Inflammatory monocytes recruited after skeletal muscle injury switch into antiinflammatory macrophages to support myogenesis. *J Exp Med*. 2007; 204 (5): 1057–69. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20070075>
27. Burzyn D., Kuswanto W., Kolodin D., Shadrach J.L., Cerletti M., Jang Y., et al. A special population of regulatory T cells potentiates muscle repair. *Cell*. 2013; 155 (6): 1282–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.10.054>
28. Guo Y.-T., Peng Y.-C., Yen H.-Y., Wu J.-C., Hou W.-H. Effects of probiotic supplementation on immune and inflammatory markers in athletes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Medicina (Kaunas)*. 2022; 58 (9): 1188. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina58091188>
29. Plaza-Diaz J., Gomez-Llorente C., Fontana L., Gil A. Modulation of immunity and inflammatory gene expression in the gut, in inflammatory diseases of the gut and in the liver by probiotics. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 15 632–49. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i42.15632>
30. La Fata G., Weber P., Mohajeri M.H. Probiotics and the gut immune system: indirect regulation. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2018; 10 (1): 11–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12602-017-9322-6>
31. Hiramatsu Y., Hosono A., Konno T., Nakanishi Y., Muto M., Suyama A., et al. Orally administered Bifidobacterium triggers immune responses following capture by CD11c(+) cells in Peyer's patches and cecal patches. *Cytotechnology*. 2011; 63: 307–17. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10616-011-9349-6>
32. Tanes C., Bittinger K., Gao Y., Friedman E.S., Nessel L., Paladhi U.R., et al. Role of dietary fiber in the recovery of the human gut microbiome and its metabolome. *Cell Host Microbe*. 2021; 29 (3): 394–407.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2020.12.012>
33. Prasadi N., Joye I.J. Dietary fibre from whole grains and their benefits on metabolic health. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3045. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103045>
34. Handbook of Hydrocolloids. 2nd ed. In: G.O. Phillips, P.A. Williams (eds). Woodhead Publishing, 2009: 948 p. Hardback ISBN: 978-1-84569-414-2. eBook ISBN: 9781845695873.
35. Luo S., He L., Zhang H., Li Z., Liu C., Chen T. Arabinoxylan from rice bran protects mice against high-fat diet-induced obesity and metabolic inflammation by modulating gut microbiota and short-chain fatty acids. *Food Funct*. 2022; 13 (14): 7707–19. DOI: <https://doi.org/10.1039/d2fo00569g>
36. Zhang D., Jian Y.-P., Zhang Y.-N., Li Y., Gu L.-T., Sun H.-H., et al. Short-chain fatty acids in diseases. *Cell Commun Signal*. 2023; 21 (1): 212. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12964-023-01219-9>
37. de Vos W.M., Tilg H., Van Hul M., Cani P.D. Gut microbiome and health: mechanistic insights. *Gut*. 2022; 71 (5): 1020–32. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326789>
38. Hu M., Alhamwe B.A., Santner-Nanan B., Miethe S., Harb H., Renz H., et al. Short-chain fatty acids augment differentiation and function of human induced regulatory T cells. *Int J Mol Sci*. 2022; 23 (10): 5740. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23105740>
39. Kim C.H. Complex regulatory effects of gut microbial short-chain fatty acids on immune tolerance and autoimmunity. *Cell Mol Immunol*. 2023; 20 (4): 341–50. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41423-023-00987-1>
40. Yao Y., Cai X., Fei W., Ye Y., Zhao M., Zheng C. The role of short-chain fatty acids in immunity, inflammation and metabolism. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62 (1): 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.20.20.1854675>

Для корреспонденции

Гмошинский Иван Всеволодович – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва,

Устьинский проезд, д. 2/14

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Симоненко Е.С.¹, Симоненко С.В.¹, Гмошинский И.В.², Ригер Н.А.², Шумакова А.А.², Зорин С.Н.²

Влияние лактоферрина и ферментативных гидролизатов белков коровьего и кобыльего молока на анафилактическую чувствительность и цитокиновый профиль крыс

Influence of lactoferrin and enzymatic hydrolysates of cow's and mare's milk proteins on anaphylactic sensitivity and cytokine profile of rats

Simonenko E.S.¹, Simonenko S.V.¹, Gmshinski I.V.², Riger N.A.², Shumakova A.A.², Zorin S.N.²

¹ Научно-исследовательский институт детского питания – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 143500, г. Истра, Московская область, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, г. Москва, Российская Федерация

¹ Research Institute of Child's Nutrition – branch of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 143500, Istra, Moscow region, Russian Federation

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта Минобрнауки России, соглашение № 075-15-2022-1211.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Симоненко С.В., Гмошинский И.В.; сбор и обработка данных – Симоненко Е.С., Гмошинский И.В., Шумакова А.А., Ригер Н.А., Зорин С.Н.; статистическая обработка данных – Гмошинский И.В.; написание статьи – Гмошинский И.В., Ригер Н.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Благодарность. Авторы благодарят сотрудника ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Иванову Г.Н. за помощь в составлении экспериментальных рационов.

Для цитирования: Симоненко Е.С., Симоненко С.В., Гмошинский И.В., Ригер Н.А., Шумакова А.А., Зорин С.Н. Влияние лактоферрина и ферментативных гидролизатов белков коровьего и кобыльего молока на анафилактическую чувствительность и цитокиновый профиль крыс // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 31–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-31-40>

Статья поступила в редакцию 19.01.2024. **Принята в печать** 25.03.2024.

Funding. The study was carried out with financial support from the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, agreement No. 075-15-2022-1211.

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

Contribution. Concept and design of the study – Simonenko S.V., Gmshinski I.V.; data collection and processing – Simonenko E.S., Gmshinski I.V., Shumakova A.A., Riger N.A., Zorin S.N.; statistical data processing – Gmshinski I.V.; writing the article – Gmshinski I.V., Riger N.A.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Acknowledgment. The authors thank the employee of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety G.N. Ivanova for assistance in preparing experimental diets.

For citation: Simonenko E.S., Simonenko S.V., Gmshinski I.V., Riger N.A., Shumakova A.A., Zorin S.N. Influence of lactoferrin and enzymatic hydrolysates of cow's and mare's milk proteins on anaphylactic sensitivity and cytokine profile of rats. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 31–40. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-31-40> (in Russian)

Received 19.01.2024. **Accepted** 25.03.2024.

Разработка инновационных ингредиентов специализированных продуктов для питания детей с непереносимостью белков коровьего молока требует учета влияния белкового компонента продуктов на аллергическую чувствительность организма.

Цель работы – изучение влияния лактоферрина (ЛФ) из коровьего молозива, гидролизатов белков коровьего (ГБКМ) и кобыльего (ГБКобМ) молока на тяжесть реакции системной анафилаксии, уровни специфических антител IgG и цитокинов у крыс, парентерально сенсибилизированных овальбумином (ОВА).

Материал и методы. Эксперимент проведен на 4 группах по 26 крыс-самцов Вистар, которых внутрибрюшинно сенсибилизировали ОВА и у которых на 29-е сутки вызывали реакцию системной анафилаксии путем внутривенного введения разрешающей дозы антигена (6 мг на 1 кг массы тела). ЛФ, ГБКМ и ГБКобМ вводили в состав рациона в дозах 1,4–2,0 г на 1 кг массы тела в сутки (в среднем соответственно $1,59 \pm 0,04$; $1,53 \pm 0,05$ и $1,48 \pm 0,05$ г на 1 кг массы тела в сутки). Содержание антител класса IgG в сыворотке крови определяли непрямым иммуноферментным методом, уровни цитокинов [интерлейкин (ИЛ) 1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12(p70), ИЛ-13, гранулоцитарно-макрофагальный колонистимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон γ (ИФН- γ), фактор некроза опухоли α (ФНО α)] с помощью мультимплексного иммуноанализа.

Результаты. Введение ЛФ в состав рациона не оказывало значимого влияния на аллергическую чувствительность, концентрации антител и цитокинов в крови животных. В результате потребления крысами ГБКМ достоверные изменения тяжести активного анафилактического шока и уровня антител IgG к ОВА отсутствовали, наблюдалось значимое повышение концентрации ФНО α при снижении уровня ИЛ-1 α ($p < 0,05$). У животных, получавших ГБКобМ, достоверные изменения тяжести анафилактического шока также отсутствовали, но отмечался сниженный в 1,9 раза уровень антител IgG к ОВА ($p < 0,001$) наряду со значимым увеличением концентрации ИЛ-12(p70) ($p < 0,05$) и на уровне тенденции ИЛ-10 ($p < 0,10$).

Заключение. Потребление ЛФ сенсибилизированными крысами не оказывает существенного влияния на их анафилактическую чувствительность и цитокиновый профиль, тогда как при включении в рацион ГБКМ отмечаются признаки развития воспалительной реакции. Потребление животными ГБКобМ сопровождается формированием противовоспалительного профиля цитокинов, чему соответствует снижение гуморального иммунного ответа на модельный аллерген. Различия в воздействиях ГБКМ и ГБКобМ, имеющих сходную степень гидролиза, могут быть связаны со специфическим составом гликопептидов, образующихся при ферментализации молочного белка 2 видов дойных животных.

Ключевые слова: пищевая аллергия; гипоаллергенная смесь; гидролизат; кобылье молоко; коровье молоко; лактоферрин; системная анафилаксия; Т-лимфоциты; цитокины

The development of innovative ingredients of specialized formula for children with intolerance to cow's milk proteins requires accounting the influence of the protein component on the allergic sensitivity.

The aim of the research was to study the effect of lactoferrin (LF) from cow colostrum, cow's milk protein hydrolysate (CMPH) and mare's milk protein hydrolysate (MMPH) on the severity of the systemic anaphylaxis reaction, the levels of specific IgG antibodies and cytokines in rats parenterally sensitized with ovalbumin (OVA).

Material and methods. The experiment was carried out on 4 groups of 26 male Wistar rats, which were sensitized intraperitoneally with chicken egg OVA and a systemic anaphylaxis reaction was induced on the day 29 by intravenous administration of a challenge dose of the antigen (6 mg per kg body weight). LF, CMPH and MMPH were introduced into the diet in doses of 1.4–2 g/kg body weight per day (on an average 1.59 ± 0.04 , 1.53 ± 0.05 and 1.48 ± 0.05 g per kg body weight respectively). The content of IgG antibodies in the blood serum was determined by an indirect ELISA; the levels of cytokines IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-12(p70), IL-13, GM-CSF, IFN- γ and TNF- α were detected by multiplex immunoassay.

Results. Dietary LF did not have a significant effect on the severity of active anaphylactic shock (AAS), concentrations of antibodies and cytokines in the blood of animals. As a result of CMPH consumption, there were no significant changes in AAS severity and IgG antibodies to OVA but significant increase in TNF- α level was observed as well as a significant decrease in IL-1 α ($p < 0.05$). In animals receiving MMPH, there were also no significant changes in the severity of AAS, but a 1.9-fold decrease in the level of IgG antibodies to OVA ($p < 0.001$) was noticed along with a significant increase in IL-12(p70) ($p < 0.05$) and IL-10 ($p < 0.10$) level.

Conclusion. Consumption of LF by sensitized rats didn't significantly affect their anaphylactic sensitivity and cytokine profile, while CMPH intake induced some signs of pro-inflammatory processes. Consumption of MMPH was accompanied by the formation of an anti-inflammatory cytokine profile, which corresponds to a decrease in the intensity of the humoral immune response to the model allergen. Differences in the effects of two hydrolysates, which have similar degrees of hydrolysis, may be associated with the specific composition of glycopeptides formed during the enzymatic cleavage of milk protein produced by these two species of dairy animals.

Keywords: food allergy; hypoallergenic formula; hydrolysate; mare's milk; cow's milk; lactoferrin; systemic anaphylaxis; T-lymphocytes; cytokines

Элиминационный принцип профилактики и лечения пищевой аллергии в настоящее время наиболее широко применяется среди других подходов к терапии данного заболевания [1, 2]. Применительно к детям раннего возраста, находящимся на искусственном вскармливании, это выражается в замене в их питании нативного белка коровьего молока на его глубокие ферментативные гидролизаты, смеси аминокислот или белок молока других видов дойных животных [3].

Наибольший интерес в этом отношении представляет белок кобыльего молока, производство которого в промышленных масштабах налажено в России. Большая эволюционная дистанция между коровой и лошастью, принадлежащими к различным отрядам класса млекопитающих, создает надежду на отсутствие перекрестных реакций с белком кобыльего молока у антител IgE, вырабатываемых организмом пациентов с аллергией к белкам коровьего молока [4].

Лактоферрин (ЛФ) является важным биологически активным компонентом женского грудного молока с высокой аффинностью к ионам железа, за счет чего повышается биодоступность данного микроэлемента для ребенка [5] и одновременно тормозится развитие условно-патогенной микрофлоры вследствие связывания в просвете кишки необходимых для ее развития свободных ионов Fe^{2+} [6]. При этом содержание ЛФ в зрелом коровьем молоке и в большинстве стандартных смесей для искусственного вскармливания очень мало. Однако ЛФ может быть выделен из коровьего молозива. В клинических испытаниях показана безопасность коровьего ЛФ для здоровых детей на искусственном вскармливании [7] и наличие у этого ингредиента позитивного влияния на когнитивную функцию младенцев [8].

Однако практика использования кобыльего молока, гидролизатов на его основе и ЛФ в детском питании, в частности у пациентов с непереносимостью коровьего молока, имеет ограниченный характер. Недостаточно изучен вопрос о способности пептидов, образующихся при протеолизе ЛФ и кобыльего молока как *in vitro*, так и *in vivo*, а также остаточных количеств применяемых при гидролизе ферментных препаратов вызывать иммунологические и аллергические реакции либо же влиять на аллергенность других пищевых белков или метаболитов кишечной микрофлоры. Это указывает на необходимость проведения доклинических исследований *in vivo* указанных инновационных белковых компонентов.

При оценке собственной аллергенности пищевых белков и их влияния на аллергическую реактивность организма используется несколько биологических моделей. В первую очередь модель гастроинтестинальной аллергии у новорожденного теленка [9]. К ее преимуществам относятся физиологический характер воздействия, естественный путь поступления антигена, близость патогенетической картины наблюдаемого состояния к гастроинтестинальной аллергии у детей раннего возраста. Ограничением модели является ее высокая стоимость и трудоемкость. Альтернативой служит модель орально индуцируемой пищевой анафилаксии у морской свинки, состоящая во внутрижелудочной сенсибилизации изучаемым аллергеном белком с последующим введением его разрешающей дозы внутривенно [10]. Однако у морских свинок аллергическая реакция развивается в основном в бронхолегочной системе и отсутствуют патологические изменения в слизистой оболочке кишки, в отличие от аллергических реакций на пищу у человека [11]. Для преодоления этих проблем в настоящее время предпринимаются попытки воспроизведения аллергических реакций у генетически модифицированных мышей [12]. Интерес также представляет *in vivo* модель системной анафилаксии у крыс при внутрибрюшинной сенсибилизации и внутривенном разрешении модельным пищевым аллергеном. Основной мишенью

реакции анафилаксии при этом является тонкая кишка [13]. Данная модель широко применяется при тестировании влияния различных инновационных пищевых продуктов и ингредиентов на аллергическую реактивность организма. Модель включена в стандартный протокол оценки безопасности новых источников пищевых веществ, полученных из генетически модифицированных растительных организмов¹.

Цель работы – изучение влияния ЛФ из коровьего молозива, гидролизата белков кобыльего молока (ГБКобМ) и гидролизата сывороточных белков коровьего молока (ГБКМ), обладающего сходным с ГБКобМ пептидным профилем, на тяжесть реакции системной анафилаксии, уровни специфических антител IgG, про- и противовоспалительных цитокинов у крыс, парентально сенсибилизированных модельным пищевым аллергеном – овалбумином (ОВА).

Материал и методы

Исследуемые пищевые белковые ингредиенты

В работе использовали ЛФ из молозива коровьего молока (ООО «Победа-1», РФ) с содержанием основного вещества, по данным производителя, не менее 98% по массе белка. Подлинность продукта оценивали методом гель-проникающей хроматографии с использованием системы высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) «Стайер» (ЗАО «Аквилон», РФ) со спектрофотометрическим детектором ($\lambda=280$ нм), на колонке «Супероза 12» (1×30 см) с подвижной фазой 0,2 М NaCl и скоростью элюирования 0,4 см³/мин и с применением стандартного образца электрофоретически гомогенного коровьего ЛФ.

При выработке ГБКобМ использован концентрат цельного белка кобыльего молока, полученного из обезжиренного молока. При выработке ГБКМ использован концентрат сывороточных белков коровьего молока. Гидролиз проводили в водяной термостатируемой бане при температуре 50±1 °С с постоянным перемешиванием и поддержанием pH 7,4–7,6 раствором 1,0 М NaOH. По окончании гидролиза полученный продукт инактивировали (75 °С) в течение 15 мин, охлаждали до комнатной температуры и центрифугировали при 3500 об/мин в течение 30 мин на центрифуге Beckman J-6B (Beckman Coulter, США). Супернатант собирали и в дальнейшем подвергали ультрафильтрации в тангенциальном потоке на установке для микро- и ультрафильтрации на базе фильтродержателя АСФ-018 (ЗАО «Владисарт», РФ) через мембрану с размером пор 10 кДа (на основе полиэфирсульфона) со сбором низкомолекулярной фракции. Молекулярно-массовое распределение пептидов в гидролизатах оценивали методом гель-проникающей ВЭЖХ, как указано выше.

¹ МУ 2.3.2.2306-07 «Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения».

Дизайн эксперимента

Эксперимент проведен на 4 группах крыс-самцов линии Вистар численностью по 26 животных, с равной исходной массой тела 173 ± 2 г (здесь и далее $M \pm m$), полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Порядок ухода, содержания, эвтаназии и экспериментальных процедур соответствовал международным руководствам по надлежащей лабораторной практике и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», протокол № 4 от 21 марта 2023 г. В течение 28 дней эксперимента животные 1-й контрольной группы получали полусинтетический рацион на основе казеина, соответствующий по составу ГОСТ Р 70355–2022 «Продукция пищевая специализированная. Общие требования к проведению доклинических испытаний на лабораторных животных». В рацион животных 2-й опытной группы вводили ЛФ, 3-й группы – ГБКМ и 4-й – ГБКобМ. Вносимые количества всех указанных белковых ингредиентов составляли в 1-ю неделю кормления 2 г на 100 г сухого рациона (вместо 2 г казеина). Впоследствии, начиная со 2-й недели эксперимента, это количество было повышено до 2,6 г/100 г, а с 4-й недели до конца эксперимента – до 2,8 г (ГБКМ) и 3,0 г (ГБКобМ) с целью обеспечить поддержание потребляемой суточной дозы добавляемых продуктов на уровне 1,4–1,6 г на 1 кг массы тела животных по общему белку.

Модель системной анафилаксии у крыс была воспроизведена в соответствии со стандартизованной методикой МУ 2.3.2.2306-07. На 1-е, 3-и, 5-е сутки эксперимента крыс внутрибрюшинно сенсибилизировали модельным пищевым аллергеном – 5-кратно перекристаллизованным ОВА в дозе 100 мкг на крысу вместе с 10 мг гидроксида алюминия в качестве адьюванта. На 21-е сутки дополнительно внутрибрюшинно вводили 10 мкг ОВА в тех же условиях. На 29-е сутки внутривенно вводили разрешающую дозу ОВА в дозе 6 мг на 1 кг массы тела в 0,5 мл стерильного апириногена 0,15 М NaCl. В течение 1 сут после этого оценивали тяжесть реакции анафилаксии, выраженной в баллах (+ – легкая реакция; ++ – реакция средней тяжести, +++ – тяжелая реакция; ++++ – летальный исход). Непосредственно перед введением разрешающей дозы отбирали 1,0 мл крови из хвостовой вены для определения содержания антител к ОВА и цитокинов. Выживших в течение суток животных выводили из эксперимента путем ингаляции CO₂.

Методы иммунохимического анализа

В сыворотке крови крыс определяли концентрацию специфических антител IgG к ОВА, выполняющих у животных данной линии функцию аллергических (реагиновых) антител, методом непрямого твердофазного иммуноферментного анализа на полистироле согласно МУ 2.3.2.2306-07.

Уровень цитокинов [гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон γ (ИФН- γ), интерлейкин (ИЛ) 1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12(p70), ИЛ-13, фактор некроза опухоли α (ФНО α)] в образцах сыворотки определяли с использованием коммерческого набора Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine Th1/Th2 Panel 12-plex (Cat. #171K1002M) (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

Статистическая обработка данных

Статистическую обработку результатов исследования проводили путем расчета выборочного среднего (M) и стандартной ошибки (m) после установления соответствия распределения данных нормальному закону в соответствии с критерием Колмогорова–Смирнова. Исключение грубо выпадающих значений измеряемых величин, обусловленных погрешностями анализа, проводили в соответствии с критерием Граббса, в числе не более 1 на группу. Достоверность различий средних значений массы животных, уровней антител к ОВА и цитокинов между группами определяли с использованием непараметрического рангового U -критерия Манна–Уитни. Достоверность различия долевых показателей тяжести анафилактического шока (% летальности, % тяжелых реакций) проверяли с использованием точного теста Фишера. Сравнение распределения животных по тяжести активного анафилактического шока (ААШ), выраженной в баллах, выполняли с помощью многомерного критерия χ^2 . Во всех случаях различия признавали достоверными на уровне значимости $p \leq 0,05$. При расчетах использовали пакеты программ Excel 365 и IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США).

Результаты

Характеристика белковых ингредиентов

Как следует из данных, приведенных на рис. 1, хроматограмма ЛФ характеризуется наличием практически единственного пика, содержащего более 98% всего белкового материала образца и совпадающего по времени удержания со стандартным образцом ЛФ. Хроматограмма ГБКМ и ГБКобМ характеризовались почти полным отсутствием негидролизованного белка с молекулярными массами более 20 кДа; основная часть пептидного материала (более 70% в ГБКМ и более 90% в ГБКобМ) отвечала по времени удержания диапазону молекулярных масс менее 8,7 кД. Таким образом, исследуемые продукты могли быть характеризованы как частичные ферментативные белковые гидролизаты со сходной степенью гидролиза.

Интегральные показатели животных

В ходе сенсибилизации и кормления крыс опытными рационами гибель, заболеваемость животных в 1-й

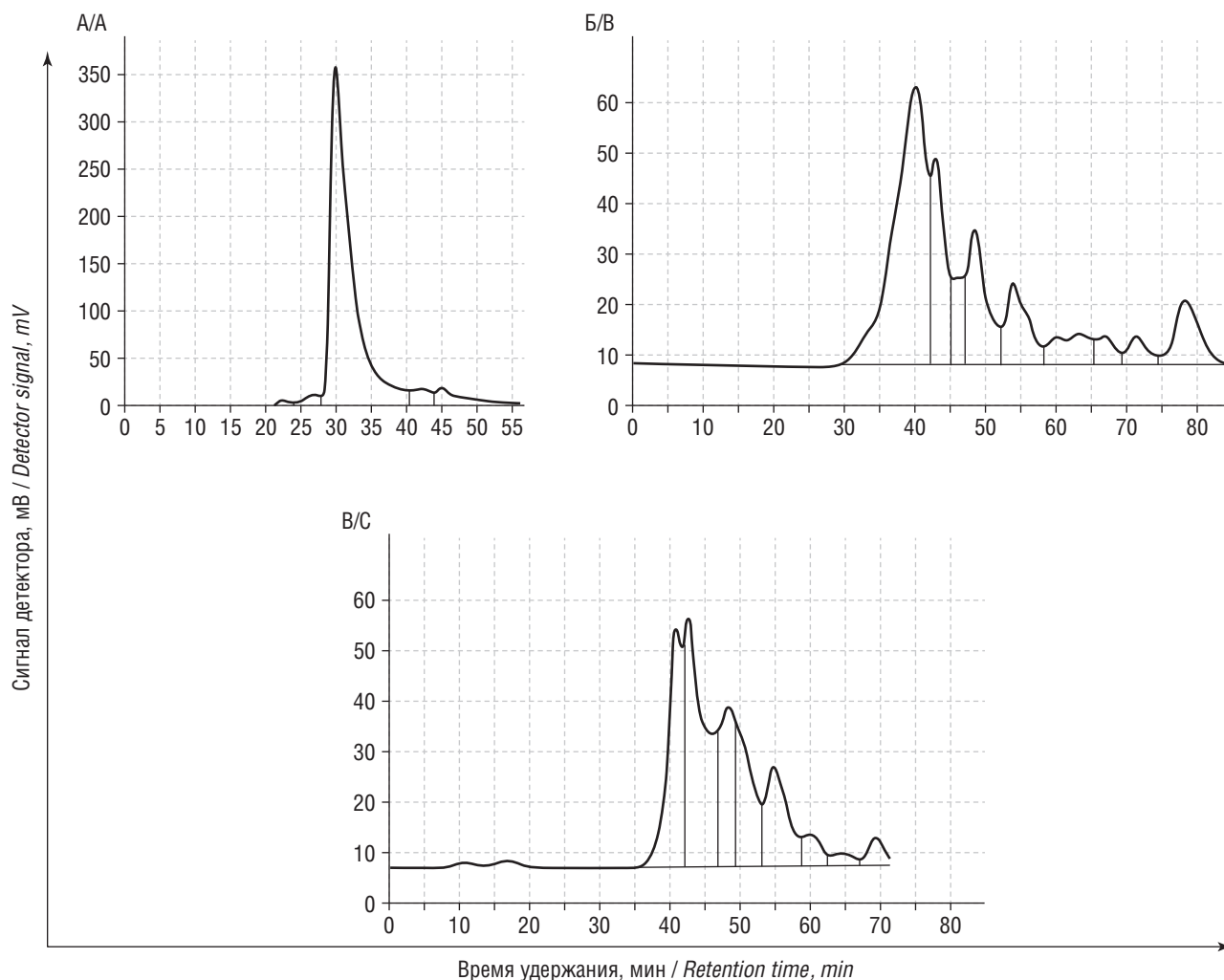


Рис. 1. Хроматограммы образцов лактоферрина из молозива коровьего молока (А); гидролизата сывороточных белков коровьего молока (Б) и гидролизата белков кобыльего молока (В)

Fig. 1. Chromatograms of lactoferrin samples from cow's milk colostrum (A); cow's milk whey protein hydrolyzate (B) and mare's milk protein hydrolyzate (C)

(контроль), 2-й (ЛФ) и 4-й (ГБКобМ) группах не отмечались. В 3-й группе (ГБКМ) погибла 1 крыса. Все остальные животные были активны, имели нормальный внешний вид и поведение. Средняя масса тела крыс всех групп на протяжении эксперимента монотонно возрастала практически в одинаковом темпе (рис. 2), за исключением кратковременного отставания в прибавке массы тела крыс 2-й группы, получавшей ЛФ, на 22-е сутки опыта.

Количество гидролизатов, потребляемое крысами в сутки в расчете на кг массы тела, в 1-ю неделю эксперимента значительно колебалось (рис. 3), что соответствовало адаптации животных к применяемым рационам. Однако в дальнейшем это количество стабилизировалось на уровне 1,4–1,6 г на 1 кг массы тела. Средняя доза ЛФ, потребленная животными за все время эксперимента, составила $1,59 \pm 0,04$ г на 1 кг массы тела в сутки, ГБКМ – $1,53 \pm 0,05$ г на 1 кг массы тела в сутки, ГБКобМ – $1,48 \pm 0,05$ г на 1 кг массы тела в сутки.

Результаты воспроизведения реакции системной анафилактики

Основные результаты воспроизведения ААШ у крыс в течение 1 сут после введения разрешающей дозы ОВА представлены в табл. 1. Как следует из полученных данных, летальность, число тяжелых реакций анафилактики (количество +++ и ++++ реакций в сумме) и анафилактический индекс (арифметическое среднее балльных оценок тяжести реакции по группе) у крыс, получавших ЛФ, ГБКМ и ГБКобМ, достоверно не отличались от показателей животных контрольной группы. Как следует из данных рис. 4А, В группе животных, получавших ЛФ, отмечалась тенденция к росту числа крыс, проявивших реакцию ААШ средней тяжести (++) за счет снижения в 2 раза животных со слабой реакцией (+). Однако распределения крыс во всех 3 опытных группах по тяжести анафилактического шока в целом отличались от контроля незначимо ($p > 0,10$, критерий χ^2).

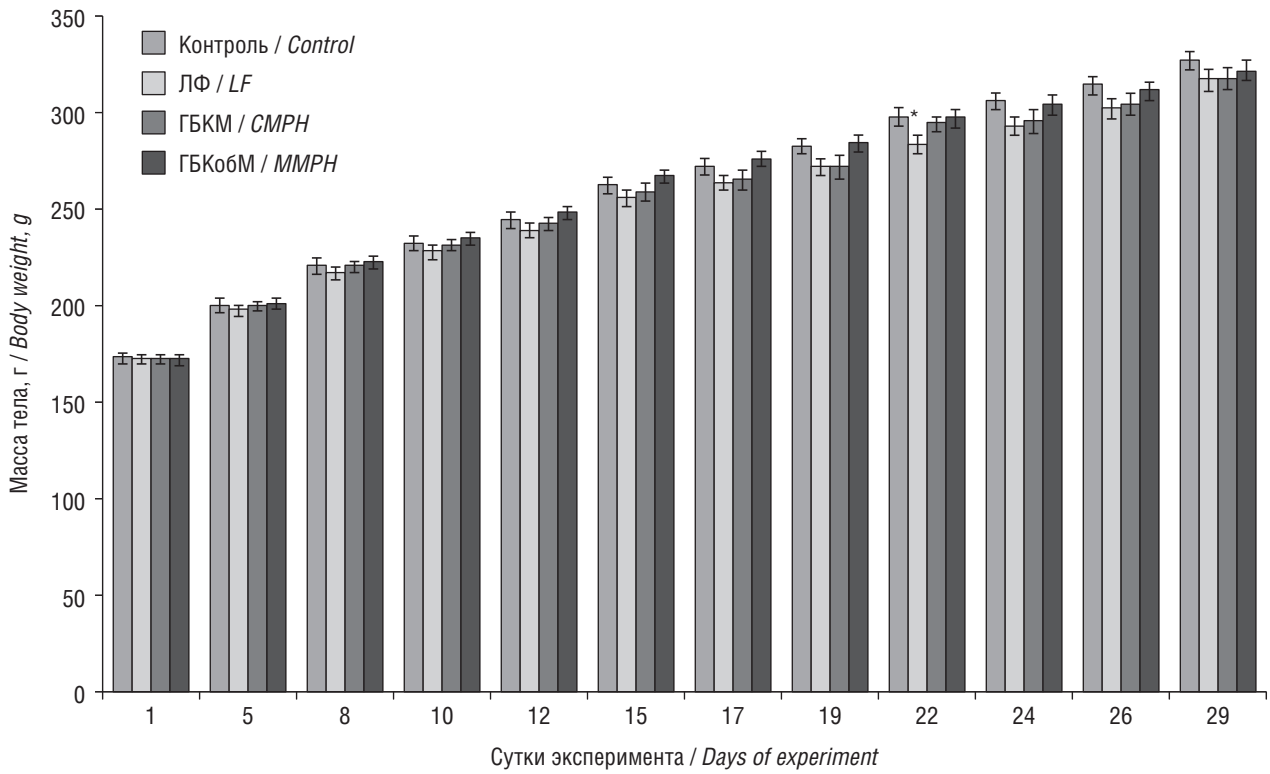


Рис. 2. Масса тела крыс 4 групп на протяжении эксперимента, $M \pm m$ ($n=26$ в группе)

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

Здесь и на рис. 3, 4: ЛФ – лактоферрин из коровьего молозива; ГБКМ – гидролизат белков коровьего молока; ГБКобМ – гидролизат белков кобыльего молока.

Fig. 2. Body weight of rats from 4 groups during the experiment, $M \pm m$ ($n=26$ per group)

* – statistically significant difference ($p < 0.05$) from the control group of animals.

Here and in Fig. 3, 4: LF – lactoferrin from cow colostrum; CMPH – cow’s milk protein hydrolysate; MMPH – mare’s milk protein hydrolysate.

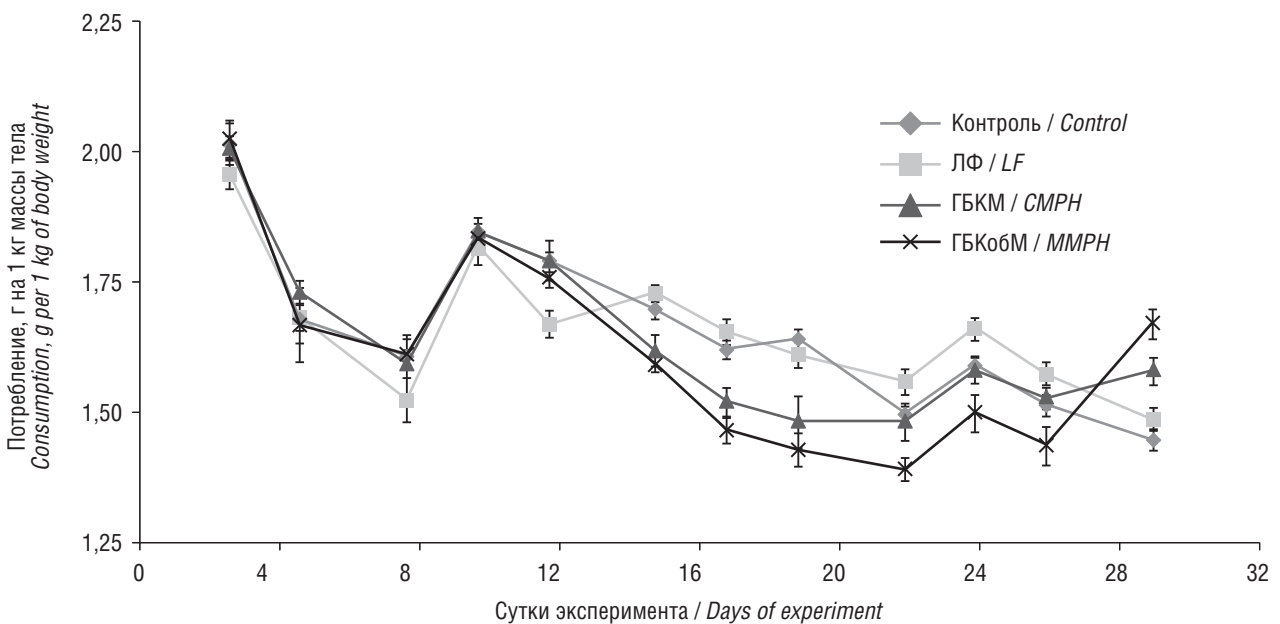


Рис. 3. Потребление крысами исследуемых белковых ингредиентов рациона на протяжении эксперимента, $M \pm m$ ($n=26$ в группе)

Fig. 3. Consumption of the dietary protein ingredients by rats during the experiment, $M \pm m$ ($n=26$ per group)

Таблица 1. Результаты воспроизведения реакции активного анафилактического шока (ААШ) у крыс (*M±m*)

Table 1. Results of inducing the reaction of active anaphylactic shock in rats (*M±m*)

Показатель / Indicator	Группа животных / Group of animals			
	1-я (контроль) 1 st (control)	2-я (ЛФ) 2 nd (LF)	3-я (ГБКМ) 3 rd (CMPH)	4-я (ГБКобМ) 4 th (MMPH)
Масса тела исходная, г / Initial body weight, g	173±3	173±3	173±2	173±2
Масса тела конечная, г / Final body weight, g	327±5	317±6	318±5	322±5
Летальность ААШ, % / Lethality of active anaphylactic reaction, %	30,8	38,5	36,0	30,8
Число тяжелых реакций анафилаксии (+++ и +++), % Number of severe anaphylactic reactions (+++ and +++), %	30,8	38,5	36,0	30,8
Анафилактический индекс / Anaphylactic index	2,27±0,25	2,58±0,24	2,36±0,28	2,27±0,26

Примечание. ЛФ – лактоферрин из коровьего молозива; ГБКМ – гидролизат белков коровьего молока; ГБКобМ – гидролизат белков кобыльего молока.

Note. LF – lactoferrin from cow colostrum; CMPH – cow's milk protein hydrolysate; MMPH – mare's milk protein hydrolysate.

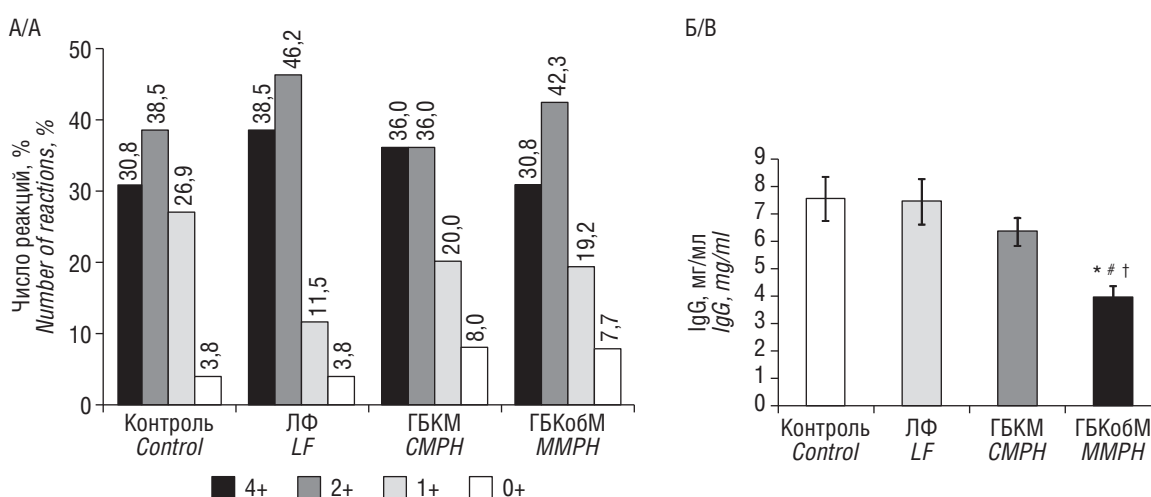


Рис. 4. Распределение крыс 4 групп по тяжести реакции активного анафилактического шока (А) и концентрация в сыворотке крови антител IgG к овальбумину (*M±m*) (Б)

Число животных – по 26 в группе. Статистически значимое отличие ($p < 0,001$), согласно U-критерию Манна–Уитни, от показателя животных: * – контрольной группы; † – группы ЛФ; # – группы ГБКМ.

Fig. 4. Distribution of rats in 4 groups according to the severity of the active anaphylactic shock (A) and the concentration of IgG antibodies to ovalbumin in the blood serum (*M±m*) (B)

The number of animals is 26 per group. Statistically significant difference ($p < 0.001$) according to the Mann–Whitney U test from the indicator of animals: * – control group; † – LF group; # – CMPH group.

Определение ответа циркулирующих антител класса IgG к ОВА у животных 4 групп показало (рис. 4Б), что в группах крыс, получавших с рационом ЛФ и ГБКМ, концентрация антител не отличалась от контроля, тогда как в группе, получавшей ГБКобМ, ответ антител к модельному пищевому аллергену был достоверно ($p \leq 0,001$) снижен в 1,9 раза по сравнению с контролем и с животными, получавшими ЛФ, а также в 1,6 раза по сравнению с крысами, потреблявшими ГБКМ.

Анализ профиля цитокинов сыворотки крови

Результаты определения уровней секретируемых Th1- и Th2-лимфоцитами цитокинов в сыворотке крови крыс четырех групп представлены в табл. 2. Как следует из этих данных, потребление сенсibilизированными

животными рациона с добавлением ЛФ значимо не повлияло на исследуемый цитокиновый профиль по сравнению с крысами контрольной группы.

Добавление в рацион сенсibilизированных крыс ГБКМ и ГБКобМ вызвало ряд изменений исследуемых показателей системы клеточного иммунитета. А именно, у крыс, которых содержали на рационе с добавкой ГБКМ, достоверно снизился уровень ИЛ-1 α (в 1,52 раза; $p < 0,05$) и возрос – ФНО α (в 1,33 раза; $p < 0,05$) по сравнению с показателем животных контрольной группы. С другой стороны, потребление крысами рациона с добавлением ГБКобМ вызвало на уровне тенденции увеличение уровня ИЛ-10 (в 1,37 раза; $p = 0,09$) и значимое повышение концентрации ИЛ-12(p70) (в 1,38 раза; $p = 0,05$) по сравнению с контролем.

Таблица 2. Концентрация цитокинов в сыворотке крови крыс 4 групп ($M \pm m$), пг/мл

Table 2. Cytokine level in blood serum of rats from 4 groups ($M \pm m$), pg/ml

Показатель Indicator	Группа животных / Group of animals			
	1-я (контроль) / 1 st (control) n=10	2-я (ЛФ) / 2 nd (LF) n=10	3-я (ГБКМ) / 3 rd (СМРН) n=10	4-я (ГБКОБМ) / 4 th (ММРН) n=9
GM-CSF	1,08±0,21	1,15±0,29	1,78±0,44	1,21±0,22
ИФН- γ / IFN- γ	8,75±1,80	12,79±1,96	9,94±1,56	10,90±1,64
ИЛ-1 α / IL-1 α	2,13±0,23	2,01±0,19	1,40±0,18*	2,17±0,27 [#]
ИЛ-1 β / IL-1 β	1,76±0,38	1,58±0,38	1,72±0,44	2,26±0,33
ИЛ-2 / IL-2	6,57±0,48	7,36±0,64	7,65±0,56	7,82±0,51
ИЛ-4 / IL-4	0,95±0,11	1,14±0,12	1,13±0,06	1,11±0,09
ИЛ-5 / IL-5	7,05±0,51	6,72±0,37	7,98±0,27 [†]	7,12±0,45
ИЛ-6 / IL-6	4,69±0,68	6,32±1,06	5,18±0,63	5,81±0,63
ИЛ-10 / IL-10	2,04±0,26	2,32±0,37	2,09±0,25	2,79±0,19 ^{#,®}
ИЛ-12(p70) / IL-12(p70)	1,52±0,24	1,74±0,17	2,00±0,27	2,10±0,15*
ИЛ-13 / IL-13	0,98±0,19	1,21±0,23	0,90±0,14	1,02±0,24
ФНО α / TNF- α	0,24±0,02	0,27±0,04	0,32±0,03*	0,28±0,05

Примечание. Статистически значимое отличие ($p < 0,05$) согласно U-критерию Манна-Уитни от показателя животных: * – контрольной группы; [†] – группы ЛФ; [#] – группы ГБКМ; [®] – отличие от контроля при $p < 0,10$.

Note. Statistically significant difference ($p < 0,05$) according to the Mann-Whitney U test from the indicator of animals: * – control group; [†] – LF group; [#] – СМРН group; [®] – difference from control at $p < 0,10$.

Кроме того, концентрация ИЛ-10 и ИЛ-1 α в сыворотке крыс, потреблявших с кормом ГБКМ, была достоверно снижена по сравнению с показателями животных, получавших ГБКОБМ (соответственно в 1,33 раза; $p < 0,05$ и в 1,55 раза, $p = 0,05$). При этом уровень ИЛ-5 был статистически значимо выше у крыс, получавших ГМКБ, по сравнению с таковым у животных, получавших ЛФ (в 1,19 раза; $p < 0,05$).

Обсуждение

Проведенные исследования показали, что у сенсibilизированных крыс, получавших рацион с добавлением ЛФ из коровьего молозива в дозе, которая в расчете на 1 кг массы тела была значительно (приблизительно 10-кратно) аггравирована в сравнении с потреблением этого белка детьми в составе смесей для искусственного вскармливания, не наблюдалось достоверного изменения аллергической реактивности (тяжести реакции системной анафилаксии на модельный пищевой антиген), достоверного изменения ответа специфических антител IgG к ОВА и уровней про- и противовоспалительных цитокинов в сравнении с крысами, получающими контрольный сбалансированный рацион. Этот результат показывает, что включение ЛФ в состав детских формул, по-видимому, не повлечет за собой утяжеления аллергических реакций на такие белки, как β -лактоглобулин, α -лактальбумин, α_s -казеин и другие наиболее значимые [14] аллергены коровьего молока. Вместе с тем вопрос о возможности развития аллергической реакции у ребенка собственно на ЛФ, входящий в состав смеси, в рамках использования данной *in vivo* модели остается открытым. Простейший способ установить наличие у ЛФ собственных аллергенных свойств – это проведение скрининга перекрестно

реагирующих антител класса IgE к этому белку у пациентов с поливалентной пищевой сенсibilизацией [15], что является предметом дальнейших исследований. Однако уместно отметить, что ЛФ не рассматривается в числе наиболее клинически значимых аллергенов коровьего молока [16], вероятно, это связано с его низким содержанием в сыворотке зрелого молока и, соответственно, смесей на его основе или с низкой резистентностью антигенных структур этого белка к термической инактивации [15]. При этом возможность включения нативного ЛФ в состав гипоаллергенных смесей на основе глубоких гидролизатов белка или аминокислотных смесей, предназначенных для детей с поливалентной пищевой аллергией, в настоящее время не рассматривается даже теоретически.

В случае включения в рацион крыс ГБКМ значимых изменений в тяжести реакции анафилаксии и ответа специфических антител IgG к ОВА также не было выявлено. Стоит отметить, что потребление этого продукта сенсibilизированными животными приводит к возрастанию у них уровня ФНО α при снижении концентрации ИЛ-1 α и существенно меньшем, по сравнению с группой ГБКОБМ, уровне ИЛ-10. Это может указывать на наличие провоспалительного эффекта веществ, входящих в состав ГБКМ (предположительно, гликопептидов), реализуемого через систему Toll-подобных рецепторов определенных субпопуляций Th2-хелперных лимфоцитов [17–19]. Тот факт, что эти изменения у животных данной группы не приводили к достоверным изменениям аллергической чувствительности к гетерологичному пищевому аллергену (ОВА), вводимому парентерально, не позволяет исключить возможности возникновения подобных проблем при длительной пероральной экспозиции различными пищевыми белками. В этой связи уместно подчеркнуть, что имеющиеся клинические рекомендации

не предусматривают возможность использования частичного ГБКМ в составе питания пациентов, страдающих тяжелой формой аллергии к белкам коровьего молока. Для этой цели рекомендуются только глубокие гидролизаты на казеиновой основе или аминокислотные смеси [20]. Однако использование данного частичного гидролизата для продуктов с пониженной аллергенностью допустимо и является перспективным направлением.

Включение ГБКобМ в рацион крыс не вызывало у них достоверного изменения тяжести реакции анафилаксии, но сопровождалось снижением ответа антител IgG к ОВА, возрастанием концентрации ИЛ-12(p70) и выраженной тенденцией к увеличению продукции ИЛ-10 при сравнении как с контролем, так и с группой, получавшей ГБКМ. Повышенная продукция ИЛ-10 в данном случае может быть результатом взаимодействия специфических гликопептидов ГБКобМ (по-видимому, отсутствующих в ГБКМ) с различными типами Toll-подобных рецепторов дендритных клеток, индуцирующего их специфическое созревание, стимулирующего пролиферацию Т-клеток и созревание Трег-клеток [17]. Увеличение активности Трег-клеток и рост уровня ИЛ-10 через сигнальные пути с регуляторным участием Toll-подобных рецепторов может подавлять секрецию цитокинов, презентацию антигенов, активацию CD4⁺-Т-клеток и, как следствие, ограничивать продукцию специфических антител.

Полученный результат указывает на наличие у ГБКобМ, в отличие от ГБКМ, имеющего близкую степень гидролиза и молекулярно-массовое распределе-

ние пептидных фрагментов, определенного потенциала десенсибилизирующего действия, обусловленного видовой особенностью состава белков молока коровы и лошади, принадлежащих к разным отрядам класса млекопитающих. Это открывает перспективы для разработки и клинических испытаний инновационных гипоаллергенных продуктов, в том числе смесей – заменителей грудного молока, с использованием ГБКобМ в качестве их белкового компонента.

Заключение

Проведенные исследования показали, что все 3 тестированных белковых ингредиента: ЛФ из коровьего молока, ГБКМ и ГБКобМ – не увеличивают анафилактическую чувствительность животных на модели системной анафилаксии и могут быть рекомендованы для использования в специализированных пищевых продуктах для детского питания с пониженной аллергенностью, в том числе смесях для искусственного вскармливания детей, не страдающих непереносимостью молока и поливалентной сенсibilизацией. При этом у ГБКобМ выявлен определенный потенциал десенсибилизирующего действия по данным его влияния на продукцию специфических антител к модельному аллергену, цитокинов ИЛ-1α, ИЛ-10, ИЛ-12(p70), что открывает перспективы его использования в гипоаллергенных продуктах, доказательство клинической эффективности которых должно быть предметом отдельного исследования.

Сведения об авторах

Симоненко Елена Сергеевна (Elena S. Simonenko) – научный сотрудник лаборатории технологий продуктов питания детей дошкольного и школьного возраста НИИ детского питания – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Истра, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: nir@niidp.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2878-8069>

Симоненко Сергей Владимирович (Sergey V. Simonenko) – доктор технических наук, директор НИИ детского питания – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Истра, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: dir@niidp.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6999-5048>

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

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Ригер Николай Александрович (Nikolay A. Riger) – доктор медицинских наук, главный специалист лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: n_rieger@icloud.com

<https://orcid.org/0000-0001-7149-2485>

Шумакова Антонина Александровна (Antonina A. Shumakova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: antonina_sh@list.ru

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

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

E-mail: zorin@ion.ru

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

Литература

1. Козлова Е.В., Боровик Т.Э., Звонкова Н.Г., Фисенко А.П., Бушуева Т.В., Скворцова В.А. и др. Нутритивный статус у детей с атопическим дерматитом, обусловленным пищевой аллергией // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2021. Т. 100, № 2. С. 119–126. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-119-126>
2. Bright D.M., Stegall H.L., Slawson D.C. Food allergies: diagnosis, treatment, and prevention // *Am. Fam. Physician*. 2023. Vol. 108, N 2. P. 159–165.
3. D'Auria E., Salvatore S., Acunzo M., Peroni D., Pendezza E., Di Profio E. et al. Hydrolysed formulas in the management of cow's milk allergy: new insights, pitfalls and tips // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 8. P. 2762. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082762>
4. Musaev A., Sadykova S., Anambayeva A., Saizhanova M., Balkanay G., Kolbaev M. Mare's milk: composition, properties, and application in medicine // *Arch. Razi Inst.* 2021. Vol. 76, N 4. P. 1125–1135. DOI: <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355834.1725>
5. Ke C., Lan Z., Hua L., Ying Z., Humina X., Jia S. et al. Iron metabolism in infants: influence of bovine lactoferrin from iron-fortified formula // *Nutrition*. 2015. Vol. 31, N 2. P. 304–309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.006>
6. Chichlowski M., Bokulich N., Harris C.L., Wampler J.L., Li F., Berseth C.L. et al. Effect of bovine milk fat globule membrane and lactoferrin in infant formula on gut microbiome and metabolome at 4 months of age // *Curr. Dev. Nutr.* 2021. Vol. 5, N 5. Article ID nzab027. DOI: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzab027>
7. Björnsjö M., Hernell O., Lönnerdal B., Berglund S.K. Immunological effects of adding bovine lactoferrin and reducing iron in infant formula: a randomized controlled trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2022. Vol. 74, N 3. P. e65–e72. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003367>
8. Colombo J., Harris C.L., Wampler J.L., Zhuang W., Shaddy D.J., Liu B.Y. et al. Improved neurodevelopmental outcomes at 5.5 years of age in children who received bovine milk fat globule membrane and lactoferrin in infant formula through 12 months: a randomized controlled trial // *J. Pediatr.* 2023. Vol. 261. Article ID 113483. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113483>
9. Lalles J.P., Dreau D., Salmon H., Touleec R. Identification of soyabean allergens and immune mechanisms of dietary sensitivities in prurumant calves // *Res. Vet. Sci.* 1996. Vol. 60, N 2. P. 111–116. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(96\)90003-x](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(96)90003-x)
10. Шатерников В.А. Роль пищевых белков в иммунологических и аллергических реакциях // *Вестник АМН СССР*. 1986. № 11. С. 34–39.
11. Aiuti F., Paganelli R. Food allergy and gastrointestinal diseases // *Ann. Allergy*. 1983. Vol. 51, N 2. Pt 2. P. 275–280.
12. Kazemi S., Danisman E., Epstein M.M. Animal models for the study of food allergies // *Curr. Protoc.* 2023. Vol. 3, N 3. P. e685. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpz1.685>
13. Мурашев А.Н., Коршунов В.А., Хохлова О.Н., Ржевский Д.И., Гмошинский И.В., Лысиков Ю.А. и др. Количественная характеристика модели системной анафилаксии у крыс линии Спрейг-Доули // *Российский физиологический журнал имени И.М. Сеченова*. 2000. Т. 86, № 2. С. 190–195.
14. Jensen S.A., Fioocchi A., Baars T., Jordakieva G., Nowak-Węgrzyn A., Pali-Schöll I. et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines update – III – cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation // *World Allergy Organ. J.* 2022. Vol. 15, N 9. Article ID 100668. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100668>
15. Kamath S.D., Bublin M., Kitamura K., Matsui T., Ito K., Lopata A.L. Cross-reactive epitopes and their role in food allergy // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2023. Vol. 151, N 5. P. 1178–1190. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.827>
16. Villa C., Costa J., Oliveira M., Mafra I. Bovine milk allergens: a comprehensive review // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2018. Vol. 17, N 1. P. 137–164. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12318>
17. Losada Méndez J., Palomares F., Gómez F., Ramírez-López P., Ramos-Soriano J., Torres M.J. et al. Immunomodulatory response of Toll-like receptor ligand-peptide conjugates in food allergy // *ACS Chem. Biol.* 2021. Vol. 16, N 11. P. 2651–2664. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00765>
18. Zhu Q., Wang J., Ma J., Sheng X., Li F. Changes in inflammatory factors in the Brown Norway rat model of food allergy // *BMC Immunol.* 2021. Vol. 22, N 1. P. 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00398-9>
19. Figueroa-Lozano S., Valk-Weeber R.L., Akkerman R., Abdulahad W., van Leeuwen S.S., Dijkhuizen L. et al. Inhibitory effects of dietary N-glycans from bovine lactoferrin on Toll-like receptor 8; comparing efficacy with chloroquine // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 790. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00790>
20. Боровик Т.Э., Макарова С.Г., Дарчия С.Н., Гамалева А.В. Роль смесей – гидролизатов белка в профилактике и диетотерапии пищевой аллергии у детей раннего возраста // *Вопросы современной педиатрии*. 2010. Т. 9, № 1. С. 150–156.

References

1. Kozlova E.V., Borovik T.E., Zvonkova N.G., Fisenko A.P., Bushueva T.V., Skvortsova V.A., et al. Nutritional status in children with atopic dermatitis caused by food allergies. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]. 2021; 100 (2): 119–26. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2021-100-2-119-126> (in Russian)
2. Bright D.M., Stegall H.L., Slawson D.C. Food allergies: diagnosis, treatment, and prevention. *Am Fam Physician*. 2023; 108 (2): 159–65.
3. D'Auria E., Salvatore S., Acunzo M., Peroni D., Pendezza E., Di Profio E., et al. Hydrolysed formulas in the management of cow's milk allergy: new insights, pitfalls and tips. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 2762. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082762>
4. Musaev A., Sadykova S., Anambayeva A., Saizhanova M., Balkanay G., Kolbaev M. Mare's milk: composition, properties, and application in medicine. *Arch Razi Inst.* 2021; 76 (4): 1125–35. DOI: <https://doi.org/10.22092/ari.2021.355834.1725>
5. Ke C., Lan Z., Hua L., Ying Z., Humina X., Jia S., et al. Iron metabolism in infants: influence of bovine lactoferrin from iron-fortified formula. *Nutrition*. 2015; 31 (2): 304–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.07.006>
6. Chichlowski M., Bokulich N., Harris C.L., Wampler J.L., Li F., Berseth C.L., et al. Effect of bovine milk fat globule membrane and lactoferrin in infant formula on gut microbiome and metabolome at 4 months of age. *Curr Dev Nutr.* 2021; 5 (5): nzab027. DOI: <https://doi.org/10.1093/cdn/nzab027>
7. Björnsjö M., Hernell O., Lönnerdal B., Berglund S.K. Immunological effects of adding bovine lactoferrin and reducing iron in infant formula: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2022; 74 (3): e65–72. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003367>
8. Colombo J., Harris C.L., Wampler J.L., Zhuang W., Shaddy D.J., Liu B.Y., et al. Improved neurodevelopmental outcomes at 5.5 years of age in children who received bovine milk fat globule membrane and lactoferrin in infant formula through 12 months: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2023; 261: 113483. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2023.113483>
9. Lalles J.P., Dreau D., Salmon H., Touleec R. Identification of soyabean allergens and immune mechanisms of dietary sensitivities in prurumant calves. *Res Vet Sci.* 1996; 60 (2): 111–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0034-5288\(96\)90003-x](https://doi.org/10.1016/S0034-5288(96)90003-x)
10. Shaternikov V.A. The role of food proteins in immunological and allergic reactions. *Vestnik AMN SSSR* [Bulletin of the USSR Academy of Medical Sciences]. 1986; (11): 34–9. (in Russian)
11. Aiuti F., Paganelli R. Food allergy and gastrointestinal diseases. *Ann Allergy*. 1983; 51 (2 pt 2): 275–80.
12. Kazemi S., Danisman E., Epstein M.M. Animal models for the study of food allergies. *Curr Protoc.* 2023; 3 (3): e685. DOI: <https://doi.org/10.1002/cpz1.685>
13. Murashev A.N., Korshunov V.A., Khokhlova O.N., Rzhnevsky D.I., Gmshinsky I.V., Lysikov Yu.A., et al. Quantitative characteristics of the systemic anaphylaxis model in Sprague-Dawley rats. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenov* [Russian Journal of Physiology named after I.M. Sechenov]. 2000; 86 (2): 190–5. (in Russian)
14. Jensen S.A., Fioocchi A., Baars T., Jordakieva G., Nowak-Węgrzyn A., Pali-Schöll I., et al. Diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines update – III – cow's milk allergens and mechanisms triggering immune activation. *World Allergy Organ J.* 2022; 15 (9): 100668. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100668>
15. Kamath S.D., Bublin M., Kitamura K., Matsui T., Ito K., Lopata A.L. Cross-reactive epitopes and their role in food allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2023; 151 (5): 1178–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.12.827>
16. Villa C., Costa J., Oliveira M., Mafra I. Bovine milk allergens: a comprehensive review. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2018; 17 (1): 137–64. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12318>
17. Losada Méndez J., Palomares F., Gómez F., Ramírez-López P., Ramos-Soriano J., Torres M.J., et al. Immunomodulatory response of Toll-like receptor ligand-peptide conjugates in food allergy. *ACS Chem Biol.* 2021; 16 (11): 2651–64. DOI: <https://doi.org/10.1021/acscchembio.1c00765>
18. Zhu Q., Wang J., Ma J., Sheng X., Li F. Changes in inflammatory factors in the Brown Norway rat model of food allergy. *BMC Immunol.* 2021; 22 (1): 8. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12865-021-00398-9>
19. Figueroa-Lozano S., Valk-Weeber R.L., Akkerman R., Abdulahad W., van Leeuwen S.S., Dijkhuizen L., et al. Inhibitory effects of dietary N-glycans from bovine lactoferrin on Toll-like receptor 8; comparing efficacy with chloroquine. *Front Immunol.* 2020; 11: 790. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00790>
20. Borovik T.E., Makarova S.G., Darchiya S.N., Gamaleyeva A.V. The role of compounds based on hydrolyzed protein in prophylaxis and diet treatment of alimentary allergy in infants. *Voprosy sovremennoy pediatrii* [Problems of Modern Pediatrics]. 2010; 9 (1): 150–6. (in Russian)

Для корреспонденции

Требух Марина Дмитриевна – младший научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва,

Устьинский проезд, д. 2/14

Телефон: (495) 698-53-97

E-mail: trebukh@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4077-1593>

Требух М.Д., Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Никитин Н.С., Гмошинский И.В.

Изучение влияния биомассы личинок черной львинки (*Hermetia illucens*) на иммунный статус крыс

Impact of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae biomass on the immune status of rats

Trebukh M.D., Tyshko N.V., Sadykova E.O., Nikitin N.S., Gmoshinski I.V.

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

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

*Совершенствование научно-исследовательских алгоритмов оценки безопасности пищевой продукции нового вида в настоящее время является одним из значимых направлений гигиены питания. В рамках изучения влияния насекомых *Hermetia illucens* на иммунный статус крыс был использован стандартный протокол аллергологических исследований, применяемых при медико-биологической оценке генно-инженерно-модифицированной пищевой продукции, дополненный показателями цитокинового профиля и патоморфологической характеристикой лимфоидной ткани иммунокомпетентных органов.*

*Цель исследования – изучение влияния на иммунный статус крыс биомассы личинок черной львинки (*Hermetia illucens*) в эксперименте на модели индуцированного анафилактического шока.*

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена при финансировании Российского научного фонда (проект № 20-16-00083-П), <https://rscf.ru/project/23-16-45007>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Тышко Н.В., Гмошинский И.В.; сбор и обработка данных – Требух М.Д., Никитин Н.С.; статистическая обработка данных – Требух М.Д.; написание текста – Требух М.Д., Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Никитин Н.С.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Благодарность. Авторы искренне благодарят сотрудников лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»: доктора медицинских наук, профессора, главного специалиста Ригера Н.А. и кандидата биологических наук, научного сотрудника Тимонина А.Н. за помощь, оказанную при выполнении исследований.

Для цитирования: Требух М.Д., Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Никитин Н.С., Гмошинский И.В. Изучение влияния биомассы личинок черной львинки (*Hermetia illucens*) на иммунный статус крыс // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 41–51. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-41-51>
Статья поступила в редакцию 13.12.2023. Принята в печать 05.03.2024.

Contribution. Concept and design of the study – Tyshko N.V., Gmoshinski I.V.; collecting and processing data – Trebukh M.D., Nikitin N.S.; statistical data processing – Trebukh M.D.; text writing – Trebukh M.D., Tyshko N.V., Sadykova E.O., Nikitin N.S.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

Funding. The research was funded by the Russian Science Foundation (Project No. 20-16-00083-P), <https://rscf.ru/project/23-16-45007>.

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

Acknowledgement. The authors would like to sincerely thank the staffs of the Laboratory of Immunology of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety: Doctor of Medicine, Professor, Chief Specialist Rieger N.A. and Candidate of Biological Sciences, Researcher Timonin A.N. for the help in carrying out the research.

For citation: Trebukh M.D., Tyshko N.V., Sadykova E.O., Nikitin N.S., Gmoshinski I.V. Impact of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae biomass on the immune status of rats. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 41–51. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-41-51> (in Russian)

Received 13.12.2023. Accepted 05.03.2024.

Материал и методы. Влияние биомассы личинок черной львинки (*Hermetia illucens*) изучено в 29-дневном эксперименте на растущих (в период 43–72 дней жизни) крысах-самцах линии Вистар, получавших с рационом биомассу *Hermetia illucens* – основная группа (n=29) и изокалорийный полусинтетический казеиновый рацион – контрольная группа (n=29). Комплексную оценку аллергенного потенциала биомассы *Hermetia illucens* в эксперименте на модели индуцированного анафилактического шока у крыс проводили с использованием расширенного пула изучаемых показателей иммунного статуса: тяжести активного анафилактического шока (летальность, число тяжелых реакций анафилаксии, анафилактический индекс); цитокинового профиля (содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также регуляторов клеточного и гуморального иммунного ответа), иммуноглобулинов класса IgG1, IgG4 до и после введения разрешающей дозы овальбумина (4 мг на 1 кг массы тела), а также патоморфологических характеристик лимфоидной ткани основных иммунокомпетентных органов (тимус, селезенка, пейеровы бляшки тонкой кишки).

Результаты. Показано достоверное снижение тяжести реакции системной анафилаксии в основной группе. Сравнительная оценка цитокинового профиля сыворотки крыс [гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, интерферон γ , интерлейкин (ИЛ) 10, ИЛ-12(p70), ИЛ-13, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α], а также уровня иммуноглобулинов класса IgG1, IgG4 до и после введения разрешающей дозы овальбумина не выявила достоверных различий у крыс контрольной и основной групп. Отмечено снижение концентрации проаллергических цитокинов в сыворотке крови крыс основной группы: ИЛ-4 – в 1,3, ИЛ-10 – в 1,1 и ИЛ-13 – 1,2 раза, не достигающее уровня статистической значимости ($p>0,05$), а у животных, перенесших легкую степень анафилактической реакции, соответственно в 1,8; 1,4 и 1,4 раза ($p>0,05$). Морфологические исследования органов иммунной системы межгрупповых различий не выявили.

Заключение. Аллергологические исследования личинок черной львинки (*Hermetia illucens*) в эксперименте на крысах, во время которого была воспроизведена модель системной анафилаксии и изучены показатели иммунного статуса: тяжесть активного анафилактического шока, цитокиновый профиль, иммуноглобулины класса IgG1, IgG4 и морфологическая структура иммунокомпетентных органов, не выявили никакого аллергенного действия изученного продукта.

Ключевые слова: пищевая продукция нового вида; биомасса личинок черной львинки (*Hermetia illucens*); аллергологические исследования; цитокиновый профиль; иммуноглобулины; морфология иммунокомпетентных органов; анафилаксия

*The improvement of the novel foods' safety assessment algorithms is currently one of the food hygiene significant areas. Within the studying of *Hermetia illucens* insects' effect, the standard in vivo allergological research integrated in the protocol of medical and biological evaluation of genetically modified food has been used. The protocol was supplemented with cytokine profile indicators and pathomorphologic characteristics of immunocompetent organs' lymphoid tissue.*

The purpose of the research was to study the effect of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae biomass on the rats' immune status in the experiment on the induced anaphylactic shock model.

Material and methods. The effect of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae biomass was studied in a 29-day experiment on growing (43–72 days of life) male Wistar rats fed with *Hermetia illucens* biomass – main group (n=29) and semi-synthetic casein diet – control group (n=29). The complex assessment of allergenic potential of *Hermetia illucens* biomass was carried out in the experiment on the induced anaphylactic shock model in Wistar rats. An expanded pool of immune status indicators was studied including active anaphylactic shock severity (lethality, number of severe anaphylaxis reactions, anaphylactic index); cytokine profile (content of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, as well as regulators of cellular and humoral immune response); IgG1 and IgG4 level before and after administration of ovalbumin permissive dose (4 mg/kg b.w.). In addition to this pathomorphologic characteristics of lymphoid tissue of the main immunocompetent organs (thymus, spleen, Payer's patches) have been obtained.

Results. The significant systemic anaphylaxis reaction decrease in the main group has been shown. Comparative assessment of the serum cytokines (GM-CSF, IFN- γ , IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, TNF- α) as well as the level of immunoglobulins of the IgG1, IgG4 class before and after administration of ovalbumin permissive dose did not reveal significant differences in rats of the control and main groups. In the main group, there was a decrease in blood serum proallergic cytokines: the level of IL-4 reduced by 1.3 fold, IL-10 – 1.1 and IL-13 – 1.2 fold ($p>0,05$), and in animals with mild anaphylactic reaction – by 1.8, 1.4 and 1.4 times, respectively ($p>0,05$). The morphologic studies of the immune system organs showed no intergroup differences.

Conclusion. Thus, allergological studies of black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae in the experiment with the use of systemic anaphylaxis rat model and determination of immune status indicators (anaphylactic shock severity, cytokine profile, IgG1 and IgG4 level, morphologic structure of immunocompetent organs) did not reveal any allergenic effect of the studied product.

Keywords: novel foods; black soldier fly (*Hermetia illucens*) larvae biomass; allergological studies; cytokine profile; immunoglobulins; morphology of immunocompetent organs; anaphylaxis

Современные мировые тренды направлены на расширение продовольственной базы за счет пищевой продукции нового вида, полученной с использованием альтернативных источников (генно-инженерно-модифицированных организмов, водорослей, микроскопических грибов, насекомых и др.). Накопленный практический и теоретический опыт в области пищевой токсикологии и аллергологии, а также смежных разделов биологии позволяет не только прогнозировать вероятные риски для здоровья, связанные с потреблением продукции нового вида, но и своевременно актуализировать

систему оценки безопасности, исключая саму возможность возникновения риска. Совершенствование научно-исследовательских и экспертных алгоритмов обеспечения пищевой безопасности, в том числе в части идентификации потенциальных вредных факторов, поступающих с пищей, вносит существенный вклад в решение задач Приоритетного направления развития науки, технологий и техники в Российской Федерации (Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации, утвержденная Указом Президента РФ от 28.02.2024 № 145).

Обеспечение качества и безопасности пищевых продуктов нового вида в России регулируется на государственном уровне, действующая система мер предусматривает глубоко эшелонированную защиту здоровья потребителей нынешнего и будущих поколений и включает надежную систему оценки безопасности, эффективную систему контроля за оборотом, мониторинг воздействия на человека и окружающую среду, предоставление достоверной информации потребителям (Закон РФ «О защите прав потребителей» от 07.02.1992 № 2300-1; Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 № 52-ФЗ; Федеральный закон «О качестве и безопасности пищевых продуктов» от 02.01.2000 № 29-ФЗ; Федеральный закон «О техническом регулировании» от 27.12.2002 № 184-ФЗ; Указ Президента РФ от 21.01.2020 № 20 «Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации»; ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»; ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»).

Оценка безопасности нового продукта выполняется в рамках процедуры его государственной регистрации, важным этапом которой является изучение аллергенного потенциала такого продукта. Международный опыт в области аллергологических исследований пищевой продукции нового вида, обобщенный в руководствах Европейского агентства по безопасности пищи, Организации экономического сотрудничества, Комиссии Кодекс Алиментариус, Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций и Всемирной организации здравоохранения [1–5], предлагает целый ряд подходов к изучению аллергенности, в числе которых сравнение нативных белков продукта с известными аллергенами (с использованием баз данных, содержащих информацию о трехмерной структуре и функции известных аллергенов и родственных им белков); определение потенциальной аллергенности в иммунохимических исследованиях *in vitro* с использованием IgE, выделенных из сыворотки крови сенсibilизированных пациентов или модельных животных; определение устойчивости к воздействию протеолитических ферментов (пепсина, панкреатина), температуры, кислотности [6]; протеомные, метаболомные, транскриптомные методы [7].

Российский подход к экспериментальной оценке потенциальной аллергенности до недавнего времени предполагал выполнение 2 блоков исследований *in vivo* на лабораторных животных, получающих с рационом изучаемый продукт в аггравированном количестве: оценку иммуномодулирующих и сенсibilизирующих свойств нового продукта проводили на мышах линий СВА и С57Bl/6, аллергенного потенциала – на модели системной анафилактики с изучением тяжести активного анафилактического шока и интенсивности гуморального иммунного ответа у крыс линии Вистар [7–9].

Дальнейшее развитие отечественных подходов направлено на совершенствование существующих и поиск новых моделей, позволяющих повысить прогно-

стическую значимость исследований. Появление современных направлений и методов оценки иммунного статуса обусловило возможность комплексной оценки аллергенного потенциала пищевой продукции нового вида путем расширения перечня анализируемых показателей, в частности за счет цитокинового профиля (провоспалительные и противовоспалительные цитокины, регуляторы клеточного и гуморального иммунного ответа), иммуноглобулинов класса IgG1, IgG4, а также патоморфологических исследований лимфоидной ткани основных иммунокомпетентных органов (рис. 1). Разработанные подходы были успешно апробированы в серии экспериментов по оценке безопасности потенциально аллергенных объектов (всего изучено более 1000 единиц информации) [10, 11].

Цель работы – изучение влияния на иммунный статус крыс биомассы личинок черной львинки (*Hermetia illucens*) в эксперименте на модели индуцированного анафилактического шока.

Материал и методы

Материалом для исследований была сухая измельченная биомасса личинок черной львинки (*Hermetia illucens*). Комплексную оценку аллергенного потенциала биомассы *Hermetia illucens* в эксперименте на модели индуцированного анафилактического шока у крыс линии Вистар осуществляли с использованием расширенного пула изучаемых показателей иммунного статуса: тяжести активного анафилактического шока (летальность, число тяжелых реакций анафилаксии, анафилактический индекс), цитокинового профиля (содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также регуляторов клеточного и гуморального иммунного ответа), иммуноглобулинов класса IgG1, IgG4 до и после введения разрешающей дозы овальбумина (ОВА), а также патоморфологических характеристик лимфоидной ткани основных иммунокомпетентных органов (тимус, селезенка, пейеровы бляшки тонкой кишки).

29-дневный эксперимент проведен на растущих (в период 43–72 дней жизни) крысах-самцах линии Вистар поколения F3, являющихся потомками 2 поколений животных, получавших с рационом биомассу *Hermetia illucens* на протяжении всего периода онтогенетического развития – основная группа ($n=29$) и полусинтетический казеиновый рацион (ПКР) в течение всего периода исследований – контрольная группа ($n=29$) [12]. Измельченную биомассу личинок *Hermetia illucens* включали в рацион крыс основной группы с учетом содержания белков, жиров и углеводов во вводимом продукте при соблюдении принципа изокалорийности и идентичности химического состава [12].

Масса тела животных контрольной группы в начале эксперимента составляла 164 ± 4 г, основной – 165 ± 2 г. Крысы содержались в пластиковых клетках с древесной подстилкой (по 2 особи в клетке), в отопляемом (при температуре от 20 до 24 °С) и вентилируемом помещении

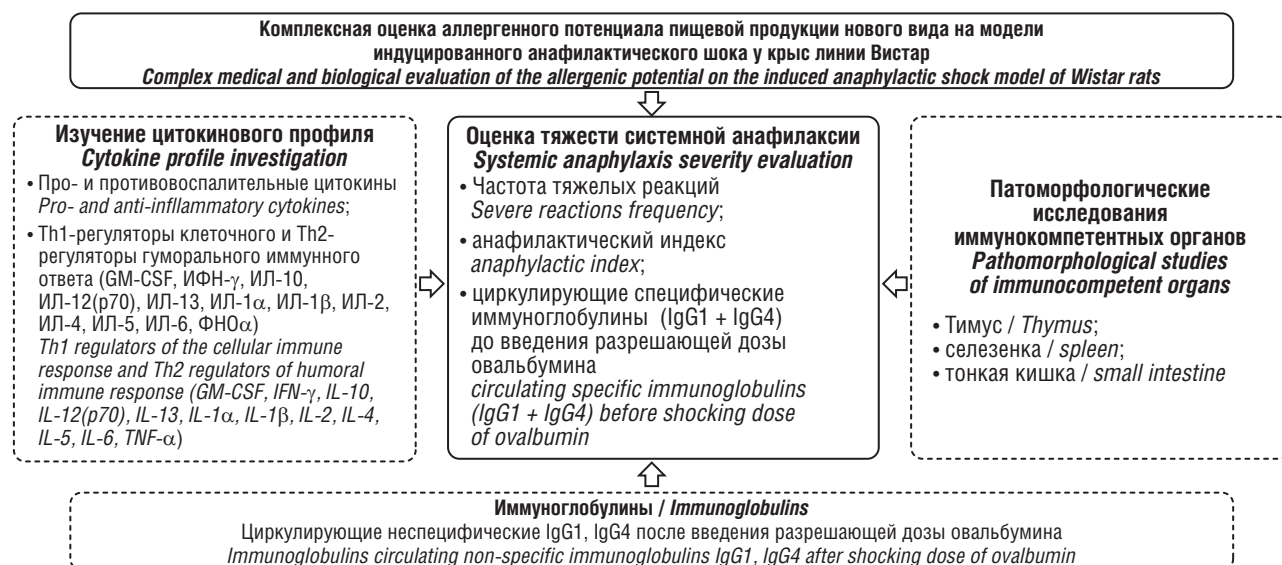


Рис. 1. Расширенный перечень показателей, изучаемых в рамках комплексной оценки аллергенного потенциала пищевой продукции нового вида на модели индуцированного анафилактического шока у крыс линии Вистар (изменения, внесенные в стандартный протокол исследований, выделены пунктиром)

Fig. 1. Expanded list of parameters investigated within the framework of complex evaluation of allergenic potential of novel food on the induced anaphylactic shock model of Wistar rats (changing of the standard research protocol are highlighted with dashed lines)

с естественным освещением, доступ к корму и воде – *ad libitum*. На протяжении эксперимента вели ежедневные наблюдения за внешним видом, поведением, поедаемостью корма и общим состоянием животных, массу тела крыс измеряли еженедельно. Работу с животными проводили в соответствии с Правилами по уходу и использованию лабораторных животных (<https://grants.nih.gov/grants/olaw/guide-for-the-care-and-use-of-laboratory-animals.pdf>), ГОСТ 33215-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» и ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

Модель системной анафилаксии воспроизводили согласно [13] с незначительными модификациями.

Сенсибилизацию животных ОВА проводили на 1, 3 и 5-й дни эксперимента (рис. 2): крысам обеих групп внутрибрюшинно вводили по 100 мкг ОВА куриного яйца (5-кратно перекристаллизованный препарат), адсорбированного на 10 мг гидроксида алюминия. На 22-й день эксперимента дополнительно вводили еще 10 мкг ОВА в тех же условиях для индукции вторичного иммунного ответа. На 29-й день крыс взвешивали, отбирали 0,2 мл крови из хвостовой вены до введения разрешающей дозы ОВА для определения гуморального иммунного ответа (сумма фракций циркулирующих специфических IgG1 и IgG4), после чего вводили внутривенно разрешающую дозу ОВА (4 мг на 1 кг массы тела в 0,5 мл изотонического апиrogenного 0,15 M NaCl). За развитием симптомов активного анафилактического шока наблюдали

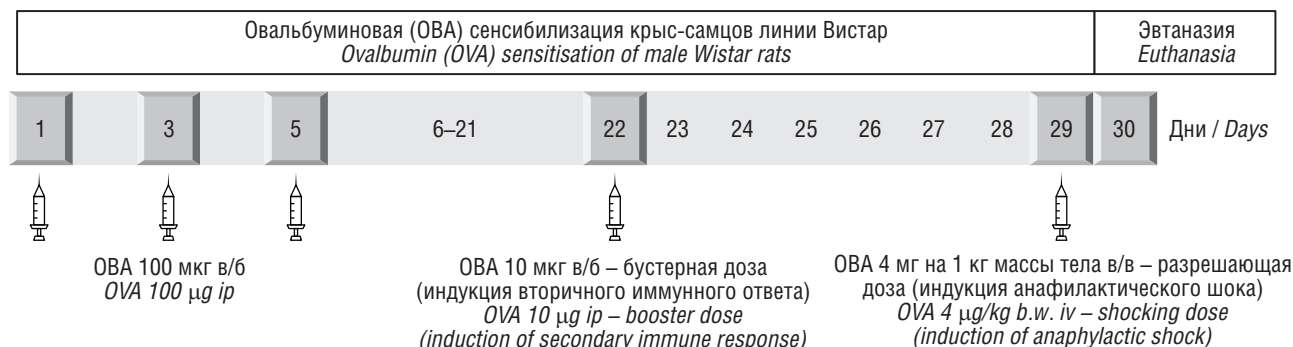


Рис. 2. Модель индуцированного анафилактического шока у крыс линии Вистар [8]

Fig. 2. The model of induced anaphylactic shock in Wistar rats [8]

Таблица 1. Тяжесть активного анафилактического шока и интенсивность гуморального иммунного ответа крыс-самцов линии Вистар

Table 1. Active anaphylactic shock severity and intensity of humoral immune response in male Wistar rats

Показатель Indicator	Группа животных / Group of animals		p
	контрольная / control n=29	основная / main n=29	
Тяжесть активного анафилактического шока, количество животных, абс. (%) <i>Active anaphylactic shock severity, number of animals, abs. (%)</i>			
Нет реакции / No response	2 (6,9)	1 (3,4)	>0,05†
+	6 (20,7)	12 (41,4)	>0,05†
++	6 (20,7)	10 (34,5)	>0,05†
+++	1 (3,4)	0 (0)	>0,05†
++++	14 (48,2)	6 (20,7)	<0,05†
Анафилактический индекс / Anaphylactic index	2,66	1,93	<0,05#
Сумма антител (IgG1 и IgG4) в сыворотке крови (до введения разрешающей дозы), M±m, мг/мл (n) <i>The sum of the serum antibodies (IgG1 and IgG4) (before shocking dose), M±m, mg/ml (n)</i>			
Средняя по группе / Group Mean	3,73±0,35 (29)	3,82±0,25 (29)	>0,05#
В зависимости от тяжести анафилактического шока Depending on the anaphylactic shock severity	+	3,42±0,84 (6)	>0,05#
	++	3,74±0,51 (6)	>0,05#
	++++	4,03±0,55 (14)	>0,05#
Логарифм концентрации IgG антител к ОВА в сыворотке крови (до введения разрешающей дозы), M±m (n) <i>The serum IgG antibodies concentration logarithm to OVA (before shocking dose), M±m (n)</i>			
Средняя по группе / Group Mean	0,52±0,04 (29)	0,56±0,03 (29)	>0,05#
В зависимости от тяжести анафилактического шока Depending on the anaphylactic shock severity	+	0,47±0,10 (6)	>0,05#
	++	0,55±0,06 (6)	>0,05#
	++++	0,59±0,06 (14)	>0,05#
Сумма антител (IgG1 и IgG4) в сыворотке крови выживших крыс (после введения разрешающей дозы), M±m, мг/мл (n) <i>The sum of the serum antibodies (IgG1 and IgG4) of the surviving rats (after shocking dose), M±m, mg/ml (n)</i>			
Средняя по группе / Group Mean	0,32±0,04 (15)	0,27±0,04 (23)	>0,05#
В зависимости от тяжести анафилактического шока Depending on the anaphylactic shock severity	+	0,31±0,06 (6)	>0,05#
	++	0,33±0,07 (6)	>0,05#

Примечание. * – двусторонний t-критерий Стьюдента; # – непараметрический критерий Манна–Уитни; † – точный U-тест Фишера.
Note. * – two-sided Student's t-test; # – Mann-Whitney non-parametric test; † – Fisher's exact U-test.

в течение последующих 24 ч. Тяжесть реакции оценивали в баллах в соответствии со шкалой: + (1) – озноб, одышка, ++ (2) – слабость, атаксия, цианоз конечностей, +++ (3) – судороги, паралич, ++++ (4) – летальный исход. Величину анафилактического индекса рассчитывали как среднее арифметическое балльных оценок тяжести анафилаксии по группе по данным наблюдения через 24 ч после введения разрешающей дозы [8, 14]. У всех выживших животных отбирали материал для исследований органов иммунной системы (тимус, селезенка, тонкая кишка с пейеровыми бляшками), а также кровь для иммуноферментного определения титра антител IgG1 и IgG4 (использованы наборы SEA074RA и SEA234RA, Cloud-Clone Corp., Китай) и цитокинового профиля сыворотки [гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор (GM-CSF), интерферон γ (ИФН- γ), интерлейкин (ИЛ) 10, ИЛ-12(p70), ИЛ-13, ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, фактор некроза опухоли α (ФНО α)] с использованием мультиплексной панели Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine 12-Plex (Bio-Rad) cat#171K1002M.

Приготовление и окрашивание гистологических препаратов осуществляли общепринятыми методами [15]. Изучение гистологических препаратов проводили

с помощью светового микроскопа Axio Imager Z1 (Carl Zeiss, ФРГ), для фотосъемки использовали цифровую фотокамеру AxioCam HRc (Carl Zeiss, ФРГ).

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США). Характер распределения количественных признаков определяли с помощью многомерного χ^2 -критерия, равенство дисперсий – с помощью F-критерия. Оценку статистической значимости различий средних величин проводили методом однофакторного дисперсионного анализа. Статистический анализ включал проверку нормальности полученных данных по методу Колмогорова–Смирнова, однородность дисперсий проверяли с помощью теста Левена. Дополнительно проверяли гипотезу о различии распределений указанных показателей с помощью непараметрического рангового U-критерия Манна–Уитни. Гипотезу об однородности распределения значений массы животных и величины ответа антител для 2 групп в совокупности проверяли с помощью теста на остаточную дисперсию (критерий ANOVA). Достоверность различия долевых показателей тяжести анафилактического шока (процент летальности, процент тяжелых реакций) проверяли с использованием точного U-теста Фишера и χ^2 . Достоверность различия

Таблица 2. Уровень цитокинов в сыворотке крови крыс-самцов линии Вистар, выживших после введения разрешающей дозы овалбумина ($M \pm m$), пг/мл

Table 2. Serum cytokine levels of surviving male Wistar rats after ovalbumin shocking dose ($M \pm m$), pg/ml

Показатель Indicator	Контрольная ПКТ Control semi-synthetic casein diet (n=15)	Основная группа Main group (n=23)	Легкая реакция «+» Mild reaction «+»		Средняя реакция «++» Average reaction «++»		Референсные значения Reference values (n=84-209)
			контрольная группа control group (n=6)	основная группа main group (n=12)	контрольная группа control group (n=6)	основная группа main group (n=10)	
Провоспалительные цитокины / Pro-inflammatory cytokines							
ИЛ-1 α / IL-1 α	0,105 \pm 0,016	0,112 \pm 0,009	0,137 \pm 0,033	0,106 \pm 0,012	0,079 \pm 0,019	0,120 \pm 0,016	0,001–0,464
ИЛ-1 β / IL-1 β	0,089 \pm 0,030	0,051 \pm 0,012	0,065 \pm 0,022	0,070 \pm 0,022	0,144 \pm 0,068	0,032 \pm 0,009	0,001–1,678
ИЛ-6 / IL-6	0,643 \pm 0,070	0,594 \pm 0,051	0,704 \pm 0,144	0,518 \pm 0,066	0,615 \pm 0,101	0,665 \pm 0,080	0,016–2,444
ФНО α / TNF- α	0,380 \pm 0,046	0,373 \pm 0,032	0,425 \pm 0,079	0,337 \pm 0,039	0,328 \pm 0,085	0,421 \pm 0,052	0,008–0,970
GM-CSF	0,115 \pm 0,033	0,091 \pm 0,023	0,104 \pm 0,038	0,123 \pm 0,038	0,169 \pm 0,071	0,057 \pm 0,021	0,002–0,842
Th₁-регуляторы клеточного иммунного ответа / Th₁ regulators of the cellular immune response							
ИЛ-2 / IL-2	1,127 \pm 0,255	1,152 \pm 0,212	1,191 \pm 0,358	0,864 \pm 0,187	1,254 \pm 0,595	1,456 \pm 0,393	0,001–9,707
ИЛ-12(p70) / IL-12(p70)	0,213 \pm 0,044	0,187 \pm 0,024	0,314 \pm 0,074	0,144 \pm 0,021	0,170 \pm 0,074	0,230 \pm 0,056	0,008–2,217
ИФН- γ / IFN- γ	0,398 \pm 0,052	0,354 \pm 0,031	0,432 \pm 0,106	0,331 \pm 0,042	0,366 \pm 0,084	0,370 \pm 0,051	0,029–1,248
Th₂-регуляторы гуморального иммунного ответа / Th₂ regulators of humoral immune response							
ИЛ-4* / IL-4*	0,127 \pm 0,018	0,097 \pm 0,014	0,135 \pm 0,037	0,074 \pm 0,015	0,120 \pm 0,030	0,126 \pm 0,025	0,001–0,921
ИЛ-5 / IL-5	0,843 \pm 0,076	0,865 \pm 0,063	0,890 \pm 0,149	0,804 \pm 0,071	0,786 \pm 0,129	0,940 \pm 0,118	0,008–3,546
ИЛ-10 / IL-10	0,097 \pm 0,013	0,083 \pm 0,008	0,105 \pm 0,026	0,073 \pm 0,009	0,096 \pm 0,019	0,096 \pm 0,015	0,001–0,291
ИЛ-13* / IL-13*	0,684 \pm 0,068	0,557 \pm 0,064	0,783 \pm 0,124	0,545 \pm 0,065	0,626 \pm 0,112	0,556 \pm 0,124	0,003–1,401

Примечание. * – противовоспалительные цитокины.

Note. * – anti-inflammatory cytokines.

распределения животных в 2 группах по тяжести реакции анафилактики, выраженной в баллах, устанавливали с помощью χ^2 . Во всех случаях различия признавались достоверными (нуль-гипотеза отвергалась) на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

На протяжении периода наблюдений крысы обеих групп имели нормальный внешний вид и поведение, поедаемость корма не имела различий между группами, масса тела животных контрольной группы в конце эксперимента (72-й день жизни) находилась в пределах физиологических колебаний и составляла 325 \pm 3 г, основной – 318 \pm 5 г ($p > 0,05$).

Анализ распределения животных 2 групп по тяжести реакции анафилактики свидетельствует о достоверном снижении тяжести реакции системной анафилактики на модельный антиген в основной группе, где тяжелые реакции регистрировались в 2,5 раза реже, чем в контрольной группе (табл. 1). Показатели интенсивности гуморального иммунного ответа – концентрация специфических иммуноглобулинов (IgG1 + IgG4) у крыс контрольной и основной групп до введения разрешающей дозы ОВА не имели статистически значимых различий и не демонстрировали очевидной зависимости от состава рационов ($p > 0,05$) (см. табл. 1). При оценке распределения титров антител внутри каждой группы в зависимости от тяжести анафилактического шока, развившегося у крыс после введения разрешающей

дозы ОВА, не было выявлено статистически значимых различий данного показателя внутри каждой группы, однако отмечена тенденция к повышению титра антител в ряду повышения тяжести анафилактического шока (+)→(++)→(++++) (см. табл. 1). Значения суммы антител IgG1 и IgG4 на следующий день после введения разрешающей дозы также не имели значимых различий между контрольной и основной группами, при распределении внутри группы по степени тяжести анафилактического шока повышение титра антител в ряду усиления шока было практически неразличимо (см. табл. 1).

Для анализа цитокинового профиля крыс контрольной и основной групп был использован референсный контроль, сформированный в процессе собственных экспериментальных исследований на животных 1 вида, пола и возраста с использованием 1 тест-системы (Bio-Plex Pro™ Rat Cytokine 12-Plex) и оборудования, согласно рекомендациям [16, 17]. Следует отметить, что референсный контроль включает достаточно широкий диапазон концентраций интерлейкинов, который в полной мере согласуется с данными литературы, свидетельствующими о методологических проблемах при определении четких границ нормы [16–18].

Сравнительная оценка содержания цитокинов в сыворотке крови крыс контрольной и основной групп – регуляторов клеточного (ИЛ-2, ИЛ-12(p70), ИФН- γ) и гуморального (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-10, ИЛ-13) иммунного ответа, не выявила значимых различий. При этом в основной группе отмечено некоторое снижение концентрации цитокинов, отвечающих за формирование иммунного ответа 2-го типа, соответствующего аллергическому

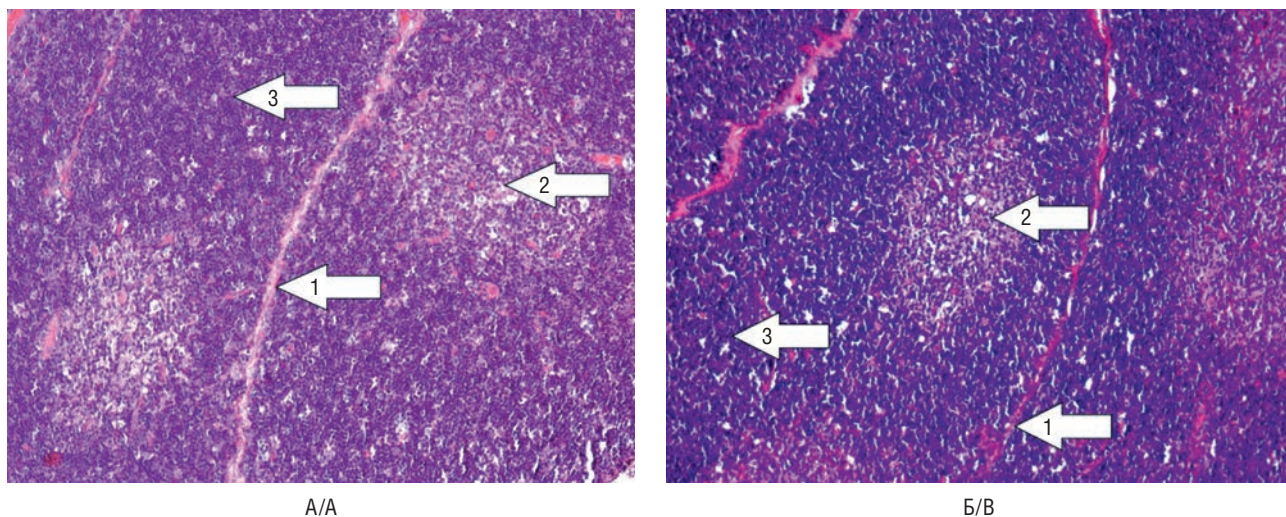


Рис. 3. Тимус: А – контрольная группа; Б – основная группа

Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. 1 – трабекула; 2 – мозговое вещество; 3 – корковое вещество.

Fig. 3. Thymus: A – control group; B – main group

H&E, $\times 100$. 1 – connective tissue septae; 2 – medulla; 3 – cortex.

варианту реагирования иммунной системы ИЛ-13→ИЛ-4→ИЛ-10 [19, 20]. При распределении уровней цитокинов внутри каждой группы в зависимости от тяжести анафилактического шока, развившегося у крыс после введения разрешающей дозы ОВА, не было выявлено ни статистически значимых различий изученных показателей внутри каждой группы, ни сколько-нибудь зна-

чимой корреляции величин анализируемых показателей и интенсивности анафилактического шока. Отмечено снижение концентрации проаллергических цитокинов в сыворотке крови крыс основной группы: ИЛ-4 – в 1,3, ИЛ-10 – в 1,1 и ИЛ-13 – 1,2 раза, не достигающее уровня статистической значимости ($p > 0,05$), а у животных, перенесших легкую степень анафилактической реакции,

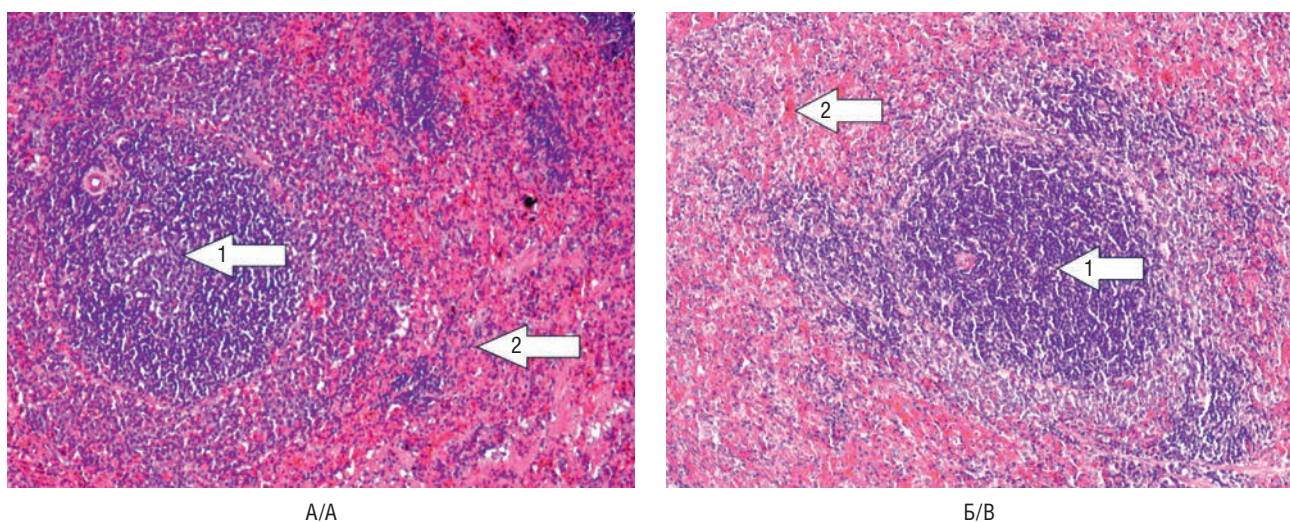


Рис. 4. Селезенка: А – контрольная группа; Б – основная группа

Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. 1 – белая пульпа; 2 – красная пульпа.

Fig. 4. Spleen: A – control group; B – main group

H&E, $\times 100$. 1 – white pulp; 2 – red pulp.

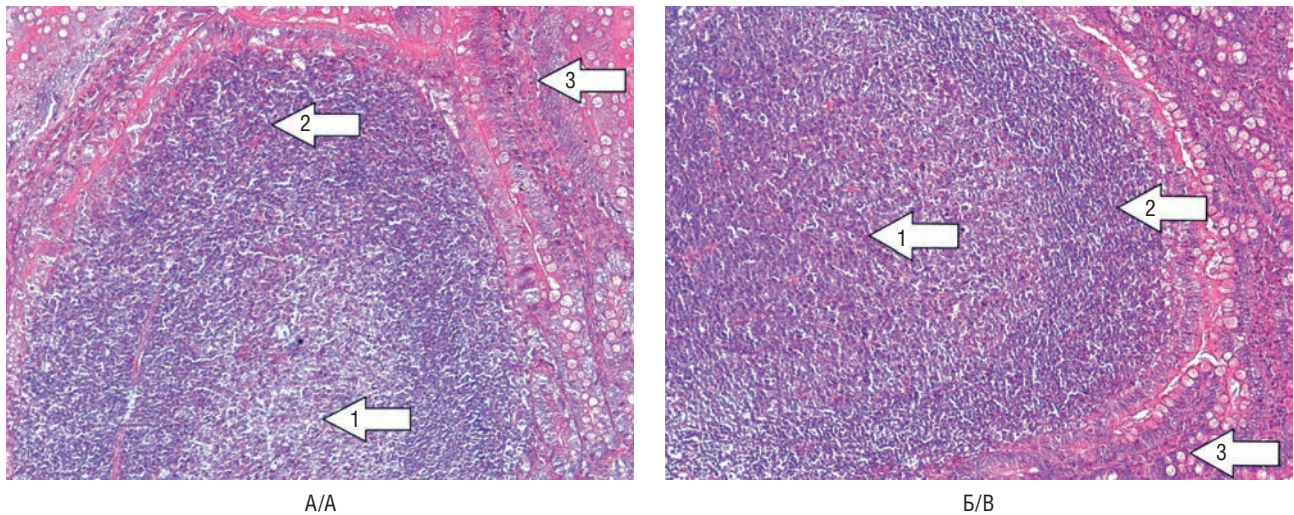


Рис. 5. Пейерова бляшка: А – контрольная группа; Б – основная группа

Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. 1 – герминативный центр; 2 – мантийная зона; 3 – межфолликулярная зона.

Fig. 5. Peyer's patch: A – control group; B – main group

H&E, $\times 100$. 1 – germinal center; 2 – mantle zone; 3 – interfollicular zone.

соответственно в 1,8, 1,4 и 1,4 раза ($p > 0,05$) (табл. 2). Показано, что в развитии аллергической реакции участвуют разные Т-хелперные клоны, однако основными медиаторами формирования и прогрессирования аллергического воспаления выступают проаллергические Th2 типа – ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, которые приводят к активации гуморального иммунного ответа, также играя важную

роль в развитии анафилактической реакции, относящейся к 1-му типу [19]. Аллергическая реакция регулируется цитокиновым каскадом [20], согласно данным литературы, цитокины Th2 необходимы во время продукции антиген-специфических IgG [16, 19–23], при этом эффекторами аллергического воспаления служат тучные клетки, которые непосредственно участвуют

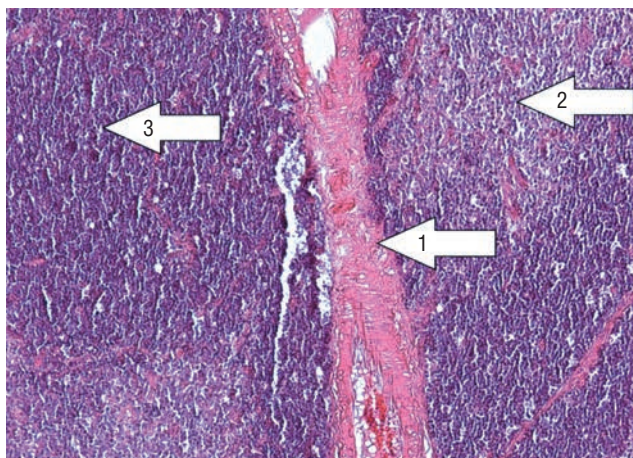


Рис. 6. Тимус. Исторический контроль

Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. 1 – расширенная трабекула; 2 – мозговое вещество; 3 – корковое вещество.

Fig. 6. Thymus. Historical control

H&E, $\times 100$. 1 – expanded connective tissue septae; 2 – medulla; 3 – cortex.

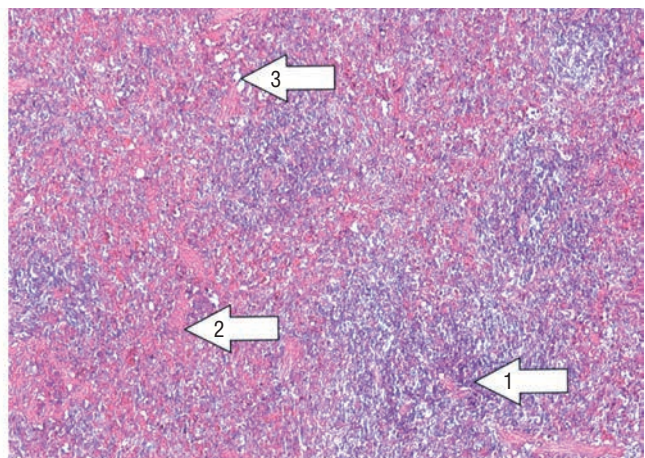


Рис. 7. Селезенка. Исторический контроль

Окрашивание гематоксилином и эозином, $\times 100$. 1 – белая пульпа; 2 – красная пульпа; 3 – делимфотизация.

Fig. 7. Spleen. Historical control

H&E, $\times 100$. 1 – white pulp; 2 – red pulp; 3 – depletion of white and red pulp.

в дифференцировке Th-клеток в Th2-клетки, секретируя ИЛ-4, ИЛ-10 и ИЛ-13 и отвечая за развитие аллергии и воспалительной реакции [24, 25]. Среди перечисленных цитокинов важнейшим считается плейотропный проаллергический и противовоспалительный ИЛ-4 – главный индуктор образования Th2 и активатор аллергических реакций, продуцируемый тучными клетками и переключающий синтез IgG1 на IgG4 [26, 27]. ИЛ-4 в комбинации с ИЛ-10 индуцирует образование иммуноглобулинов класса IgG4, не являясь переключающим фактором для него, ИЛ-10 усиливает продукцию IgG4. ИЛ-4 вместе с ИЛ-10 оказывает существенное влияние на развитие, выживание, активность тучных клеток, их гомеостаз и количество в тканях, ингибируя локальное накопление, которые, выступая в роли ключевых игроков в воспалительных процессах, приводят к усилению воспалительных событий [19, 26, 27]. ИЛ-13 обладает схожей с ИЛ-4 биологической активностью, ИЛ-4 отвечает за стимулирование выработки ИЛ-13 тучными клетками, оба цитокина играют важную роль в стимуляции и поддержании аллергической реакции [28–30].

Морфологические исследования органов иммунной системы не выявили различий между группами (рис. 3–6). Структура тимуса у крыс контрольной и основной групп сохранена, деление на дольки, корковое и мозговое вещества четко выражены, капсула и междольковые трабекулы не утолщены (рис. 3А, Б). Гистологическое строение селезенки без особенностей, красная и белая пульпа выражена отчетливо, красная пульпа полнокровна (рис. 4А, Б). Тонкая кишка типичного строения, пейеровы бляшки нормального размера, без очаговых изменений, четко определяются герминативный центр (более светлый), мантийная и межузелковая зоны (рис. 5А, Б). Вместе с тем результаты предыдущих исследований потенциально аллергенных объек-

тов демонстрировали нарушения в лимфоидной ткани на фоне сенсибилизации, чаще всего проявлявшиеся в тимусе расширением трабекул за счет увеличения тучных клеток, цитоплазма которых заполнена гранулами секрета. Данное явление было наиболее выражено вдоль сосудов соединительной ткани междольковых трабекул (рис. 6). Незначительные изменения также были выявлены в морфологической картине селезенки: в лимфоидных фолликулах уменьшалась плотность расположения лимфоцитов, что приводило к умеренной делимфотизации фолликулов (рис. 7) [10, 11]. Исследованиями [31–34] в рамках оценки безопасности объектов с неизвестной аллергенностью показаны аналогичные патоморфологические изменения в иммунных органах, характерные для реакций гиперчувствительности при антигенной стимуляции в сенсибилизированном организме лабораторных животных.

Следовательно, патоморфология иммунокомпетентных органов (тимус, селезенка, пейеровы бляшки тонкой кишки), наряду с расширенным перечнем показателей иммунного статуса, может быть включена в пул показателей, изучаемых при оценке аллергенного потенциала пищевой продукции нового вида.

Заключение

Таким образом, комплексные исследования влияния насекомых *Hermetia illucens* на иммунный статус крыс с использованием стандартного протокола алергологических исследований, дополненного показателями цитокинового профиля и патоморфологической характеристикой лимфоидной ткани иммунокомпетентных органов, не выявили никакого аллергенного действия изученного продукта.

Сведения об авторах

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

Требух Марина Дмитриевна (Marina D. Trebukh) – младший научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: trebukh@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4077-1593>

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

E-mail: tnv@ion.ru

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

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

E-mail: seo@ion.ru

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

Никитин Николай Сергеевич (Nikolay S. Nikitin) – младший научный сотрудник лаборатории оценки безопасности биотехнологий и новых источников пищи

E-mail: nikolay_sergeevich87@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5091-0991>

Гмошинский Иван Всеволодович (Ivan V. Gmoshinski) – доктор биологических наук, главный научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Литература

1. EFSA Panel on GMO (Genetically Modified Organisms). Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants // EFSA J. 2017. Vol. 15, N 2. Article ID 4862. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4862>
2. EFSA GMO Panel (Genetically Modified Organisms). Workshop on allergenicity assessment – prediction // EFSA Supporting Publications. 2021. Vol. 18, N 8. Article ID 6826E. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6826>
3. EFSA GMO Panel (Genetically Modified Organisms). Scientific Opinion on development needs for the allergenicity and protein safety assessment of food and feed products derived from biotechnology // EFSA J. 2022. Vol. 20, N 1. Article ID 7044. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7044>
4. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, concepts and principles Organization for Economic Co-operation and Development. Paris : OECD, 1993. 74 p. ISBN: 9264138595.
5. Foods derived from modern biotechnology. Codex Alimentarius. 2nd ed. Rome : Commission Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Food and Agriculture Organization, 2004. 51 p. ISBN: 978-92-5-105914-2.4.
6. Мозгова Г., Макеева Е., Дромашко С. Генно-инженерные организмы и здоровье // Наука и инновации. 2014. Т. 141, № 11. С. 58–63.
7. Tutelyan V.A. Genetically Modified Food Sources. Safety Assessment and Control. USA : Elsevier, 2013. 338 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.06.012> ISBN: 978-0-12-405878-1.
8. Методические указания МУ 2.3.2.3388-16. Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения с комбинированными признаками. Москва : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2016. 27 с.
9. Тутельян В.А. Обеспечение безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов для производства пищевых продуктов // Вестник Российской академии наук. 2017. Т. 87, № 4. С. 342–347. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0869587317040090>
10. Требух М.Д. Иммунный статус крыс линии Вистар в исследованиях пищевой продукции нового вида: подходы к анализу данных // Вопросы питания. 2023. Т. 92., № 5S. С. 48. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-034>
11. Trebukh M.D., Nikitin N.S., Shestakova S.I., Sadykova E.O. Improvement of immunological research methodology in the system of novel food safety assessment // International Congress: Biotechnology: State of the Art and Perspectives. Moscow, 31 October – 01 November, 2022. 2022. P. 196–197. DOI: <https://doi.org/10.37747/2312-640X-2022-20-195-197>
12. Тышко Н.В., Жминченко В.М., Никитин Н.С., Требух М.Д., Шестакова С.И., Пашорина В.А. и др. Комплексные исследования биологической ценности белка личинки *Hermetia illucens* // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 5. С. 49–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-49-58>
13. Brostoff J., Challacombe S.J. Food Allergy and Intolerance. USA : W.B. Saunders, 2002. 977 p. ISBN: 9780702020384.
14. Weigle W., Cochrane G., Dixon F. Anaphylactogenic properties of soluble antigen-antibody complexes in the guinea pig and rabbit // J. Immunol. 1960. Vol. 85, N 5. P. 469–477.
15. Коржевский Д.Э. Морфологическая диагностика. Подготовка материала для гистологического исследования и электронной микроскопии. Санкт-Петербург : Литрес, 2022. 128 с. ISBN: 5040046227, 9785040046225.
16. Арсентьева Н.А., Тоголян А.А. Методические сложности при определении содержания некоторых цитокинов в периферической крови практически здоровых лиц // Медицинская иммунология. 2018. Т. 20, № 5. С. 763–774. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-763-774>
17. Radonjic-Hoesli S., Pavlov N., Simon H.U., Simon D. Are blood cytokines reliable biomarkers of allergic disease diagnosis and treatment responses // J. Allergy Clin. Immunol. 2022. Vol. 150, N 2. P. 251–258. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.008>
18. Platchek M., Lu Q., Tran H., Xie W. Comparative analysis of multiple immunoassays for cytokine profiling in drug discovery // SLAS Discov. 2020. Vol. 25, N 10. P. 1197–1213. DOI: <https://doi.org/10.1177/2472555220954389>
19. Симбирцев А.С. Цитокины в иммунопатогенезе аллергии // РМЖ. Медицинское обозрение. 2021. Т. 5, № 1. С. 32–37. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37>
20. Kordulewska N.K., Cieślińska A., Fiedorowicz E., Jarmołowska B., Piskorz-Ogórek K., Kostyra E. Cytokines concentrations in serum samples from allergic children – multiple analysis to define biomarkers for better diagnosis of allergic inflammatory process // Immunobiology. 2018. Vol. 23, N 11. P. 648–657. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.07.010>
21. Симбирцев А.С., Тоголян А.А. Цитокины в лабораторной диагностике // Клиническая лабораторная диагностика : национальное руководство : в 2 т. Т. II / под ред. В.В. Долгова, В.В. Меньшикова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2013. С. 193–217. ISBN: 978-5-9704-2129-1.
22. Морозова О.В., Оспельникова Т.П. Цитокины при аллергических заболеваниях // Молекулярная медицина. 2022. Т. 20, № 2. С. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-02-01>
23. Николаева А.М., Бабушкина Н.П., Рябов В.В. Некоторые про- и противовоспалительные цитокины, полиморфные варианты их генов и постинфарктное ремоделирование сердца // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 10. С. 232–239. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4007>
24. Hwang K.A., Hwang Y.J., Song J. Anti-allergic effect of *Aster yomena* on ovalbumin-sensitized mouse and RHL-2H3 cells via Th1/Th2 cytokine balance // J. Funct. Foods. 2018. Vol. 44. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.02.026>
25. Nedelkopoulou N., Dhawan A., Xinias I., Gidarid D., Farmaki E. Interleukin 10: the critical role of a pleiotropic cytokine in food allergy // Allergol. Immunopathol. (Madr). 2020. Vol. 48, N 1. P. 401–408. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.003>
26. Chenglong L., Chen C., Yan X., Gu S., Jia X., Fu W. et al. Assessment of immune responses and intestinal flora in BALB/c mice model of wheat food allergy via different sensitization methods // Food Sci. Hum. Well. 2023. Vol. 12, N 3. P. 871–881. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.09.016>
27. El Ansari Y. S., Kanagaratham C., Oettgen H.C. Mast cells as regulators of adaptive immune responses in food allergy // Yale J. Biol. Med. 2020. Vol. 93, N 5. P. 711–718. PMID: 33380933.
28. Shankar A., McAlees J.W., Lewkowich I.P. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease // J. Allergy Clin. Immunol. 2022. Vol. 150, N 2. P. 266–276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.012>
29. McLeod J.J., Baker B., Ryan J.J. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13 // Cytokine. 2015. Vol. 75, N 1. P. 57–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.019>
30. Oettgen H.C. Mast cells in food allergy: Inducing immediate reactions and shaping long-term immunity // J. Allergy Clin. Immunol. 2023. Vol. 151, N 1. P. 21–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.003>
31. Nunes V., Andrade C.M., Guerra P.V., Khouri M.I., Galantini M.P.L., da Silva R.A.A. et al. A new experimental model to study shrimp allergy // Immunol. Lett. 2023. Vol. 260. P. 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.06.007>
32. Стручко Г.Ю., Меркулова Л.М., Кострова О.Ю., Михайлова М.Н., Москвичев Е.В. Морфологическое и иммуногистохимическое исследование тимуса в норме и после применения полиоксидония // Вестник Чувашского университета. 2012. № 3. С. 525–531.
33. Toyoshima S., Wakamatsu E., Ishida Y., Obata Y., Kurashima Y., Kiyono H., Abe R. The spleen is the site where mast cells are induced in the development of food allergy // Int. Immunol. 2017. Vol. 29, N 1. P. 31–45. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx005>
34. Алексеева Н.Т., Кварацхелия А.Г., Соколов Д.А., Бахмет А.А., Попов М.В., Вердян Г.Г. и др. Функциональная морфология иммунных структур селезенки при действии повреждающих факторов // Журнал анатомии и гистопатологии. 2021. Т. 10, № 3. С. 91–97. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-3-91-97>

References

1. EFSA Panel on GMO (Genetically Modified Organisms). Guidance on allergenicity assessment of genetically modified plants. EFSA J. 2017; 15 (2): 4862. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4862>
2. EFSA GMO Panel (Genetically Modified Organisms). Workshop on allergenicity assessment – prediction. EFSA Supporting Publications. 2021; 18 (8): 6826E. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2021.EN-6826>
3. EFSA GMO Panel (Genetically Modified Organisms). Scientific Opinion on development needs for the allergenicity and protein safety assessment of food and feed products derived from biotechnology. EFSA J. 2022; 20 (1): 7044. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7044>
4. Safety evaluation of foods derived by modern biotechnology, concepts and principles Organization for Economic Co-operation and Development. Paris: OECD, 1993: 74 p. ISBN: 9264138595.

5. Foods derived from modern biotechnology. Codex Alimentarius. 2nd ed. Rome: Commission Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Food and Agriculture Organization, 2004: 51 p. ISBN: 978-92-5-105914-2.4.
6. Mozgova G., Makeeva E., Dromashko S. Genetically engineered organisms and health. *Nauka i innovatsii [Science and Innovation]*. 2014; 141 (11): 58–63. (in Russian)
7. Tutelyan V.A. Genetically Modified Food Sources. Safety Assessment and Control. USA: Elsevier, 2013: 338 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.06.012> ISBN: 978-0-12-405878-1.
8. Methodological guidelines MU 2.3.2.3388-16. Medico-biological safety assessment of genetically engineered modified organisms of plant origin with combined traits. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitel'ey i blagopoluchiya cheloveka, 2016: 27 p. (in Russian)
9. Tutelyan V.A. Ensuring the safety of genetically engineered and modified organisms for food production. *Vestnik Rossiiskoy akademii nauk [Bulletin of the Russian Academy of Sciences]*. 2017; 87 (4): 342–7. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0869587317040090> (in Russian)
10. Trebukh M.D. Immune status of Wistar rats in food studies of a new species: approaches to data analysis. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2023; 92 (5S): 48. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2023-92-5s-034> (in Russian)
11. Trebukh M.D., Nikitin N.S., Shestakova S.I., Sadykova E.O. Improvement of immunological research methodology in the system of novel food safety assessment. In: *International Congress: Biotechnology: State of the Art and Perspectives*. Moscow, 31 October – 01 November, 2022. 2022: 196–7. DOI: <https://doi.org/10.37747/2312-640X-2022-20-195-197>
12. Tyshko N.V., Zhminchenko V.M., Nikitin N.S., Trebukh M.D., Shestakova S.I., Pashorina V.A., et al. The comprehensive studies of *Hermetia illucens* larvae protein's biological value. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90 (5): 49–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-49-58> (in Russian)
13. Brostoff J., Challacombe S.J. Food Allergy and Intolerance. USA: W.B. Saunders, 2002: 977 p. ISBN: 9780702020384.
14. Weigle W., Cochrane G., Dixon F. Anaphylactogenic properties of soluble antigen-antibody complexes in the guinea pig and rabbit. *J Immunol*. 1960; 85 (5): 469–77.
15. Korzhevsky D.E. Morphological diagnostics. Preparation of material for histological examination and electron microscopy. Saint Petersburg: Litres, 2022: 128 p. ISBN: 5040046227, 9785040046225. (in Russian)
16. Arsent'eva N.A., Totolyan A.A. Methodological issues of determining concentrations of some cytokines in peripheral blood from healthy individuals. *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2018; 20 (5): 763–74. DOI: <https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-5-763-774> (in Russian)
17. Radonjic-Hoesli S., Pavlov N., Simon H.U., Simon D. Are blood cytokines reliable biomarkers of allergic disease diagnosis and treatment responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 150 (2): 251–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.008>
18. Platchek M., Lu Q., Tran H., Xie W. Comparative analysis of multiple immunoassays for cytokine profiling in drug discovery. *SLAS Discov*. 2020; 25 (10): 1197–213. DOI: <https://doi.org/10.1177/2472555220954389>
19. Simbirtsev A.S. Cytokines and their role in immune pathogenesis of allergy. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie [RMJ. Medical Review]*. 2021; 5 (1): 32–7. DOI: <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-1-32-37> (in Russian)
20. Kordulewska N.K., Cieślińska A., Fiedorowicz E., Jarmołowska B., Piskorz-Ogórek K., Kostyra E. Cytokines concentrations in serum samples from allergic children – multiple analysis to define biomarkers for better diagnosis of allergic inflammatory process. *Immunobiology*. 2018; 23 (11): 648–57. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2018.07.010>
21. Simbirtsev A.S., Totolyan A.A. Cytokines in laboratory diagnostics. In: V.V. Dolgov, V.V. Men'shikov (eds). *Clinical Laboratory Diagnostics: National Manual*. In 2 vols. Vol. II. Moscow: GEOTAR-Media. 2013: 193–217. ISBN: 978-5-9704-2129-1. (in Russian)
22. Morozova O.V., Ospel'nikova T.P. Cytokines in allergic diseases. *Molekulyarnaya meditsina [Molecular Medicine]*. 2022; 20 (2): 3–10. DOI: <https://doi.org/10.29296/24999490-2022-02-01> (in Russian)
23. Nikolaeva A.M., Babushkina N.P., Ryabov V.V. Some pro- and anti-inflammatory cytokines, their genetic polymorphism and postinfarct cardiac remodeling. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2020; 25 (10): 232–9. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4007> (in Russian)
24. Hwang K.A., Hwang Y.J., Song J. Anti-allergic effect of Aster yomena on ovalbumin-sensitized mouse and RHL-2H3 cells via Th1/Th2 cytokine balance. *J Funct Foods*. 2018; 44: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.02.026>
25. Nedelkopoulou N., Dhawan A., Xinias I., Gidaris D., Farmaki E. Interleukin 10: the critical role of a pleiotropic cytokine in food allergy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020; 48 (1): 401–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aller.2019.10.003>
26. Chenglong L., Chen C., Yan X., Gu S., Jia X., Fu W., et al. Assessment of immune responses and intestinal flora in BALB/c mice model of wheat food allergy via different sensitization methods. *Food Sci Hum Well*. 2023; 12 (3): 871–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2022.09.016>
27. El Ansari Y. S., Kanagaratham C., Oettgen H.C. Mast cells as regulators of adaptive immune responses in food allergy. *Yale J Biol Med*. 2020; 93 (5): 711–8. PMID: 33380933.
28. Shankar A., McAlees J.W., Lewkowich I.P. Modulation of IL-4/IL-13 cytokine signaling in the context of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2022; 150 (2): 266–76. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.06.012>
29. McLeod J.J., Baker B., Ryan J.J. Mast cell production and response to IL-4 and IL-13. *Cytokine*. 2015; 75 (1): 57–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2015.05.019>
30. Oettgen H.C. Mast cells in food allergy: Inducing immediate reactions and shaping long-term immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2023; 151 (1): 21–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.10.003>
31. Nunes V., Andrade C.M., Guerra P.V., Khouri M.I., Galantini M.P.L., da Silva R.A.A., et al. A new experimental model to study shrimp allergy. *Immunol Lett*. 2023; 260: 73–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2023.06.007>
32. Struchko G.Yu., Merkulova L.M., Kostrova O.Yu., Mikhaylova M.N., Moskvichev E.V. Morphological and immunohistochemical study of the thymus in the norm and after the use of polyoxidonium (literature review). *Vestnik Chuvashskogo universiteta [Bulletin of Chuvash University]*. 2012; (3): 525–31. (in Russian)
33. Toyoshima S., Wakamatsu E., Ishida Y., Obata Y., Kurashima Y., Kiyono H., Abe R. The spleen is the site where mast cells are induced in the development of food allergy. *Int Immunol*. 2017; 29 (1): 31–45. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxx005>
34. Alekseeva N.T., Kvaratskheliya A.G., Sokolov D.A., Bakhmet A.A., Popov M.V., Verdiyana G.G., et al. Functional morphology of the immune structures of the spleen under the influence of damaging factors. *Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of Anatomy and Histopathology]*. 2021; 10 (3): 91–7. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2021-10-3-91-97> (in Russian)

Для корреспонденции

Козлов Андрей Игоревич – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова
 Адрес: 125009, Российская Федерация, г. Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 1
 Телефон: (495) 629-44-49
 E-mail: dr.kozlov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

Козлов А.И.¹⁻³, Малярчук Б.А.⁴

Генетика нарушений метаболизма сахарозы в различных группах населения

Genetics of sucrose metabolism disorders in different population groups

Kozlov A.I.¹⁻³, Malyarchuk B.A.⁴

¹ Научно-исследовательский институт и музей антропологии им. Д.Н. Анучина, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 125009, г. Москва, Российская Федерация

² Международная лаборатория исследований социальной интеграции, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики», 101000, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Медико-генетический научный центр имени академика Н.П. Бочкова», 115478, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение Институт биологических проблем Севера Дальневосточного отделения Российской академии наук, 685000, г. Магадан, Российская Федерация

¹ D. Anuchin Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, 125009, Moscow, Russian Federation

² International Laboratory for Social Integration Studies, National Research University – Higher School of Economics, 101000, Moscow, Russian Federation

³ Research Centre for Medical Genetics, 115478, Moscow, Russian Federation

⁴ Institute of Biological Problems of the North, Far Eastern Branch of Russian Academy of Sciences, 685000, Magadan, Russian Federation

Финансирование. Исследование выполнено в рамках исследовательской темы «Антропология евразийских популяций» (AAAA-A19-119013090163-2) НИИ и Музея антропологии ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Программы фундаментальных исследований ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ и государственных заданий для ФГБНУ «МГНЦ» и ФГБУН Институт биологических проблем Севера ДВО РАН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция исследования – Козлов А.И.; сбор и анализ материала, написание текста, редактирование – все авторы; утверждение окончательного варианта статьи – Козлов А.И.; ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Козлов А.И., Малярчук Б.А. Генетика нарушений метаболизма сахарозы в различных группах населения // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 52–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-52-62>

Статья поступила в редакцию 26.01.2024. **Принята в печать** 25.03.2024.

Funding. The study was carried out within the framework of the research project “Anthropology of Eurasian Populations” (AAAA-A19-119013090163-2) of the Research Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, the framework of the Basic Research Program at HSE University, and the State tasks for the Research Center of Medical Genetics (Moscow) and the Institute of Biological Problems of the North (Magadan).

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

Contribution. The concept of the study – Kozlov A.I.; collection, analysis of the material, writing and editing the text – all authors; approval of the final version of the article – Kozlov A.I.; responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Kozlov A.I., Malyarchuk B.A. Genetics of sucrose metabolism disorders in different population groups. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 52–62. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-52-62> (in Russian)

Received 26.01.2024. **Accepted** 25.03.2024.

Изучение генетических детерминант активности ферментов-дисахаридаз открывает новые перспективы для совершенствования диагностики и выбора врачебной тактики в гастроэнтерологии.

Цель исследования – систематизация данных о роли гена сахаразы-изомальтазы SI в регуляции метаболизма сахарозы и вкладе мутаций SI в распространенность нарушений усвоения столового сахара (сахарозной энзимопатии – СЭ) и некоторых форм энтерологической патологии в различных группах населения.

Материал и методы. Поиск рецензируемой научной литературы, преимущественно представленной в базе данных PubMed и электронной библиотеке eLibrary, проводили по ключевым словам: мальабсорбция углеводов, сахараза, дефицит сахаразы-изомальтазы, *sucrase-isomaltase deficiency*, ген сахаразы-изомальтазы SI, *sucrase-isomaltase SI gene*. Глубину поиска не задавали, но особое внимание уделено публикациям последних лет. Также использовали базу данных gnomAD (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs781470490>).

Результаты. Для 37 из 150 известных мутаций гена SI подтвержден вклад в снижение активности или ограничение продукции сахаразы. Распространенность точечных мутаций SI оценивается в 0,0006%, но в группах коренного населения арктических регионов Восточной Азии и Америки очень высоко (5–21%) носительство делеции SI delAG (rs781470490), проявляющейся у гомозигот как СЭ. Медико-генетические методы исследования повышают точность дифференциальной диагностики первичной и вторичной СЭ и других форм мальабсорбции ди- и полисахаридов. Формирование баз данных о распространенности генетических детерминант сахаразо-изомальтазной недостаточности – перспективный путь к уточнению эпидемиологии СЭ. Риск клинических проявлений СЭ повышен (0,2–2,3%) у гомозиготных носителей мутации SI delAG в популяциях Чукотки, Камчатки, Северного Приохотья. Рекомендуется проверка сообщений о менее выраженной склонности к нарушениям липидного обмена у носителей SI delAG по сравнению с контрольными (референтными) группами.

Заключение. Проявления мутантных вариантов SI в фенотипе ассоциированы с наличием сопутствующих вариантов мальабсорбции углеводов и особенностями микробиоты кишечника. Вариант SI 15Phe (rs9290264) может способствовать развитию синдрома раздраженного кишечника.

Ключевые слова: мальабсорбция; углеводы; дисахариды; сахараза; дефицит сахаразы-изомальтазы; ген SI; синдром раздраженного кишечника; генетическая изменчивость

The study of the genetic determinants of the disaccharidase activity opens up new prospects for improving diagnostics and choosing medical tactics in gastroenterology.

The aim of the study was to systematize the data on the role of the sucrase-isomaltase gene (SI) in regulating sucrose metabolism and the contribution of SI mutations to the prevalence of sucrose malabsorption disorders (sucrase-isomaltase deficiency, SID) and certain forms of enterological pathology in different population groups.

Material and methods. A review of the peer-reviewed scientific literature, mainly in the PubMed database (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) and eLibrary (<https://elibrary.ru>), was conducted using key words: carbohydrate malabsorption, sucrase, sucrase-isomaltase deficiency, sucrase-isomaltase SI gene. The search depth was not specified, but particular attention was paid to recent publications. The gnomAD database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs781470490>) was also used.

Results. According to the review results, 37 out of 150 known SI gene mutations have been confirmed to contribute to reduced sucrase activity or restricted sucrase production. The prevalence of point mutations in the SI gene is estimated at 0.0006%, but carrier rates of the SI delAG deletion (rs781470490), manifested as homozygosity in SID, are very high (5–21%) in indigenous populations of Arctic regions in East Asia and America. Medical-genetic research methods improve the accuracy of differential diagnosis of primary and secondary SID and other forms of disaccharide and polysaccharide malabsorption. The formation of databases on the prevalence of genetic determinants of sucrase-isomaltase insufficiency is a promising way to refine the epidemiology of SID. There is an increased (0.2–2.3%) risk of clinical manifestations of SID in homozygous carriers of the SI delAG mutation in the Chukotka, Kamchatka, and Northern Priochoty populations. Verification of reports on a less pronounced tendency to lipid metabolism disorders in SI delAG carriers compared with the control group is recommended.

Conclusion. Manifestations of mutant SI variants in the phenotype are associated with the presence of accompanying carbohydrate malabsorption variants and specific gut microbiota. The SI 15Phe variant (rs9290264) may contribute to the development of irritable bowel syndrome.

Keywords: malabsorption; carbohydrates; disaccharides; sucrase; sucrase-isomaltase deficiency; SI gene; irritable bowel syndrome; genetic variation

Примерно у 20% населения в различных вариантах проявляются нарушения усвоения нутриентов [1], причем у взрослых в 70% случаев они обусловлены мальабсорбцией углеводов [2]. Значительная группа этих патологий обусловлена снижением или отсутствием активности ферментов, расщепляющих входящие в состав пищевых продуктов ди- и полисахариды до моносахаридов – простых сахаров, способных проникать через стенку кишечника. Одна из дисахаридазных энзимопатий проявляется в нарушении расщепления молекулы сахарозы на моносахариды α -глюкозу и β -фруктозу. Эту функцию выполняет фермент сахароза-изомальтаза – гликопротеин клеточной мембраны ворсинок тонкой кишки. Согласно современным представлениям, нормальный диапазон активности сахарозы варьирует от 25,8 до 55,0 ед. [3]. Синтез сахарозы-изомальтазы начинается в эндоплазматическом ретикулуме, продолжается во внутриклеточном аппарате Гольджи и завершается в апикальных клетках ворсинок. Здесь под воздействием панкреатических протеаз преэнзим делится на конечные субъединицы – изомальтазу и сахаразу. Сахароза обеспечивает расщепление сахарозы, мальтозы и коротких олигомеров глюкозы на способные абсорбироваться стенкой кишечника мономеры, которые затем включаются в процессы обмена [4, 5].

Нерасщепленная сахароза, как и другие избежавшие воздействия ферментов дисахариды, обладает высокой осмолярностью. В результате в просвете кишечника происходит накопление воды и электролитов, приводящее к водянистой диарее. Вследствие переработки углеводов микрофлорой в толстой кишке образуются газы (водород, двуокись углерода, метан), что сопровождается избыточным отхождением газов, вздутием и растяжением живота, болями в абдоминальной области.

Эти давно известные клиницистам нарушения расщепления и всасывания (мальабсорбция) сахарозы могут быть вызваны различными причинами [6]. Приобретенная (вторичная) недостаточность сахарозы развивается при истощении, атрофии ворсинок кишечника при целиакии, спру, болезни Крона, в результате повреждения кишечной стенки после проведения химио- или радиационной терапии. К сходным последствиям могут приводить острые гастроэнтериты, тропическая спру, избыточный рост кишечной микрофлоры. Недостаточная функциональная активность сахарозы может проявиться при различных формах колитов, быстром опорожнении желудка, хронической неспецифической диарее [3, 5, 7]. Вторичная сахарозная энзимопатия часто носит преходящий характер, ослабевая или полностью исчезая после ликвидации вызвавших ее причин.

Активность сахарозы-изомальтазы генетически детерминирована, а индукция функционирования этого энзима в норме происходит уже в пренатальном периоде. Поэтому отсутствие активности фермента у новорожденного рассматривается как врожденная (первичная) энзимопатия [8].

Нарушения различных звеньев метаболизма сахарозы могут быть вызваны мутациями локализованного

в хромосоме 3 гена сахарозы-изомальтазы (*SI*) [9]. Известно более 150 мутаций этого гена, часть из них обуславливает снижение активности или ограничение продукции кодируемого им фермента (<https://gnomad.broadinstitute.org/>). В подавляющем большинстве случаев полиморфизм связан с точечными мутациями (single-nucleotide polymorphism, SNP), затрагивающими преимущественно регуляторную, а не белок-кодирующую часть гена. Описан и другой тип мутаций: делеция (выпадение) пары нуклеотидов AG в позициях 273–274 гена *SI* (локус rs781470490) [10, 11].

Развитие методик типирования гена сахарозы-изомальтазы (*SI*) и выявления его аллельных вариантов расширило перспективы практического применения данных медицинской генетики в исследованиях сахарозной энзимопатии. Внедрение медико-генетических методов и полученных с их помощью результатов позволит решить проблемы дифференциальной диагностики приобретенной и генетически детерминированной недостаточности сахарозы, уточнить место сахарозной недостаточности в патогенезе различных форм неинфекционной кишечной патологии и, конечно, выявить группы риска (популяции) с повышенной неусвояемостью сахарозы.

Цель обзора – систематизация данных о роли гена сахарозы-изомальтазы *SI* в регуляции метаболизма дисахарида сахарозы и вкладе мутаций гена *SI* в распространенность нарушений усвоения столового сахара и некоторых форм энтеральной патологии в различных группах населения.

Материал и методы

Предлагаемая статья представляет собой обзор рецензируемой научной литературы, преимущественно представленной в базе данных PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>). Глубину поиска не задавали, но особое внимание уделяли публикациям последних лет. При отборе публикаций использовали следующие ключевые слова: мальабсорбция углеводов, сахароза, врожденный дефицит сахарозы-изомальтазы, congenital sucrase-isomaltase deficiency, ген сахарозы-изомальтазы *SI*, sucrase-isomaltase *SI* gene.

В качестве источника информации о популяционных частотах гена *SI* использовали также общедоступную базу данных gnomAD (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs781470490>).

Диагностика сахарозной энзимопатии

Соматические проявления недостаточности сахарозы-изомальтазы (боли в животе, метеоризм, диарея, сопровождающиеся у детей в наиболее выраженных случаях обезвоживанием и потерей массы тела) мало специфичны и схожи как с симптоматикой нарушений усвоения других дисахаридов, так и с функциональными расстройствами, включая синдром раздраженного кишечника (СРК) [2, 3, 7, 12].

Таблица 1. Комплекс исследований при диагностике сахарозо-изомальтазной недостаточности ([2, 15], с изм.)

Table 1. A set of studies for diagnosing sucrase-isomaltase deficiency ([2, 15], with modifications)

Метод / Method	Краткая характеристика / Brief characteristics	Ограничения / Limitations
Анализ анамнестических данных	При указании на энзимопатию новорожденного – подозрение на наличие генетического дефекта	Малая специфичность симптомов. Различия в выраженности симптоматики у детей и взрослых.
Нагрузочный тест с сахарозой	Прост в проведении, неинвазивен	Не валидирован
Дыхательные тесты	Водородно-метановый	Низкая специфичность
	С углеродной меткой ¹³ C	Специфичность 26,5–60%
Оценка активности сахаразы в биоптатах тонкой кишки	Расценивается как «золотой стандарт»	Инвазивность при заборе образцов. Исследование проводится в специализированной лаборатории
Генетический тест	Определение полиморфизмов гена <i>SI</i> в биоматериале (смывах со слизистой полости рта, образцах слюны или крови)	Исследование проводится в генетической лаборатории

Ярче проявляются симптомы сахарозной энзимопатии у детей младшего возраста, поскольку у них при сравнительно небольшой длине тонкой кишки невелики и резервные возможности всасывающей поверхности ворсинок [13]. Соответственно, по мере роста ребенка и увеличения общих размеров его кишечника выраженность симптомов может стираться. Дополнительные сложности возникают из-за частого сочетания сахарозо-изомальтазной недостаточности с другими формами дисахаридазных энзимопатий (например, недостаточностью лактазы или трегалазы) [7, 14, 15], а также из-за значительного влияния кишечной микрофлоры, маскирующей количественный или функциональный недостаток фермента сахаразы [10, 16–18].

Среди давно применяемых диагностических приемов – наблюдение за статусом пациента после полного исключения сахарозы из диеты или снижения ее потребления (при этом указывалось, что в период исследования потребление крахмалосодержащих продуктов можно не ограничивать) [6]. Рекомендуются также нагрузочные пробы с раствором сахарозы из расчета 2,0 г сахарозы на килограмм массы тела пациента. О недостаточности фермента свидетельствует нарастание уровня глюкозы в сыворотке крови после нагрузки менее чем на 20 мг/дл [12, 19]. При проведении пробы следует учитывать также степень развития перечисленных ранее физикальных симптомов.

Углубленное обследование включает проведение эндоскопии двенадцатиперстной кишки с биопсией и последующим гистологическим и гистохимическим анализом материала. Этот метод считается «золотым стандартом» диагностики дефицита сахаразы [2], но его применение ограничено из-за инвазивности процедуры и необходимости проведения специализированных лабораторных исследований.

В качестве неинвазивных скрининг-методов мальабсорбции сахарозы предлагаются нагрузочный водородно-метановый и изотопный ¹³C-сахарозный дыхательные тесты, которые можно рассматривать как более совершенные в технологическом плане варианты описанного ранее нагрузочного теста с оценкой уровня глюкозы сыворотки крови.

Водородный (водородно-метановый) дыхательный тест считается высоко унифицированным [20]. Однако, согласно результатам исследования C.L. Frisora и S.C.S. Rao [2], при исследованиях сахарозной недостаточности он не обеспечивает достаточной специфичности, так как на результат может повлиять ряд причин, включая специфику активности кишечной микрофлоры и скорость транзита нагрузочной порции сахарозы в кишечнике.

При этом специфичность проводившегося в той же выборке ¹³C-сахарозного теста (использовали коммерческие диагностические наборы) оценена в 26,5% на доклиническом уровне и в 60% в подгруппе пациентов, прошедших углубленное исследование, включившее клиническое наблюдение, заместительную ферментную терапию и коррекцию с помощью диеты. В результате специфичность ¹³C-сахарозного теста признана приемлемой [2].

Уточнение чувствительности и специфичности дыхательных тестов на сахарозную недостаточность и их валидация остаются актуальной задачей, поскольку эти неинвазивные методы просты, дешевы и пригодны для скрининговых исследований.

Диагностические подходы при исследовании сахарозной недостаточности кратко представлены в табл. 1.

Большая часть рассмотренных методов, однако, не позволяет дифференцировать варианты генетически детерминированной (первичной) и приобретенной (вторичной) недостаточности сахаразы. Анамнестические данные дают косвенную и ненадежную информацию: как уже отмечалось, наличие врожденной (первичной) энзимопатии можно предполагать при отсутствии активности сахаразы-изомальтазы у новорожденного [8]. Перспективным направлением остается развитие медико-генетических подходов к диагностике сахарозной энзимопатии.

Давно показано, что мутации гена сахаразы-изомальтазы *SI* могут вести к нарушениям разных звеньев метаболизма сахарозы – расщепления в тонкой кишке, межклеточного транспорта, усвоения [9]. Сегодня вклад в снижение активности или ограничение продукции фермента подтвержден как минимум для 37 мутаций [21],

но их фенотипические проявления отчасти совпадают и к тому же сходны с симптомами, вызываемыми вторичной сахарозной энзимопатией [5].

У носителей 2 рецессивных гомозиготных или сочетанных гетерозиготных мутаций гена *SI*, детерминирующих отмену или резкое снижение ферментативной активности, развивается врожденный дефицит сахарозы-изомальтазы (congenital sucrase-isomaltase deficiency, CSID) [22]. Обычно он проявляется в раннем возрасте, но фенотип и тяжесть симптомов могут варьировать в зависимости от специфики и положения (сахарозный или изомальтазный домен) мутаций *SI* и их гомозиготных или гетерозиготных комбинаций [23].

Наибольшее внимание исследователей привлекает участок (локус) rs781470490 гена сахарозы-изомальтазы *SI*, в котором наблюдается делеция (выпадение) пары нуклеотидов AG в нуклеотидных позициях 273-274. В результате делеции на месте нормальной последовательности (AG)₃, т.е. AGAGAG, образуется аллель *c.273_274delAG* с последовательностью (AG)₂ (далее – *SI delAG*). Гомозиготное носительство этого варианта приводит к остановке синтеза фермента и потере способности расщеплять сахарозу на составляющие ее моносахариды [10, 11].

Распространенность недостаточности сахарозы: клиничко-лабораторные и генетические данные

Оценить распространенность нарушений активности сахарозы по клиническим данным сложно. Основная причина в том, что целенаправленных популяционных исследований частот сахарозной энзимопатии не предпринималось. Соответственно, подавляющее большинство публикаций построено на материалах обследований пациентов с различными формами желудочно-кишечных поражений, у которых недостаточность сахарозы может быть лишь симптомом основного заболевания.

Согласно данным клиничко-лабораторных наблюдений в популяциях умеренного климата мальабсорбция сахарозы встречается редко (обзоры: [15, 24]). У населения Северной Европы (этнические датчане и финны) сниженная активность сахарозы диагностирована у 0,3% обследованных, у жителей США – у 0,2% обследованных (межэтнических различий в клинических проявлениях мальабсорбции сахарозы в европеоидных популяциях не выявлено). Единичные случаи первичной (врожденной) мальабсорбции сахарозы описаны у пациентов из Китая и Турции.

Естественно, что дефицит сахарозы чаще выявляется в выборках пациентов с гастроэнтерологической симптоматикой. В качестве примера приведем 2 оценки, дающие расхождение в несколько порядков. Сахарозная энзимопатия была обнаружена у 21% из 203 детей с хроническими жалобами на боли в области живота [25], но при анализе биоптатов тонкой кишки 30 334 пациентов-детей с различными энзимопатиями изолированная недостаточность сахарозы установлена только у 0,04% [10]. Среди 120 взрослых с жалобами

энтерологического характера у 0,8% была подтверждена сочетанная недостаточность сахарозы, мальтазы и изомальтазы, а у 9,2%, помимо всех 3 перечисленных энзимопатий, – еще и дефицит лактазы, т.е. пандисахаридная недостаточность [14]. Недостаточность сахарозы была обнаружена у 41 из 82 пациентов с симптоматикой, включавшей как диарею, так и запоры [26].

Несмотря на малую эпидемиологическую информативность полученных в ходе клиничко-лабораторных обследований гастроэнтерологических больных данных, они позволили выявить популяционную специфику. Было обнаружено, что в некоторых арктических популяциях дефицит сахарозы-изомальтазы распространен значительно шире, чем у населения умеренной климатической зоны. Он был обнаружен у 5% гренландских эскимосов [27] и у 6,9% индейцев Северной Манитобы (Канада) [28].

Эти оценки, даже если предположить их завышенность, слишком отличались от полученных в других регионах, что позволило предположить наличие специфической для арктических популяций предрасположенности к сахарозной энзимопатии [29]. Проверка этой гипотезы стала реальной по мере накопления информации о генетических детерминантах продукции сахарозы-изомальтазы и варибельности гена *SI* [5, 9].

Исследования в европеоидных группах (финские выборки исключены из-за специфичности популяционной истории генофонда) дали для 17 редких однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) *SI* частоты от 0,003 до 1,14%, а суммарно для выборки европейского происхождения ($n=33\ 370$, по материалам открытой базы данных *Exome Aggregation Consortium – ExAC*) доля носителей редких мутантных вариантов *SI* оценена в 2,78% [30]. По материалам *UK Biobank Resource*, носительство редких полиморфизмов *SI* в выборке бессимптомных доноров ($n=31\ 218$) составило 8,0% [31]. Кроме того, для варианта *SI* 15Phe (rs9290264), считающегося относительно распространенным, приводится оценка 1,84% [32]. Подчеркнем, однако, что приведенные частоты носительства аллелей значительно выше числа клинических выявляемых случаев сахарозной недостаточности. В фенотипе генетически детерминированные нарушения усвоения сахарозы проявляются только в случаях гомозиготного носительства соответствующих аллелей, причем даже наиболее распространенные формы полиморфизмов гена *SI* проявляются как минимум в 8 разных вариантах [19].

Соответственно, согласно современным данным, частота носительства точечных мутаций гена *SI* (вне зависимости от того, проявляются ли они в фенотипе) оценивается в 0,0006% [8].

На этом фоне своеобразным вариантом является делеция *SI c.273_274delAG* (краткое обозначение *SI delAG*), в фенотипе выражающаяся в утере способности к продукции фермента [10, 11]. В мировом масштабе ее частота варьирует в пределах 0,0018–0,0021% [8, 33], но, как показано рядом исследований, в арктических популяциях генотипы, включающие аллель *SI delAG*,

Таблица 2. Частота делеции с.273_274delAG в гене *SI* (rs781470490) в выборках населения северных регионов Приуралья, Сибири, Дальнего Востока РФ, Канады и Гренландии ([24], с изм.)

Table 2. Frequency of the c.273_274delAG deletion in the *SI* gene (rs781470490) in samples of the population of the northern regions of the Urals, Siberia, the Far East of the Russian Federation, Canada and Greenland ([24], with modifications)

Популяция <i>Population</i>	<i>n</i>	Частота делеции, в процентах / <i>Deletion frequency, in percentages</i>		Источник <i>Source</i>
		выявленная частота <i>revealed frequency</i>	95% доверительный интервал <i>95% confidence interval</i>	
Русские Сибири / <i>Russians of Siberia</i>	46	0,0	0,0–7,0	[24]
Коми / <i>Komi</i>	39	0,0	0,0–8,0	[37]
Манси / <i>Mansi</i>	48	0,0	0,0–6,0	[24]
Ханты / <i>Khanty</i>	42	0,0	0,0–7,0	
Шорцы / <i>Shors</i>	119	0,0	0,0–3,0	[37]
Ненцы / <i>Nenets</i>	114	0,0	0,0–3,0	[38]
Эвенки / <i>Evenks</i>	65	0,0	0,0–5,0	[34]
Эвены / <i>Evens</i>	71	3,5	1,3–8,5	
Коряки / <i>Koryaks</i>	55	7,3	3,4–14,3	
Чукчи / <i>Chukchi</i>	14	14,3	4,7–33,6	
Эскимосы Канады / <i>Inuit (Canada)</i>	128	17,2	12,6–21,8	[11]
Эскимосы Гренландии / <i>Inuit (Greenland)</i>	263	20,0	19,0–21,1	[35]

встречаются значительно чаще: у 17–20% эскимосов (инуитов) Канады и Гренландии и 3,5–14,3% у охотских эвенов, коряков и чукчей [11, 34, 35].

В соответствии с выдвинутыми ранее предположениями о повышенном риске проявлений генетически детерминированных дисахаридазных энзимопатий у коренного населения высокоширотных регионов [29, 36], свели воедино разрозненные сообщения о частотах варианта *SI delAG* в российских выборках [24, 34, 37, 38]. Результаты обследований 613 представителей 10 этнических групп Приуралья, Сибири и Севера представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, делеций динуклеотида AG в позициях 273_274 гена сахаразы-изомальтазы *SI* (rs781470490) в выборках различных групп населения Предуралья, Западной, Южной и Центральной Сибири (русские, коми, манси, ханты, шорцы, ненцы, эвенки) не обнаружено. До получения новых данных для населения этих регионов носительство динуклеотидной делеции AG в гене *SI* (rs781470490) можно условно принимать на уровне средних мировых частот 0,0018–0,0021% [8, 33]. Носительство данной делеции обнаружено только в выборках коренного населения Северного Приохотья, Камчатки и Чукотки: у эвенов, коряков и чукчей (см. табл. 2, [34]). Подчеркнем, что упоминание в публикации М. Andersen и соавт. [35] о наличии делеции у коренного населения Центральной Сибири ошибочно: датские коллеги неверно атрибутировали географическую локализацию обследованных нами популяций [34].

Анализ истории эскимосов (инуитов) и контактировавших с ними арктических народов показал, что возникновение мутации в виде динуклеотидной делеции AG в локусе rs781470490 гена сахаразы-изомальтазы *SI*, вероятнее всего, было единовременным уникальным событием в популяции неэскимосов в период 1,2–2 тыс.

лет назад [24]. Долговременная изоляция малочисленной группы в сочетании с особенностями образа жизни и питания инуитов (в частности, с дефицитом дисахаридов и крахмала в рационе охотников на морского зверя) способствовали сохранению в их генофонде носительства данной делеции. В период экспансии эскимосов вариант с.273_274delAG распространился в популяциях северных индейцев Канады и Аляски и палеоазиатских народов. Изменения диеты коренных северян, ярко проявившиеся во второй трети XX в., неизбежно провоцировали клинические проявления сахаразо-изомальтазной энзимопатии у носителей данной делеции, что и заставило практических врачей обратить внимание на мальабсорбцию сахарозы как на заболевание, характерное для некоторых арктических популяций [24].

Можно заключить, что повышенные частоты варианта *SI delAG* обнаруживаются только в генофондах коренного населения регионов, входивших в область древних и современных контактов народов Азии и Америки: Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья. Риск фенотипических проявлений сахаразо-изомальтазной энзимопатии в популяциях указанных регионов России оценен в 0,4% при 95% доверительном интервале 0,2–2,3% [24, 34].

Связь сахарозной недостаточности с различными формами неинфекционной кишечной патологии

Согласно клиническим данным, мальабсорбция сахарозы часто сочетается с недостаточностью мальтазы, изомальтазы, трегалазы и лактазы как в различных комбинациях, так и в едином комплексе: последний вариант обозначают как пансахаридазную энзимопатию [3, 7, 14, 15].

Сочетанная недостаточность сахаразы и изомальтазы может быть обусловлена мутацией одного локализованного в хромосоме 3 гена сахаразы-изомальтазы *SI*, но гены других дисахаридаз, лактазы *LCT* и трегалазы *TREN* находятся в других хромосомах (соответственно 2 и 11). Поэтому объяснять феномен поли- и пансахаридазных энзимопатий следует не одновременным возникновением в геноме мутаций генов *SI*, *LCT* и *TREN*, а случайным совпадением носительства их аллельных вариантов, детерминирующих ограниченную активность соответствующих дисахаридаз. Вероятность частот таких совпадений может быть оценена с применением методов современной биоинформатики, но сегодня этот вопрос, несмотря на его потенциальную важность для практической гастроэнтерологии, остается не изученным.

До проведения специальных исследований и получения дополнительных данных резонно принять рабочую гипотезу, согласной которой поли- и пансахаридазные энзимопатии по большей части являются проявлением вторичной, приобретенной ферментативной недостаточности [3, 5, 7]. Повреждения тонкой кишки под воздействием внешних (инфекционных, травматических и т.п.) факторов могут приводить к уменьшению числа нормально функционирующих ворсинок, а сокращение числа апикальных клеток может вести к относительной недостаточности продуцируемых ими ферментов. Поскольку воздействие внешних агентов неизбежно, в той или иной степени затронутой оказывается активность нескольких дисахаридаз.

С этих позиций логичными выглядят сообщения о возможной связи между сахаридазной недостаточностью и СПК – симптомокомплексом, в патофизиологии которого, вероятно, играют роль как средовые факторы, так и генетическая предрасположенность [15, 23, 39–41].

Сахаразо-изомальтазная недостаточность обнаружена у 35% пациентов с СПК, не страдающих целиакией, воспалительными и онкологическими поражениями тонкой кишки [16]. При этом показано, что к манифестации СПК предрасполагают функциональные полиморфизмы гена *SI* [26, 30]. Согласно данным предварительного анализа, риск развития СПК повышен при сочетании определенных генотипов *SI*, некоторых вариантов микробиоты кишечника и особенностей усвоения пищевых углеводов [32]. Наиболее обоснованная точка зрения сводится к тому, что повышенный риск развития СПК может быть обусловлен сочетанием нескольких (как минимум 17) редких и 1 более распространенного (15Phe rs9290264) вариантов гена *SI*, для которых *in vitro* подтверждена сниженная активность дисахаридазы [21, 23, 26, 30–32].

Вероятно, фенотипическим проявлениям мутантных вариантов *SI* способствует наличие сопутствующих (органических, в терминологии авторов публикации [31]) заболеваний, в том числе различных вариантов мальабсорбции углеводов. В частности, очень тщательное по дизайну и статистическому анализу данных исследование L. Thingholm и соавт. [32] выявило ассоциации варианта *SI* 15Phe (rs9290264) с чув-

ствительной к составу пищи микробиотой кишечника. Этот же однонуклеотидный вариант *SI* встречается у пациентов с СПК достоверно чаще, чем в популяции в целом – у 3,69 и 1,84% соответственно ($p=0,044$, отношение рисков 2,04 [32]).

Поскольку роль микробиоты кишечника – лишь один из элементов цепи физиологических, патологических и неврологических реакций, провоцирующих манифестацию СПК [32], ясно, что генотип *SI* может играть определенную, хотя и не решающую роль в развитии этой патологии. Подтверждением такой точки зрения служит тот факт, что при исследованиях большой популяционной когорты из Великобритании ($n=71\ 557$) в выборке пациентов с диагнозом СПК, установленным на основании ограниченного набора диагностических критериев (например, только анамнестических данных), статистически достоверных ассоциаций с генотипом *SI* не выявлено. Однако в подгруппе пациентов с подтвержденным в стационаре диагнозом СПК его статистически значимая связь между проявлениями и генотипами *SI* подтвердилась: отношение рисков (95% доверительный интервал): 1,73 (1,10–2,27), $p=0,009$ [31].

Накопление данных о возможной связи полиморфизмов *SI* с СПК важно по двум причинам.

В плане фундаментальной науки эти исследования дают материал для оценки вклада относительно редких, но разнообразных точечных мутаций гена *SI* в общую картину распространенности дисахаридазных энзимопатий.

С практической точки зрения подтверждение роли вариантов *SI* в развитии СПК может дать практикующему врачу инструмент для ведения пациентов с помощью диетических модификаций, возможно, диеты с пониженным содержанием крахмала и сахарозы или аналогичных специфических углеводных диет [16, 31].

Особенности проявления сахаридазной недостаточности у арктических народов

В исследовании с участием инуитов Гренландии показано, что взрослые гомозиготные носители варианта *SI delAG* отличаются от группы сравнения меньшими значениями индекса массы тела, содержания жировой ткани, уровня триглицеридов в сыворотке крови натощак и остаточного (ремнантного) холестерина (для всех показателей $p<0,01$) [12, 35]. Дальнейший анализ показал, что это, скорее всего, обусловлено как более высокими уровнями циркулирующего в крови ацетата у гомозиготных носителей, так и, отчасти, снижением потребления сахарозы, но не снижением калорийности пищи. Полученные результаты подтверждены на мышах с нокаутированным геном *SI* (линия *Sis-KO*), которые при той же энергетической ценности пищи набирали на сахаросодержащей диете меньшую массу тела, чем мыши дикого типа. В ответ на прием сахарозы мыши линии *Sis-KO* демонстрировали значительно более высокий уровень ацетата и сниженный уровень глюкозы в плазме крови. Предполагается, что такой благоприятный для поддержания здоровья метаболический эффект обусловлен усиленной бактериальной ферментацией

непереваренных углеводов, в частности сахарозы и изомальтозы, избежавших расщепления в тонкой кишке из-за потери сахаразы-изомальтазы. Усиленная бактериальная ферментация этих углеводов может объяснить и более высокий уровень циркулирующего ацетата у гомозигот по варианту *SI delAG* [12, 35]. Как известно, ацетат, как и пропионат, бутират и другие короткоцепочечные жирные кислоты, являются важнейшими метаболитами микробиоты кишечника, играющими большую роль в обеспечении здоровья человека за счет своего противовоспалительного, иммунорегуляторного, противодиабетического, кардиовезикулярного, гепато- и нейрорепрессивного действия [42].

Между тем вопрос о том, насколько полезно повышение уровня ацетата в крови, остается открытым. Обнаружено, в частности, что увеличение продукции ацетата у грызунов приводит к усилению липогенеза и, возможно, индуцирует метаболический синдром [43]. С другой стороны, в адаптированных к обитанию в условиях низких температур популяциях коренного населения высокоширотных регионов особенно часто встречаются варианты «метаболически здорового ожирения», т.е. избыточной массы тела, не сопровождающейся проявлениями метаболического синдрома [44].

Поставленные в силу своей генетической и антропологической истории в условия «естественного эксперимента» арктические популяции человека представляются очень перспективными для более детальных исследований вопросов о роли содержания ацетата в сыворотке крови, потреблении сахарозы с пищей и о перспективах учета генотипа *SI* в диагностических и, возможно, в лечебных целях [12, 35].

В скором времени ожидаются результаты оценки влияния динуклеотидной делеции в гене *SI* на метаболизм, пищевые привычки и предпочтения у гренландских эскимосов в различных группах: у индивидуумов, гомозиготных по варианту *delAG*, и в контрольной выборке с функционирующим геном *SI* [41]. Авторы ожидают, что различия между этими группами будут значительными при европейской (вестернизированной) диете, но слабыми при традиционной гренландской диете с высоким содержанием белков и жиров и отсутствием сахарозы. Нуждаются в подобного рода исследованиях и популяции коренного населения Северо-Восточной Сибири. Полученные ранее результаты скрининга частоты варианта *SI delAG* базировались на выборках небольшого размера [34]. Гомозиготные носители динуклеотидной делеции в изученных выборках чукчей, коряков и эвенов не были обнаружены, однако средняя ожидаемая частота гомозигот в популяциях Чукотки и Северного Приохотья составила 0,4%, что несколько ниже, чем у эскимосов Канады и Гренландии – 2–4% [12]. Тем не менее среди коренного населения Северо-Востока Сибири гомозиготные носители варианта *SI delAG*, по всей видимости, имеют некоторое распространение, особенно на Чукотке, где встречаемость врожденного дефицита сахаразы-изомальтазы, связанного с динуклеотидной делецией в гене *SI*, ожидается на уровне 2% [12].

Следует учитывать, что интенсивные процессы межэтнического смешения на протяжении последнего столетия и приток генов от других народов ведут к вымыванию носительства делеции *c.273_274delAG* из генофондов эскимосов и палеоазиатов. На территории Гренландии это наглядно проявляется при сравнении потомков от моноэтнических (инуит-инуитских) браков и выборки «гренландцев», включившей выходцев как из инуитских, так и из этнически смешанных семей. В первом случае частота варианта *SI delAG* составила 20,0%, во втором – 14,2% ($p < 0,05$) [35]. Поскольку целый ряд исследований подтверждает изменения генофондов аборигенов Северного Приохотья, Камчатки и Чукотки в результате притока генов как из соседних сибирских народов, так и от прошлого, в основном славянского, населения, мы считаем актуальной задачей расширение медико-генетических исследований эпидемиологии сахаразо-изомальтазной недостаточности в популяциях восточно-сибирских и дальневосточных регионов России. В частности, существует вероятность носительства варианта *SI delAG* в популяциях эвенов, ительменов, юкагиров, алеутов, нивхов [24].

Комплексные исследования индивидов с генетически детерминированной сахаразо-изомальтазной энзимопатией важны для уяснения физиологической функции фермента и понимания краткосрочных и долгосрочных последствий, обусловленных утерей способности усваивать сахарозу и крахмал в тонкой кишке. Таким образом, «арктический» вариант гена *SI* имеет большой потенциал для более глубокого понимания механизмов регуляции метаболизма углеводов.

Заключение

Нарушения усвоения наиболее распространенного пищевого дисахарида, сахарозы, чаще всего обусловлены внешними причинами, приводящими к нарушению функции апикальных клеток ворсинок тонкой кишки. Более редкий вариант – первичная, генетически детерминированная энзимопатия, развивающаяся в результате мутаций гена сахаразы-изомальтазы *SI*.

До недавнего времени можно было судить о распространенности сахарозной энзимопатии по данным клинических обследований пациентов гастроэнтерологического профиля. Отсутствие популяционных или скрининговых исследований затрудняло оценку распространенности данной патологии в различных группах населения. Перспективы для уточнения эпидемиологии сахарозной энзимопатии открывают методы медицинской генетики и возможность использования баз данных распространенности генетических детерминант сахаразо-изомальтазной недостаточности. Кроме того, медико-генетические методы исследования повышают точность дифференциальной диагностики первичной и вторичной сахарозной энзимопатии и других форм нарушений усвоения ди- и полисахаридов.

Сегодня известно около 150 мутаций гена *SI*, для 37 из них подтвержден вклад в снижение активности или ограничение продукции сахаразы (описано как минимум 8 вариантов фенотипических проявлений). Распространенность точечных мутаций *SI* оценивается в 0,0006%, но в популяциях коренного населения арктических регионов Восточной Азии, Америки и Гренландии очень высоко (5–21%) носительство такой специфической мутации, как делеция *SI delAG* (rs781470490). При гомозиготном носительстве *SI delAG* приводит к неспособности расщепления сахарозы в тонкой кишке. Согласно имеющимся оценкам, обусловленный носительством *SI delAG*

риск клинических проявлений сахарозной энзимопатии у представителей коренного населения Чукотки, Камчатки и Северного Приохотья варьирует от 0,2 до 2,3%. Рекомендуется проверка сообщений о менее выраженной склонности к нарушениям липидного обмена у носителей *SI delAG* по сравнению с группой сравнения.

Недавние исследования показали, что проявления мутантных вариантов *SI* в фенотипе ассоциированы с наличием сопутствующих форм мальабсорбции углеводов (лактозы, трегалозы) и особенностями микробиоты кишечника. Сообщается, что вариант *SI 15Phe* (rs9290264) может способствовать развитию СПК.

Сведения об авторах

Козлов Андрей Игоревич (Andrey I. Kozlov) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории антропозкологии НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, ведущий научный сотрудник Международной лаборатории исследований социальной интеграции ФГБОУ ВО НИУ ВШЭ, главный научный сотрудник ФГБНУ «МГНЦ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.kozlov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6710-4862>

Малыарчук Борис Аркадьевич (Boris A. Malyarchuk) – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, руководитель лаборатории генетики ФГБНУ Институт биологических проблем Севера ДВО РАН (Магадан, Российская Федерация)

E-mail: malbor@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0304-0652>

Литература

- Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food intolerances // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 7. Article ID 1684. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071684>
- Frissora C.L., Rao S.S.C. Sucrose intolerance in adults with common functional gastrointestinal symptoms // *Proc. (Bayl. Univ. Med. Cent.)*. 2022. Vol. 35, N 6. P. 790–793. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2114070>
- Deb C., Campion S., Derrick V., Ruiz V., Abomoelak B., Aydella A. et al. Sucrase-isomaltase gene variants in patients with abnormal sucrase activity and functional gastrointestinal disorders // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2021. Vol. 72, N 1. P. 29–35. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002852>
- Hauri H.P., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M.J. Transport to cell surface of intestinal sucrase-isomaltase is blocked in the Golgi apparatus in a patient with congenital sucrase-isomaltase deficiency // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1985. Vol. 82, N 13. P. 4423–4427. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.13.4423>
- Cohen S.A. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency // *Mol. Cell. Pediatr.* 2016. Vol. 3, N 1. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0028-0>
- Sucrose malabsorption // *Br. Med. J.* 1977. Vol. 1, N 6076. P. 1558–1559. PMID: 871663; PMCID: PMC1607373.
- Dbar S., Akhmadullina O., Sabelnikova E., Belostotskiy N., Parfenov A., Bykova S. et al. Patients with functional bowel disorder have disaccharidase deficiency: a single-center study from Russia // *World J. Clin. Cases*. 2021. Vol. 9, N 17. P. 4178–4187. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i17.4178>
- De Leusse C., Roman C., Roquelaure B., Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD // *Arch. Pediatr.* 2022. Vol. 29, N 8. P. 599–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.08.005>
- Naim H.Y., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M., Milla P., Schmitz J., Hauri H.P. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme // *J. Clin. Invest.* 1988. Vol. 82, N 2. P. 667–679. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI113646>
- Nichols B.L. Jr, Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55, suppl. 2. P. S28–S30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64>
- Marcadier J.L., Boland M., Scott C.R., Issa K., Wu Z., McIntyre A.D. et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation // *Can. Med. Assoc. J.* 2015. Vol. 187, N 2. P. 102–107. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.140657>
- Senftleber N.K., Ramne S., Moltke I., Jorgensen M.E., Albrechtsen A., Hansen T. et al. Genetic loss of sucrase-isomaltase function: mechanisms, implications, and future perspectives // *Appl. Clin. Genet.* 2023. Vol. 16. P. 31–39. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S401712>
- Treem W.R. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55, suppl. 2. P. S7–S13. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90>
- Viswanathan L., Rao S.S.C., Kennedy K., Sharma A., Yan Y., Jimenez E. Prevalence of disaccharidase deficiency in adults with unexplained gastrointestinal symptoms // *J. Neurogastroenterol. Motil.* 2020. Vol. 26, N 3. P. 384–390. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm19167>
- Viswanathan L., Rao S.S. Intestinal disaccharidase deficiency in adults: evaluation and treatment // *Curr. Gastroenterol. Rep.* 2023. Vol. 25, N 6. P. 134–139. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00870-z>
- Kim S.B., Calmet F.H., Garrido J., Garcia-Buitrago M.T., Moshiree B. Sucrase-isomaltase deficiency as a potential masquerader in irritable bowel syndrome // *Dig. Dis. Sci.* 2020. Vol. 65, N 2. P. 534–540. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05780-7>
- Nichols B.L., Avery S.E., Karnsakul W., Jahoor F., Sen P., Swallow D.M. et al. Congenital maltase-glucoamylase deficiency associated with lactase and sucrase deficiencies // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2002. Vol. 35, N 4. P. 573–579. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200210000-00022>
- Smith H., Romero B., Flood E., Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency // *Qual. Life Res.* 2021. Vol. 30, N 8. P. 2329–2338. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-021-02819-z>
- Naim H.Y., Heine M., Zimmer K.P. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2012. Vol. 55, suppl. 2. P. S13–S20. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b>
- Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M., Di Stefano M., Basilisco G. et al.; 1st Rome H2-Breath Testing Consensus

- Conference Working Group. Methodology and indications of H₂-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29, suppl. 1. P. 1–49. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>
21. Chumpitazi B.P., Lewis J., Cooper D., D'Amato M., Lim J., Gupta S. et al. Hypomorphic SI genetic variants are associated with childhood chronic loose stools // *PLoS One*. 2020. Vol. 15, N 5. Article ID e0231891. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231891>
 22. Gericke B., Amiri M., Scott C.R., Naim H.Y. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients // *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2017. Vol. 1863, N 3. P. 817–826. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.12.017>
 23. Camilleri M., Zhernakova A., Bozzarelli I., D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome: shifting gear via biobank-scale studies // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 19, N 11. P. 689–702. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00662-2>
 24. Козлов А.И., Малярчук Б.А., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г. Нарушения усвоения сахарозы подтверждают своеобразие генетической истории эскимосов // *Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология*. 2023. № 2. С. 82–91. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2023.2.082-091>
 25. El-Chammas K., Williams S.E., Miranda A. Disaccharidase deficiencies in children with chronic abdominal pain // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017. Vol. 41, N 3. P. 463–469. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607115594675>
 26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadzadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M. et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome // *Gut*. 2018. Vol. 67, N 2. P. 263–270. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312456>
 27. Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Sucrase deficiency in Greenland. Incidence and genetic aspects // *Scand. J. Gastroenterol.* 1987. Vol. 22, N 1. P. 24–28. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365528708991851>
 28. Ellestad-Sayed J.J., Haworth J.C. Disaccharide consumption and malabsorption in Canadian Indians // *Am. J. Clin. Nutr.* 1977. Vol. 30, N 5. P. 698–703. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.5.698>
 29. Kozlov A., Vershubsky G., Borinskaya S., Sokolova M., Nuvano V. Activity of disaccharidases in Arctic populations: evolutionary aspects // *J. Physiol. Anthropol.* 2005. Vol. 24, N 4. P. 473–476. DOI: <https://doi.org/10.2114/jpa.24.473>
 30. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G. et al. Increased prevalence of rare sucrase-isomaltase pathogenic variants in irritable bowel syndrome patients // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2018. Vol. 16, N 10. P. 1673–1676. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.047>
 31. Zheng T., Camargo-Tavares L., Bonfiglio F., Marques F.Z., Naim H.Y., D'Amato M. Rare hypomorphic sucrase isomaltase variants in relation to irritable bowel syndrome risk in UK Biobank // *Gastroenterology*. 2021. Vol. 161, N 5. P. 1712–1714. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.063>
 32. Thingholm L., Rühlemann M., Wang J., Hübenenthal M., Lieb W., Laudes M. et al. Sucrase-isomaltase 15Phe IBS risk variant in relation to dietary carbohydrates and faecal microbiota composition // *Gut*. 2019. Vol. 68. P. 177–178. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315841>
 33. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., Wang Q. et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans // *Nature*. 2020. Vol. 581, N 7809. P. 434–443. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7> PMID: 32461654; PMCID: PMC7334197
 34. Малярчук Б.А., Деренко М.В., Денисова Г.А. Частота неактивного варианта сахаразы-изомальтазы у коренного населения Северо-Восточной Азии // *Генетика*. 2017. Т. 53, № 9. С. 1109–1111. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817090090>
 35. Andersen M., Skotte L., Jorsboe E., Polito R., Staeger F.F., Aldiss P. et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts // *Gastroenterology*. 2022. Vol. 162, N 4. P. 1171–1182.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.236>
 36. Козлов А.И. Связанные с потреблением углеводных продуктов нутрициологические и генетические риски развития ожирения у коренных северян // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 1. С. 5–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001>
 37. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Лавряшина М.Б., Остроухова И.О. Отражение особенностей традиционного питания в генофондах народов с лесо-таёжным типом природопользования // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*, 2020. № 3. С. 46–56. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.3.046-056>
 38. Козлов А.И., Лавряшина М.Б., Вершубская Г.Г., Балановская Е.В. Своеобразие субэтнических групп немцев по генетическим детерминантам метаболизма сахарозы, трегалозы и лактозы // *Вестник Московского университета. Серия XXIII. Антропология*. 2022. № 3. С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.063-071>
 39. Chiruvella V., Cheema A., Arshad H.M.S., Chan J.T., Yap J.E.L. Sucrase-isomaltase deficiency causing persistent bloating and diarrhea in an adult female // *Cureus*. 2021. Vol. 13, N 4. Article ID e14349. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14349>
 40. Foley A., Halmos E.P., Husein D.M., Fehily S.R., Löscher B.S., Franke A. et al. Adult sucrase-isomaltase deficiency masquerading as IBS // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 6. P. 1237–1238. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326153>
 41. Senftleber N.K., Pedersen K.S., Jorgensen C.S., Pedersen H., Christensen M.M.B., Madsen E.K. et al. The effect of sucrase-isomaltase deficiency on metabolism, food intake and preferences: protocol for a dietary intervention study // *Int. J. Circumpolar Health*. 2023. Vol. 82, N 1. Article ID 2178067. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2178067>
 42. Xiong R.-G., Zhou D.-D., Wu S.-X., Huang S.-Y., Saimaiti A., Yang Z.J. et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids // *Foods*. 2022. Vol. 11, N 18. Article ID 2863. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11182863>
 43. Perry R., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L. et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome // *Nature*. 2016. Vol. 534, N 7606. P. 213–217. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18309>
 44. Ocobock C., Niclou A. Commentary – fat but fit...and cold? Potential evolutionary and environmental drivers of metabolically healthy obesity // *Evol. Med. Public Health*. 2022. Vol. 10, N 1. P. 400–408. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoac030>

References

1. Tuck C.J., Biesiekierski J.R., Schmid-Grendelmeier P., Pohl D. Food intolerances. *Nutrients*. 2019; 11 (7): 1684. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071684>
2. Frizzera C.L., Rao S.S.C. Sucrose intolerance in adults with common functional gastrointestinal symptoms. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2022; 35 (6): 790–3. DOI: <https://doi.org/10.1080/08998280.2022.2114070>
3. Deb C., Champion S., Derrick V., Ruiz V., Abomoelak B., Avdella A., et al. Sucrase-isomaltase gene variants in patients with abnormal sucrase activity and functional gastrointestinal disorders. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2021; 72 (1): 29–35. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002852>
4. Hauri H.P., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M.J. Transport to cell surface of intestinal sucrase-isomaltase is blocked in the Golgi apparatus in a patient with congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1985; 82 (13): 4423–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.82.13.4423>
5. Cohen S.A. The clinical consequences of sucrase-isomaltase deficiency. *Mol Cell Pediatr.* 2016; 3 (1): 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40348-015-0028-0>
6. Sucrose malabsorption. *Br Med J*. 1977; 1 (6076): 1558–9. PMID: 871663; PMCID: PMC1607373.
7. Dbar S., Akhmadullina O., Sabelnikova E., Belostotskiy N., Parfenov A., Bykova S., et al. Patients with functional bowel disorder have disaccharidase deficiency: a single-center study from Russia. *World J Clin Cases*. 2021; 9 (17): 4178–87. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i17.4178>
8. De Leusse C., Roman C., Roquelaure B., Fabre A. Estimating the prevalence of congenital disaccharidase deficiencies using allele frequencies from gnomAD. *Arch Pediatr.* 2022; 29 (8): 599–603. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2022.08.005>
9. Naim H.Y., Roth J., Sterchi E.E., Lentze M., Milla P., Schmitz J., Hauri H.P. Sucrase-isomaltase deficiency in humans. Different mutations disrupt intracellular transport, processing, and function of an intestinal brush border enzyme. *J Clin Invest.* 1988; 82 (2): 667–79. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI113646>
10. Nichols B.L. Jr, Adams B., Roach C.M., Ma C.X., Baker S.S. Frequency of sucrase deficiency in mucosal biopsies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55 (suppl 2): S28–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421405.42386.64>
11. Marcadier J.L., Boland M., Scott C.R., Issa K., Wu Z., McIntyre A.D., et al. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: identification of a common Inuit founder mutation. *Can Med Assoc J*. 2015; 187 (2): 102–7. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.140657>

12. Senftleber N.K., Ramne S., Moltke I., Jorgensen M.E., Albrechtsen A., Hansen T., et al. Genetic loss of sucrase-isomaltase function: mechanisms, implications, and future perspectives. *Appl Clin Genet*. 2023; 16: 31–9. DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S401712>
13. Treem W.R. Clinical aspects and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (suppl 2): S7–13. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421401.57633.90>
14. Viswanathan L., Rao S.S.C., Kennedy K., Sharma A., Yan Y., Jimenez E. Prevalence of disaccharidase deficiency in adults with unexplained gastrointestinal symptoms. *J Neurogastroenterol Motil*. 2020; 26 (3): 384–90. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm19167>
15. Viswanathan L., Rao S.S. Intestinal disaccharidase deficiency in adults: evaluation and treatment. *Curr Gastroenterol Rep*. 2023; 25 (6): 134–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11894-023-00870-z>
16. Kim S.B., Calmet F.H., Garrido J., Garcia-Buitrago M.T., Moshiree B. Sucrase-isomaltase deficiency as a potential masquerader in irritable bowel syndrome. *Dig Dis Sci*. 2020; 65 (2): 534–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05780-7>
17. Nichols B.L., Avery S.E., Karnsakul W., Jahoor F., Sen P., Swallow D.M., et al. Congenital maltase-glucoamylase deficiency associated with lactase and sucrase deficiencies. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002; 35 (4): 573–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005176-200210000-00022>
18. Smith H., Romero B., Flood E., Boney A. The patient journey to diagnosis and treatment of congenital sucrase-isomaltase deficiency. *Qual Life Res*. 2021; 30 (8): 2329–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11366-021-02819-z>
19. Naim H.Y., Heine M., Zimmer K.P. Congenital sucrase-isomaltase deficiency: heterogeneity of inheritance, trafficking, and function of an intestinal enzyme complex. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 55 (suppl 2): S13–20. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000421402.57633.4b>
20. Gasbarrini A., Corazza G.R., Gasbarrini G., Montalto M., Di Stefano M., Basilisco G., et al.; Ist Rome H2-Breath Testing Consensus Conference Working Group. Methodology and indications of H2-breath testing in gastrointestinal diseases: the Rome Consensus Conference. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (suppl 1): 1–49. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2009.03951.x>
21. Chumpitazi B.P., Lewis J., Cooper D., D'Amato M., Lim J., Gupta S., et al. Hypomorphic SI genetic variants are associated with childhood chronic loose stools. *PLoS One*. 2020; 15 (5): e0231891. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0231891>
22. Gericke B., Amiri M., Scott C.R., Naim H.Y. Molecular pathogenicity of novel sucrase-isomaltase mutations found in congenital sucrase-isomaltase deficiency patients. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017; 1863 (3): 817–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2016.12.017>
23. Camilleri M., Zhernakova A., Bozzarelli I., D'Amato M. Genetics of irritable bowel syndrome: shifting gear via biobank-scale studies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2022; 19 (11): 689–702. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-022-00662-2>
24. Kozlov A.I., Malyarchuk B.A., Lavryashina M.B., Vershubskaya G.G. Sucrose malabsorption confirms the distinctive genetic history of the Inuit. *Vestnik Moskovskogo Universiteta. Seriya 23: Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23. Anthropology]*. 2023; (2): 82–91. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2023.2.082-091> (in Russian)
25. El-Chammas K., Williams S.E., Miranda A. Disaccharidase deficiencies in children with chronic abdominal pain. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41 (3): 463–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607115594675>
26. Henström M., Diekmann L., Bonfiglio F., Hadizadeh F., Kuech E.M., von Köckritz-Blickwede M., et al. Functional variants in the sucrase-isomaltase gene associate with increased risk of irritable bowel syndrome. *Gut*. 2018; 67 (2): 263–70. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-312456>
27. Gudmand-Hoyer E., Fenger H.J., Kern-Hansen P., Madsen P.R. Sucrase deficiency in Greenland. Incidence and genetic aspects. *Scand J Gastroenterol*. 1987; 22 (1): 24–8. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365528708991851>
28. Ellestad-Sayed J.J., Haworth J.C. Disaccharide consumption and malabsorption in Canadian Indians. *Am J Clin Nutr*. 1977; 30 (5): 698–703. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/30.5.698>
29. Kozlov A., Vershubsky G., Borinskaya S., Sokolova M., Nuvano V. Activity of disaccharidases in Arctic populations: evolutionary aspects. *J Physiol Anthropol*. 2005; 24 (4): 473–6. DOI: <https://doi.org/10.2114/jpa.24.473>
30. Garcia-Etxebarria K., Zheng T., Bonfiglio F., Bujanda L., Dlugosz A., Lindberg G., et al. Increased prevalence of rare sucrase-isomaltase pathogenic variants in irritable bowel syndrome patients. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 16 (10): 1673–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2018.01.047>
31. Zheng T., Camargo-Tavares L., Bonfiglio F., Marques F.Z., Naim H.Y., D'Amato M. Rare hypomorphic sucrase isomaltase variants in relation to irritable bowel syndrome risk in UK Biobank. *Gastroenterology*. 2021; 161 (5): 1712–4. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.06.063>
32. Thingholm L., Rühlemann M., Wang J., Hüenthal M., Lieb W., Laudes M., et al. Sucrase-isomaltase 15Phe IBS risk variant in relation to dietary carbohydrates and faecal microbiota composition. *Gut*. 2019; 68: 177–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-315841>
33. Karczewski K.J., Francioli L.C., Tiao G., Cummings B.B., Alföldi J., Wang Q., et al. The mutational constraint spectrum quantified from variation in 141,456 humans. *Nature*. 2020; 581 (7809): 434–43. DOI: <https://doi.org/https://doi.org/10.1038/s41586-020-2308-7> PMID: 32461654; PMCID: PMC7334197.
34. Malyarchuk B.A., Derenko M.V., Denisova G.A. The frequency of inactive sucrase-isomaltase variant in indigenous populations of Northeast Asia. *Genetika [Genetics]*. 2017; 53 (9): 1109–1111. DOI: <https://doi.org/10.7868/S0016675817090090> (in Russian)
35. Andersen M., Skotte L., Jorsboe E., Polito R., Staeger F.F., Aldiss P., et al. Loss of sucrase-isomaltase function increases acetate levels and improves metabolic health in Greenlandic cohorts. *Gastroenterology*. 2022; 162 (4): 1171–82.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.12.236>
36. Kozlov A.I. Nutritional and genetic risks of obesity development in indigenous northerners associated with the consumption of carbohydrate products. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (1): 5–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10001> (in Russian)
37. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Lavryashina M.B., Ostroukhova I.O. The features of traditional nutrition in the gene pools of peoples with a forest-taiga type of nature management. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23. Anthropology]*. 2020; (3): 46–56. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.3.046-056> (in Russian)
38. Kozlov A.I., Lavryashina M.B., Vershubskaya G.G., Balanovskaya E.V. The peculiarity of sub-ethnic groups of Nenets in genetic determinants of the metabolism of sucrose, trehalose and lactose. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya [Bulletin of Moscow University. Series 23. Anthropology]*. 2022; (3): 63–71. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2022.3.063-071> (in Russian)
39. Chiruvella V., Cheema A., Arshad H.M.S., Chan J.T., Yap J.E.L. Sucrase-isomaltase deficiency causing persistent bloating and diarrhea in an adult female. *Cureus*. 2021; 13 (4): e14349. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.14349>
40. Foley A., Halmos E.P., Husein D.M., Fehily S.R., Löscher B.S., Franke A., et al. Adult sucrase-isomaltase deficiency masquerading as IBS. *Gut*. 2022; 71 (6): 1237–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-326153>
41. Senftleber N.K., Pedersen K.S., Jorgensen C.S., Pedersen H., Christensen M.M.B., Madsen E.K., et al. The effect of sucrase-isomaltase deficiency on metabolism, food intake and preferences: protocol for a dietary intervention study. *Int J Circumpolar Health*. 2023; 82 (1): 2178067. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2023.2178067>
42. Xiong R.-G., Zhou D.-D., Wu S.-X., Huang S.-Y., Saimaiti A., Yang Z.J., et al. Health benefits and side effects of short-chain fatty acids. *Foods*. 2022; 11 (18): 2863. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11182863>
43. Perry R., Peng L., Barry N.A., Cline G.W., Zhang D., Cardone R.L., et al. Acetate mediates a microbiome-brain-β-cell axis to promote metabolic syndrome. *Nature*. 2016; 534 (7606): 213–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18309>
44. Ocobock C., Niclou A. Commentary – fat but fit...and cold? Potential evolutionary and environmental drivers of metabolically healthy obesity. *Evol Med Public Health*. 2022; 10 (1): 400–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/emph/eoac030>

Для корреспонденции

Вараева Юргита Руслановна – научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 115446, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21
 Телефон: (925) 384-18-94
 E-mail: varaeva@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5274-2773>

Стародубова А.В.^{1,2}, Шапошникова Н.Н.¹, Вараева Ю.Р.¹, Кириченко Т.В.³, Маркина Ю.В.³, Толстик Т.В.³, Никитюк Д.Б.¹

Влияние диетотерапии и регулярных физических нагрузок на секрецию моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1) моноцитами у пациентов с ожирением и ишемической болезнью сердца

The influence of diet therapy and regular physical trainings on monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) secretion by monocytes among obese patients with coronary heart disease

Starodubova A.V.^{1,2}, Shaposhnikova N.N.¹, Varaeva Yu.R.¹, Kirichenko T.V.³, Markina Yu.V.³, Tolstik T.V.³, Nikityuk D.B.¹

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 129226, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского», 119991, г. Москва, Российская Федерация

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

² Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 129226, Moscow, Russian Federation

³ Petrovsky National Research Center of Surgery, 119991, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 22-25-00414, <https://rscf.ru/project/22-25-00414/>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Стародубова А.В., Вараева Ю.Р., Кириченко Т.В.; сбор и обработка данных – Шапошникова Н.Н., Вараева Ю.Р., Маркина Ю.В., Толстик Т.В.; статистическая обработка данных – Шапошникова Н.Н., Вараева Ю.Р., Кириченко Т.В.; написание статьи – Стародубова А.В., Шапошникова Н.Н., Вараева Ю.Р., Кириченко Т.В.; редактирование – Стародубова А.В., Никитюк Д.Б.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Стародубова А.В., Шапошникова Н.Н., Вараева Ю.Р., Кириченко Т.В., Маркина Ю.В., Толстик Т.В., Никитюк Д.Б. Влияние диетотерапии и регулярных физических нагрузок на секрецию моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1) моноцитами у пациентов с ожирением и ишемической болезнью сердца // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 63–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-63-72>

Статья поступила в редакцию 13.12.2023. **Принята в печать** 01.02.2024.

Funding. The study was supported by a grant from the Russian Science Foundation № 22-25-00414, <https://rscf.ru/project/22-25-00414/>.

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

Contribution. Concept and design of the study – Starodubova A.V., Varaeva Yu.R., Kirichenko T.V.; data collection and processing – Shaposhnikova N.N., Varaeva Yu.R., Markina Yu.V., Tolstik T.V.; statistical analysis – Shaposhnikova N.N., Varaeva Yu.R., Kirichenko T.V.; manuscript preparation – Starodubova A.V., Shaposhnikova N.N., Varaeva Yu.R., Kirichenko T.V.; editing – Starodubova A.V., Nikityuk D.B.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Starodubova A.V., Shaposhnikova N.N., Varaeva Yu.R., Kirichenko T.V., Markina Yu.V., Tolstik T.V., Nikityuk D.B. The influence of diet therapy and regular physical trainings on monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) secretion by monocytes among obese patients with coronary heart disease. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2024; 93 (2): 63–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-63-72> (in Russian)

Received 13.12.2023. **Accepted** 01.02.2024.

Хроническое системное воспаление выступает одним из ведущих патогенетических факторов развития атеросклеротических изменений у пациентов с ожирением. В настоящее время влияние питания и физической активности при ожирении на секрецию моноцитами цитокинов остается мало изученным.

Цель исследования – оценка влияния диетотерапии и регулярных физических нагрузок на секрецию моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1) моноцитами у пациентов с ожирением и ишемической болезнью сердца.

Материал и методы. В исследование были включены 27 пациентов с ожирением (индекс массы тела >30 кг/м²) и подтвержденным диагнозом «ишемическая болезнь сердца», которые в течение 12 нед получали рацион с пониженной калорийностью (1513–1885 ккал/сут), с ограничением легкоусвояемых углеводов и пищевой соли, с включением крестоцветных (200 г/сут), сезонных темных ягод (70 г/сут) и зеленого чая (200 мл/сут), а также регулярные физические нагрузки (2 тренировки в неделю продолжительностью не менее 40 мин). У участников исследования до и после вмешательства определяли композиционный состав тела, биохимические показатели крови, уровень секреции MCP-1 в первичной культуре моноцитов, выделенных из крови методом иммуномагнитной сепарации.

Результаты. На фоне значимого снижения массы тела (-4,0%) и выраженности абдоминального ожирения (окружность талии -4,2%; площадь висцерального жира -5,4%), концентрации общего холестерина (-9,8%), холестерина липопротеинов низкой плотности (-16,6%) и триглицеридов (-26,0%) наблюдалось улучшение результатов теста 6-минутной ходьбы (+10,33%), у пациентов в 2,8 раза снизилась липополисахарид-стимулированная секреция MCP-1 ($p=0,005$).

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что на фоне диетотерапии и регулярных физических нагрузок у пациентов с ожирением и ишемической болезнью сердца может снижаться функциональная провоспалительная активность моноцитов.

Ключевые слова: диетотерапия; физические нагрузки; моноцитарный хемотаксический фактор 1; секреция моноцитами; ожирение; ишемическая болезнь сердца

Chronic systemic inflammation is one of the leading pathogenetic pathways for the development of atherosclerosis in obese patients. In this regard, it seems promising to evaluate the effect of the diet and physical exertion on the proinflammatory activity of monocytes.

The purpose of this research was to evaluate the effect of the diet and regular physical trainings on the secretion of monocyte chemotactic factor 1 (MCP-1) by monocytes in obese patients with coronary artery disease.

Material and methods. 27 obese participants (body mass index >30 kg/m²) with a confirmed diagnosis of coronary heart disease were recruited. All participants were prescribed with 12 weeks of a specialized diet with a restriction of simple carbohydrates and salt, a 500-kcal daily energy deficit, and with inclusion of cruciferous (200 g per day), seasonal dark berries (70 g per day) and green tea (200 ml per day). The regular assisted physical trainings were also administered. The body composition, blood biochemical parameters and MCP-1 secretion rates in the primary culture of monocytes isolated from blood samples via the immunomagnetic separation method were assessed before and after the intervention.

Results. As a result, after the 12-weeks intervention the reliable body weight loss (-4.0%), waist circumference (-4.2%), visceral fat (-5.4%), total cholesterol (-9.8%), LDL-cholesterol (-16.6%) and triglycerides (-26.0%), an improvement in the results of the 6-minute walk test (+10.33%) was achieved, as well as an LPS-stimulated monocytes secretion of MCP-1 decreased by 2.8 times ($p=0.005$).

Conclusion. Overall, the results suggest that diet and regular physical activity in patients with obesity and coronary heart disease may decrease the functional “proinflammatory” activity of monocytes.

Keywords: diet; physical trainings; monocyte chemotactic factor 1; obesity; coronary heart disease

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются ведущей причиной преждевременной смерти во всем мире. В 2019 г. от ССЗ умерли около 17,8 млн человек, из них 8,9 млн человек от ишемической болезни сердца (ИБС) [1]. Основными факторами риска ИБС

остаются артериальная гипертензия, сахарный диабет, нарушение питания, дислипидемия, курение, психосоциальный стресс, а также ожирение и абдоминальное ожирение [2]. Наличие ожирения не только повышает риск развития, но и отягощает течение ИБС, потенцируя

процессы системного воспалительного ответа, эндотелиальной дисфункции, окислительного и клеточного стресса [3–6].

Одним из значимых патогенетических факторов развития атеросклероза коронарных артерий при ожирении выступает хроническое системное воспаление. Жировая ткань, в особенности висцеральная, экспрессирует широкий спектр биологически активных соединений, ассоциированных с воспалением, включая моноцитарный хемотаксический фактор 1 (MCP-1), фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкины (ИЛ) 1, ИЛ-6 и ИЛ-8 и др., а также ряд факторов роста, например трансформирующий фактор роста β (TGF- β) [7]. Повышение синтеза вышеуказанных соединений висцеральной жировой тканью при ее избыточном накоплении способствует следующим изменениям: привлечению циркулирующих макрофагов путем воздействия MCP-1 на рецептор β -хемокинов (CCR2), сверхактивируемой пролиферации макрофагов по типу M2 через альтернативный сигнальный путь посредством ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) и митоген-активируемой протеинкиназы, стимуляции провоспалительной активации моноцитов и макрофагов в виде оверэкспрессии цитокинов и профиброгенных факторов роста [8, 9], а также активации миофибробластов и стимуляции синтеза ими ИЛ-1, 6 и TGF- β , что замыкает «патогенетический круг» [7].

В ряду перечисленных цитокинов отдельный интерес представляет MCP-1. Изначальные данные о повышении как экспрессии генов (в частности, продукции матричной РНК), так и уровней MCP-1 в тканях и системном кровотоке в ответ на постишемическую реперфузию в разных типах тканей на животных моделях [10] были подтверждены и у пациентов с ИБС. Так, повышенные базальные уровни MCP-1 в крови у пациентов с ИБС напрямую связаны со снижением сократительной способности миокарда и риском инфаркта миокарда [11]. В норме MCP-1 синтезируется в ответ на повреждение тканей с целью привлечения макрофагов, их противовоспалительной активации и запуска процессов репарации [12]. При избыточной активации макрофагов при ИБС, наоборот, наблюдается сверхэкспрессия цитокинов и чрезмерная активация фибропластических процессов, что приводит к «вторичному повреждению» миокарда. И хотя конкретные патогенетические пути активации продукции MCP-1 остаются не до конца раскрытыми, повышение уровня MCP-1 наблюдается даже при субклиническом утолщении комплекса интима–медиа и рассматривается на сегодняшний день как потенциальный биомаркер ранних стадий атеросклероза [13, 14].

Особый интерес представляет перспектива управления системным воспалительным ответом, в том числе при ожирении и ССЗ, за счет диетологических вмешательств и физических нагрузок. Однако в настоящий момент данная проблема остается малоизученной, и накоплено недостаточно сведений о динамике биомаркеров атеросклероза и воспаления на фоне комплексных программ немедикаментозного лечения.

Цель настоящего исследования – оценка влияния диетотерапии и регулярных физических нагрузок на секрецию MCP-1 моноцитами у пациентов с ожирением и ИБС.

Материал и методы

Исследование проведено на базе Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», одобрено решением локального комитета по этике (протокол № 1 от 16.01.2022).

Объект исследования: пациенты с ожирением и ИБС.

Критерии включения:

1. Возраст от 50 до 75 лет.
2. Индекс массы тела (ИМТ) >30 кг/м².
3. В анамнезе – острый коронарный синдром и/или аортокоронарное шунтирование и/или стентирование коронарных артерий за 6 мес или более до момента включения в исследование.
4. Возможность принять самостоятельное взвешенное решение об участии в исследовании и подписать информированное согласие.

Сахарный диабет служил критерием исключения, в связи с чем всем участникам оценивали уровни глюкозы крови натощак и гликированного гемоглобина, при значениях $<7,0$ ммоль/л и 6,5% соответственно проводили тест на толерантность к глюкозе.

Мощность исследования – 27 участников.

Продолжительность наблюдения – 12 нед.

Всем участникам, соответствующим критериям отбора, после подписания информированного согласия проводили физикальное обследование и сбор анамнеза, ультразвуковое сканирование сонных артерий, определение композиционного состава тела, взятие венозной крови, тест 6-минутной ходьбы. Оценку состава тела осуществляли методом биоимпедансометрии на стационарном анализаторе состава тела «InBody 770» (InBody Co. Ltd., Корея) в утренние часы, после периода 12-часового голодания с определением абсолютного и относительного количества жировой массы, тощей массы, мышечно-скелетной мускулатуры. Ультразвуковое дуплексное сканирование сонных артерий в В-режиме проводили на ультразвуковом сканере GE Logiq E (General Electric США) с учетом следующих параметров: показатель степени стеноза при наличии атеросклеротической бляшки, рассчитанный по шкале NASCET [15], и толщина комплекса интима–медиа общих сонных артерий (ТИМС ОСА), рассчитанная как средний показатель по результатам 6 измерений ТИМС дальней стенки дистального 10-миллиметрового фрагмента правой и левой общей сонной артерии в трех проекциях [16].

В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности (ХС ЛПВП, ХС ЛПНП) и триглицеридов (исходно $n=27$, повторно $n=24$). С целью оценки функционального статуса в начале и по окончании исследования проводили тест 6-минутной ходьбы.

Характеристика вмешательства

Комплексное вмешательство включало диетотерапию и регулярные физические нагрузки сроком 12 нед (82–86 дней). Исходно был разработан специализированный рацион, включающий 200 г/сут крестоцветных (капуста, брокколи, кале, цветная капуста, салатная зелень и пр.), 70 г сезонных темных ягод (голубика, черника, ежевика, черная смородина) и 200 мл зеленого чая в качестве источников полифенолов. Потребление легкоусвояемых углеводов и пищевой соли было ограничено (менее 220 и 6 г/сут соответственно). В последующем для каждого пациента проводилась индивидуализация рациона за счет снижения его энергетической ценности приблизительно на 500 ккал ниже расчетных значений общих суточных энергозатрат. Калорийность фактических рационов в среднем составляла 1513–1885 ккал/сут. Содержание белка составляло 25±3% от суточной энергетической ценности рациона (от 105 до 119 г/сут), жиров – 28±5% (41–61 г/сут) и углеводов – 47±3% (181–215 г/сут).

По данным частотной оценки фактического питания на момент включения в исследование, среднее суточное потребление крестоцветных составляло 61,5±7,2 г, сезонных ягод – 10,8±1,7 г, что в среднем соответствовало общему содержанию полифенолов 95,1±11,7 мг. В дальнейшем соблюдение предписанного рациона оценивалось по контрольным дневникам питания. В течение 12-недельного периода вмешательства среднесуточное потребление крестоцветных составляло 200 г (±10%), сезонных ягод – 70 г (±10%) и зеленого чая – 200 мл/сут (±15%), что в среднем соответствовало общему содержанию полифенолов 316,2±43,7 мг/сут.

Регулярные физические нагрузки обеспечивались 2 тренировками в неделю под контролем врача в течение 12 нед на антигравитационной беговой дорожке (Alter G, США) продолжительностью не менее 40 мин каждая с индивидуальными целевыми нормами шаговой активности при персональном фитнес-мониторинге. Индивидуальные целевые нормы шаговой активности рассчитывались для создания физической нагрузки легкой [1,1–2 метаболических эквивалента (MET); частота сердечных сокращений (ЧСС) 57–63% от максимальной] и умеренной (3–5,9 MET; 64–76% ЧСС от максимальной) степени интенсивности с учетом индивидуальной переносимости участником физических нагрузок. При этом максимальная ЧСС рассчитывалась путем вычитания возраста участника из 220.

Оценка секреции моноцитарного хемотаксического фактора 1 (MCP-1) моноцитами

Для оценки функциональной активности моноцитов определяли уровень секреции цитокина MCP-1 в первичной культуре моноцитов/макрофагов участников исследования в ответ на провоспалительную стимуляцию *ex vivo*. Первичную культуру моноцитов получали методом градиентного центрифугирования цельной крови с последующей иммуномагнитной сепарацией клеток

CD14⁺ из выделенной лейкоцитарной фракции с использованием колонок и парамагнитных наночастиц для изолирования моноцитов CD14⁺ (Miltenyi Biotec, США). Полученные клетки культивировали в 2 лунках 48-луночного планшета из расчета 500 000 клеток на лунку в 0,5 см³ культуральной среды X-VIVO (Lonza, Германия) в CO₂-инкубаторе при 37 °С. В лунке 1 оценивали секрецию цитокина без воспалительной стимуляции. В лунке 2 стимуляцию воспалительного ответа проводили добавлением липополисахарида (ЛПС) на 1-е и 6-е сутки культивирования для оценки клеточного ответа на провоспалительную стимуляцию. Культуральную жидкость отбирали для последующего анализа секреции MCP-1 из лунки 1 через 24 ч культивирования для характеристики базальной секреции. Из лунки 2 получали образцы культуральной жидкости через 24 ч инкубации с ЛПС для характеристики ЛПС-стимулированной секреции, после чего производили смену среды и культивировали клетки без воспалительной стимуляции в течение 5 сут. На 6-е сутки в лунку 2 повторно добавляли ЛПС и после 24 ч инкубации получали образцы культуральной жидкости для оценки воспалительного ответа макрофагов на повторную стимуляцию для характеристики иммунной толерантности. Концентрацию MCP-1 в образцах культуральной жидкости определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческого набора Human CCL2/MCP-1 DuoSet ELISA (R&D Systems, США).

Статистический анализ данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM, США). Клинико-биохимические данные участников исследования представлены в виде среднего и среднеквадратичного отклонения ($M \pm \sigma$), результаты оценки секреции цитокинов – в виде медианы и квартилей ($Me [Q1-Q3]$). Для оценки статистической значимости изменений показателей после вмешательства использовали критерий Вилкоксона.

Представленные результаты были частью исследования, внесенного в международную базу данных ClinicalTrials.gov с присвоением номера NCT 05490862.

Результаты

В исследование были включены 27 пациентов, средний возраст которых составил 62,58±1,07 года (от 50 лет до 71 года), 43% участников были мужского пола, ИМТ колебался от 30,20 до 50,20 кг/м² при среднем росте 166,5±1,9 см (от 150,0 до 190,0 см) (см. таблицу). При этом 40,7% участников имели ожирение I степени, по 29,6% – ожирение II и III степени. Все пациенты имели артериальную гипертензию и ИБС, 19% участников курили. Нарушение толерантности к глюкозе было выявлено у 44% участников. По результатам ультразвукового исследования толщина средняя комплекса интима-медиа общих сонных артерий составила 0,91 мм (от 0,68 до 1,15 мм), у 86% участников были выявлены атеросклеротические бляшки. Статины принимали 89% участников, при

Динамика клинико-биохимических показателей участников исследования ($M \pm \sigma$)Dynamics of clinical and biochemical parameters of the surveyed participants ($M \pm \sigma$)

Показатель	Визит 1 / Visit 1	Визит 2 / Visit 2	p	D, %*
Масса тела, кг / Body mass, kg	103,5±3,3	99,5±3,4	<0,001	-4,0
ИМТ, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	37,8±1,1	35,8±1,2	<0,001	-8,5
Окружность талии, см / Waist circumference, cm	114,2±2,2	109,4±2,4	<0,001	-4,2
Композиционный состав тела / Body composition				
Мышечная масса, кг / Muscle mass, kg	31,84±1,52	30,14±1,86	0,037	-5,5
Жировая масса, кг / Fat mass, kg	46,17±2,08	43,14±2,16	<0,001	-4,0
Площадь висцерального жира, см ² / Visceral fat area, cm ²	220,7±7,0	209,1±8,0	0,002	-5,4
Фитнес-балл / Fitness score	55,4±2,1	58,8±2,2	0,017	+5,0
Биохимические показатели / Biochemical parameters				
Холестерин общий (2,1–5,2 ммоль/л) / Total cholesterol (2.1–5.2 mmol/l)	4,61±0,23	4,08±0,29	0,042	-9,8
ХС ЛПНП (0–3,8 ммоль/л) / LDL cholesterol (0–3.8 mmol/l)	2,89±0,20	2,34±0,11	0,005	-16,6
ХС ЛПВП (1,09–2,28 ммоль/л) / HDL cholesterol (1.09–2.28 mmol/l)	1,26±0,07	1,28±0,05	0,846	+0,8
Триглицериды (0–1,7 ммоль/л) / Triglycerides (0–1.7 mmol/l)	1,50±0,14	1,14±0,10	0,031	-26,0
НелПВП, ммоль/л / NonHDL cholesterol, mmol/l	3,35±0,22	2,70±0,17	0,023	-18,2
Глюкоза (3,9–6,1 ммоль/л) / Glucose (3.9–6.1 mmol/l)	5,67±0,12	5,72±0,11	0,270	+1,9
Функциональное тестирование / Functional test				
Тест 6-минутной ходьбы, м / 6-minute walk test, m	409,93±17,70	445,93±16,89	0,001	+10,33

Примечание. Расшифровка аббревиатур дана в тексте. * – средняя динамика в процентах от начального уровня.

Note. Explanation of abbreviations is given in the text. * – dynamics as a percentage of the initial level.

этом достижение целевых значений ХС ЛПНП исходно наблюдалось всего в 19% случаев (целевой уровень ХС ЛПНП для пациентов из группы очень высокого риска при наличии ССЗ – <1,8 ммоль/л) [17]. Все показатели композиционного состава тела, биохимические параметры липидного профиля крови и углеводного обмена у участников исследования оценивали до и после вмешательства.

На фоне 12-недельного комплексного вмешательства статистически значимо снизилась масса тела, ИМТ, окружность талии, по данным биоимпедансометрии – жировая и мышечная масса, площадь висцерального жира и повысился фитнес-балл, в биохимическом анализе крови уменьшились уровни общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов (см. таблицу). На 1 повысилось число людей, достигших целевых уровней ХС ЛПНП. Кроме того, отмечено улучшение функционального статуса пациентов с ИБС и ожирением по результатам теста 6-минутной ходьбы (см. таблицу).

Базальные уровни моноцитарной секреции МСР-1 до вмешательства составили 1961 [1700; 3165] пг/мл, стимулированной – 27 243 [9305; 47 726] пг/мл и рестиमुлированной 2422 [1746; 4931] пг/мл. После ЛПС-стимуляции наблюдалось 13-кратное повышение продукции МСР-1 ($p < 0,001$) и последующее развитие толерантности к повторной ЛПС-стимуляции ($p < 0,001$ относительно ЛПС-стимулированной секреции).

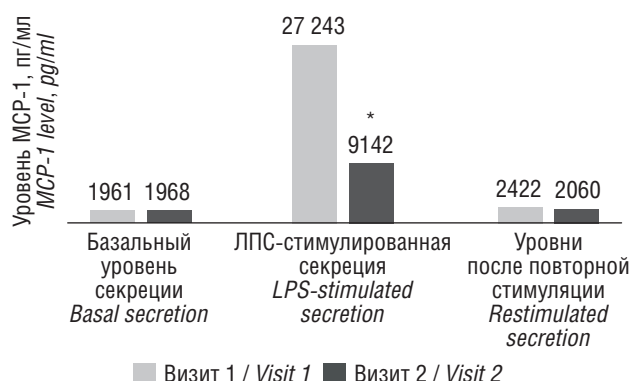
После вмешательства базальный показатель секреции МСР-1 составил 1968 пг/мл [1697; 3455], а показатели стимулированной секреции достигли только 9142 пг/мл [3756; 20 373] с последующим снижением ответа на повторную стимуляцию до 2059 пг/мл [1704; 3361] ($p < 0,001$ относительно ЛПС-стимулированной

секреции на фоне вмешательства). При повторном обследовании стимулированная секреция возросла только в 4,6 раза ($p < 0,001$).

Таким образом, на фоне 12-недельного комплексного немедикаментозного вмешательства (диета и физические нагрузки) удалось достичь снижения массы тела, уровня проатерогенных липидов и улучшения функционального статуса у пациентов с ожирением и ИБС. При этом наблюдалось клинически и статистически значимое снижение степени провоспалительной активации моноцитов в ответ на ЛПС-стимуляцию в 2,8 раза как при прямом сравнении ($p < 0,005$), так и при сравнении общей динамики колебаний уровней МСР-1 между визитами по критерию Фридмана ($p < 0,001$) (см. рисунок). Не произошло значимого изменения базальной секреции МСР-1 моноцитами, как и не изменились уровни МСР-1 в ответ на повторную стимуляцию.

Обсуждение

Хроническое системное воспаление, ассоциированное с ожирением, играет важную патогенетическую роль в развитии атеросклероза. При ИБС наблюдается повышение маркеров хронического воспаления, и прогрессирование заболевания также ассоциировано с ростом уровня этих маркеров [11]. В связи с этим снижение провоспалительной активности моноцитарно-макрофагального звена рассматривается как возможное направление в профилактике и лечении данной патологии. С другой стороны, диетотерапия и физические нагрузки лежат в основе профилактики и лечения как ожирения, так и ИБС. Поэтому в свете улучшения прогноза у паци-



Динамика базальной, липополисахарид-стимулированной и рестимулированной секреции моноцитарного хемотаксического фактора 1 моноцитами на фоне 12 нед вмешательства

* – статистически значимое ($p < 0,005$) отличие от показателя при исходном обследовании.

Dynamics of basal, LPS-stimulated and restimulated MCP-1 secretion by monocytes during 12 weeks of intervention

* – statistically significant ($p < 0.005$) difference from the indicator at the initial examination.

ентов с ССЗ и ожирением и замедления темпов прогрессирования атеросклероза особый интерес вызывает возможность снижения активности системного воспаления на фоне диетотерапии и физических нагрузок.

MCP-1 – это один из ключевых хемокинов, регулирующих миграцию и инфильтрацию моноцитов/макрофагов. Он преимущественно секретируется моноцитами, макрофагами и дендритными клетками при воспалении, повреждении тканей или инфекции для обеспечения иммунологической защиты и служит мощным фактором хемотаксиса моноцитов, дендритных клеток, Т-лимфоцитов памяти и Т-киллеров, необходим для дифференцировки Т-хелперов. Известно о повышении уровня данного цитокина не только при атеросклерозе, но и при других заболеваниях (ревматологических, неврологических, онкологических) и о взаимосвязи с формированием инсулинорезистентности при ожирении и сосудистыми осложнениями при сахарном диабете 2 типа [18, 19].

Описана возможность изменения секреции MCP-1 в ответ на различные вмешательства. По данным исследований *in vitro* последних лет снижение уровней секреции MCP-1 наблюдалось при культивировании моноцитов в среде с олеиновой кислотой [19], а ее комбинация с антоцианом керацианином усиливала данное действие [19]. Схожий эффект на ЛПС-стимулированные уровни макрофагальной секреции MCP-1 продемонстрировало и введение в среду сока андской ежевики [20], а введение экстракта красного клевера снижало экспрессию макрофагальных генов, кодирующих синтез MCP-1 [21].

Имеются данные и об *in vivo* влиянии питания на синтез MCP-1 на животных моделях. Так, снижение его продук-

ции происходило в жировой ткани мышей при обогащении их рациона β -каротином [22]. Введение в рацион грызунов порошка из ягод ирги (природный источник антоциана хризантемина) снижало продукцию ряда цитокинов, включая MCP-1, наряду со снижением адгезии макрофагов к стенке аорты [23]. Снижение ЛПС-стимулированной экспрессии матричной РНК MCP-1 выявлялось при использовании экстракта ягод аронии с высоким содержанием антоцианов [24]. Следует подчеркнуть, что противовоспалительные эффекты и влияние на активность макрофагов в первую очередь описаны именно для крестоцветных и ягод, а также для содержащихся в них биологически активных веществ [25].

Ранее была описана возможность воздействия на активность моноцитарно-макрофагального звена путем повышения физической активности [26]. Результаты клинических исследований, в которых оценивали влияние физической активности на синтез MCP-1, являются спорными. При их интерпретации необходимо учитывать, что преимущественно проводилось определение уровней MCP-1, как правило, в крови здоровых участников, в то время как в нашем исследовании мы определяли моноцитарную секрецию MCP-1. Так, исследование на здоровых добровольцах выявило краткосрочное снижение уровней MCP-1 в крови после 10-минутной тренировки на беговой дорожке [27]. Однако, по данным других исследований, при более длительном периоде наблюдения повышается экспрессия MCP-1 в мышечной ткани на фоне высокоинтенсивных тренировок, что может быть связано с реакцией на кумуляцию локального стрессового повреждения миоцитов при нагрузке [28, 29]. При этом локальное повышение мышечной продукции MCP-1 у животных не приводило к развитию инсулинорезистентности и описанным негативным эффектам, характерным для повышения синтеза MCP-1 в жировой ткани [30]. Также умеренное повышение сывороточных уровней MCP-1 наблюдалось после 2 нед умеренных нагрузок у относительно здоровых мужчин [31]. В то же время в рандомизированном клиническом исследовании при регулярном стабильном сочетании умеренных аэробных тренировок и тренировок с отягощением в долгосрочной перспективе (24 нед) удалось достичь снижения уровней MCP-1 в крови [32].

Результаты описанных выше исследований были учтены при планировании данного исследования и разработке рациона и режима физических нагрузок. Комплексное вмешательство проводилось в течение 12 нед. Пациентам с ожирением были даны общие рекомендации по питанию и был разработан индивидуальный рацион, основанный на классических рекомендациях (снижение суточной калорийности, ограничение простых углеводов и пищевой соли), с включением крестоцветных и сезонных ягод, поскольку имеющиеся данные литературы свидетельствуют о возможности снижения провоспалительной активности под влиянием флавоноидов, включая антоцианы. А также проводились

регулярные тренировки легкой и умеренной интенсивности под контролем врача. На фоне вмешательства наблюдалось снижение массы тела в среднем на 4,0% от начальной. Согласно рекомендациям эффективным считается снижение массы тела на 5–15% в течение 6 мес [33], поэтому продемонстрированный за 3 мес результат оптимален. На фоне снижения массы тела наблюдалась превалирующая потеря жировой массы. Также уменьшились окружность талии и площадь висцеральной жировой ткани, данный результат обычно трудно достижим в реальной клинической практике. Однако даже достаточное содержание белка в рационе и регулярные физические нагрузки не позволили избежать потери мышечной массы. В целом следует констатировать, что на фоне разработанной нами программы комплексного вмешательства удалось достичь снижения массы тела с преимущественной потерей жировой массы и уменьшением абдоминального ожирения.

В исследование включались пациенты с ранее установленным диагнозом ИБС, поэтому они уже исходно получали рекомендации по питанию для контроля уровня проатерогенных липопротеинов, и подавляющее большинство из них (88,9%) получали статины на момент включения в исследование. В ходе наблюдения коррекция медикаментозной терапии не проводилась. После 12-недельного вмешательства было отмечено снижение уровней проатерогенных липидов крови на фоне снижения массы тела. В дальнейшем при увеличении мощности исследования и/или периода наблюдения можно ожидать повышения числа людей, достигающих целевых уровней ХС ЛПНП, что является одной из задач лечения таких пациентов [17].

В данном исследовании для оценки функциональной провоспалительной активности культивируемых моноцитов использовали уровень базальной, ЛПС-стимулированной и рестимулированной секреции моноцитами МСР-1. Проводился двукратный забор и культивирование индивидуальных клеточных линий CD14⁺. При этом на фоне 12-недельного комплексного вмешательства не

было выявлено изменения в базальных уровнях секреции. Однако синтез МСР-1 моноцитами в ответ на ЛПС-стимуляцию снизился почти в 3 раза, что отражает снижение провоспалительной активации моноцитов, их воспалительного потенциала, а также позволяет предположить, что снижение воспалительной активности путем модификации образа жизни у пациентов с ожирением и ИБС возможно. Уровни рестимулированной секреции МСР-1 моноцитами не изменились на фоне вмешательства, что свидетельствует о сохранении толерантности моноцитов к повторной стимуляции. Несомненный интерес представляет дальнейшее изучение данной проблемы, и в особенности проведение сравнительного анализа влияния различных немедикаментозных вмешательств на активность процессов воспаления, атеросклеротическое поражение сосудов, эффективность лечения и прогноз при ожирении и ИБС.

Заключение

Разработанная 12-недельная программа комплексного вмешательства, включающего персонализированную диетотерапию и регулярные физические нагрузки под контролем врача, позволяет эффективно контролировать массу тела, уменьшать выраженность абдоминального ожирения, снижать уровни общего холестерина, ХС ЛПНП и триглицеридов, а также способствует улучшению функционального статуса пациентов с ожирением и ИБС. Определение секреции МСР-1 в первичной культуре моноцитов/макрофагов в ответ на провоспалительную стимуляцию продемонстрировало, что на фоне вмешательства МСР-1 после стимуляции ЛПС снижались, а базальные уровни секреции и секреция МСР-1 после повторной стимуляции не изменялись. Полученные результаты позволяют предположить, что на фоне диетотерапии и регулярных физических нагрузок у пациентов с ожирением и ИБС может снижаться функциональная провоспалительная активность моноцитов.

Сведения об авторах

Стародубова Антонина Владимировна (Antonina V. Starodubova) – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой факультетской терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: starodubova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Шапошникова Наталья Николаевна (Natalya N. Shaposhnikova) – врач-терапевт отделения сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: buchkova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4964-3800>

Вараева Юргита Руслановна (Yurgita R. Vараeva) – научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии Клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: varaeva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5274-2773>

Кириченко Татьяна Владимировна (Tatiana V. Kirichenko) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: t-gorchakova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2899-9202>

Маркина Юлия Владимировна (Yuliya V. Markina) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: yu.v.markina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3781-6340>

Толстик Таисия Владимировна (Taisiya V. Tolstik) – младший научный сотрудник лаборатории клеточной и молекулярной патологии сердечно-сосудистой системы НИИ морфологии человека им. А.П. Авцына ФГБНУ «РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: taya0077@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2897-4777>

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

E-mail: Nikitjuk@ion.ru

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

Литература

- URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (date of access September, 2023).
- Haslam D.W., James W.P. Obesity // *Lancet*. 2005. Vol. 366, N 9492. P. 1197–1209. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
- Котова Ю.А., Зуйкова А.А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением // *Вестник новых медицинских технологий*. 2021. Т. 28, № 2. С. 25–28. DOI: <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-2-25-28>
- Ni Mhurchu C., Rodgers A., Pan W.H., Gu D.F., Woodward M.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants // *Int. J. Epidemiol.* 2004. Vol. 33, N 4. P. 751–758. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh163>
- Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Rosner B., Monson R.R. et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women // *N. Engl. J. Med.* 1990. Vol. 322, N 13. P. 882–889. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199003293221303>
- Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Hankinson S.E. et al. Body weight and mortality among women // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333, N 11. P. 677–685. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199509143331101>
- Gutiérrez-Cuevas J., Sandoval-Rodriguez A., Meza-Rios A., Monroy-Ramírez H.C., Galicia-Moreno M., García-Bañuelos J. et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge // *Cells*. 2021. Vol. 10, N 3. P. 629. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030629>
- Liang W., Qi Ya., Yi H., Mao C., Meng Q., Wang H. et al. The roles of adipose tissue macrophages in human disease // *Front. Immunol.* 2022. Vol. 13. Article ID 908749. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908749>
- Kolb H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? // *BMC Med.* 2022. Vol. 20, N 1. P. 494. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02672-y>
- Lee Y., Lee S.-H., Jung E.S., Kim J.-S., Shim C.Y., Ko Y.-G. et al. Visceral adiposity and the severity of coronary artery disease in middle-aged subjects with normal waist circumference and its relation with lipocalin-2 and MCP-1 // *Atherosclerosis*. 2010. Vol. 213, N 2. P. 592–597. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.012>
- Huang Q., Fei X., Li S., Xu C., Tu C., Jiang L., Wo M. Predicting significance of COX-2 expression of peripheral blood monocyte in patients with coronary artery disease // *Ann. Transl. Med.* 2019. Vol. 7, N 18. P. 483. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.75>
- Eraković M., Duka M., Becik M., Tomic S., Ismaili B., Vučević D. et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Biogentine on human periapical lesion cells in culture // *Int. Endod. J.* 2020. Vol. 53, N 10. P. 1398–1412. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13351>
- Basurto L., Gregory M.A., Hernandez S.B., Sanchez-Huerta L., Martinez A.D., Manuel-Apolinar L. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women // *Exp. Gerontol.* 2019. Vol. 124. Article ID 110624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.05.013>
- Rotstein A.H., Gibson R.N., King P.M. Direct B-mode NASCET-style stenosis measurement and Doppler ultrasound as parameters for assessment of internal carotid artery stenosis // *Aust. Radiol.* 2002. Vol. 46, N 1. P. 52–56. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1673.2001.00994.x>
- Kurl S., Ravani A., Frigerio B., Sansaro D., Bonomi A., Tedesco C.C. et al. IMPROVE study group. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification // *Atherosclerosis*. 2017. Vol. 263. P. 412–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023>
- Ежов М.В., Кухарчук В.В., Сергиенко И.В., Алиева А.С., Андиферов М.Б., Аншелес А.А. и др. Нарушения липидного обмена. Клинические рекомендации 2023 // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 5. С. 250–297. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471>
- Колотов К.А., Распутин П.Г. Моноцитарный хемотаксический протеин-1 в физиологии и медицине // *Пермский медицинский журнал*. 2018. № 3. С. 99–105. DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj35399-105>
- Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // *J. Interferon Cytokine Res.* 2009. Vol. 29, N 6. P. 313–326. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
- Santamarina A.B., Pisani L.P., Baker E.J., Marat A.D., Valenzuela C.A., Milesc E.A. et al. Anti-inflammatory effects of oleic acid and the anthocyanin keracyanin alone and in combination: effects on monocyte and macrophage responses and the NF- κ B pathway // *Food Funct.* 2021. Vol. 12, N 17. P. 7909–7922. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1fo01304a>
- Arango-Varela S.S., Luzardo-Ocampo I., Maldonado-Celis M.E., Campos-Vega R. Andean berry (Vaccinium meridionale Swartz) juice in combination with Aspirin modulated anti-inflammatory markers on LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages // *Food Res. Int.* 2020. Vol. 137. Article ID 109541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109541>
- Lee S.G., Brownmiller C.R., Lee S.-O., Kang H.W. Anti-inflammatory and antioxidant effects of anthocyanins of Trifolium pratense (red clover) in lipopolysaccharide-stimulated RAW-267.4 macrophages // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 1089. DOI: <https://doi.org/10.3390/nul2041089>
- Melnikov N., Kamari Y., Kandel-Kfir M., Barshack I., Ben-Amotz A., Harats D. et al. β -Carotene from the alga *Dunaliella bardawil* decreases gene expression of adipose tissue macrophage recruitment markers and plasma lipid concentrations in mice fed a high-fat diet // *Mar. Drugs*. 2022. Vol. 20, N 7. P. 433. DOI: <https://doi.org/10.3390/md20070433>
- Zhao R., Xiang B., Dolinsky V.W., Xia M., Shen G.X. Saskatoon berry powder reduces hepatic steatosis and insulin resistance in high fat-high sucrose diet-induced obese mice // *J. Nutr. Biochem.* 2021. Vol. 95. Article ID 108778. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108778>

24. Yu S.Y., Kim M.-B., Park Y.-K., Bae M., Kang Y., Hu S. et al. Anthocyanin-rich aronia berry extract mitigates high-fat and high-sucrose diet-induced adipose tissue inflammation by inhibiting nuclear factor- κ B activation // *J. Med. Food*. 2021. Vol. 24. P. 586–594. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0127>
25. Vараева Y.R., Kirichenko T.V., Shaposhnikova N.N., Nikityuk D.B., Starodubova A.V. The role of diet in regulation of macrophages functioning // *Biomedicines*. 2022. Vol. 10, N 9. P. 2087. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092087>
26. Duggal N.A., Niemi G., Harridge S.D.R., Simpson R.J., Lord J.M. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? // *Nat. Rev. Immunol.* 2019. Vol. 19. P. 563–572. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0177-9>
27. Lagzdina R., Rumaka M., Gersone G., Tretjakovs P. Circulating levels of IL-8 and MCP-1 in healthy adults: changes after an acute aerobic exercise and association with body composition and energy metabolism // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, N 19. Article ID 14725. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241914725>
28. Monteiro P. A., Campos E.Z., de Oliveira F.P., Peres F.P., Rosa-Neto J.C., Pimentel G.D. et al. Modulation of inflammatory response arising from high-intensity intermittent and concurrent strength training in physically active males // *Cytokine*. 2017. Vol. 91. P. 104–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.12.007>
29. Della Guardia L., Codella R. Exercise tolls the bell for key mediators of low-grade inflammation in dysmetabolic conditions // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021. Vol. 62. P. 83–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.09.003>
30. Evers-van Gogh I.J.A., Oteng A.B., Alex S., Hamers N., Catoire M., Stienstra R. et al. Muscle-specific inflammation induced by MCP-1 overexpression does not affect whole-body insulin sensitivity in mice // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59. P. 624–633. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3822-2>
31. Middelbeek R.J.W., Motiani P., Brandt N., Nigro P., Zheng J., Virtanen K.A. et al. Exercise intensity regulates cytokine and klotho responses in men // *Nutr. Diabetes*. 2021. Vol. 11. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00144-x>
32. Ihalainen J.K., Schumann M., Eklund D., Hämäläinen M., Moilanen E., Paulsen G. et al. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2018. Vol. 28, N 1. P. 40–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12906>
33. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А., Бадтиева В.А., Балахонова Т.В., Барбараш О.Л. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации // *Российский кардиологический журнал*. 2023. Т. 28, № 5. С. 119–249. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452>

References

1. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/> (date of access September, 2023).
2. Haslam D.W., James W.P. Obesity. *Lancet*. 2005; 366 (9492): 1197–209. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67483-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67483-1)
3. Kotova Yu.A., Zuikova A.A. Study of markers of endothelial damage, oxidative and cellular stress in patients with IHD and concomitant obesity. *Journal of New Medical Technologies*. 2021; (2): 25–8. DOI: <https://doi.org/10.24412/1609-2163-2021-2-25-28> (in Russian)
4. Ni Mhurchu C., Rodgers A., Pan W.H., Gu D.F., Woodward M.; Asia Pacific Cohort Studies Collaboration. Body mass index and cardiovascular disease in the Asia-Pacific Region: an overview of 33 cohorts involving 310 000 participants. *Int J Epidemiol*. 2004; 33 (4): 751–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/ije/dyh163>
5. Manson J.E., Colditz G.A., Stampfer M.J., Willett W.C., Rosner B., Monson R.R., et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990; 322 (13): 882–9. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199003293221303>
6. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J., Colditz G.A., Hunter D.J., Hankinson S.E., et al. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995; 333 (11): 677–85. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199509143331101>
7. Gutiérrez-Cuevas J., Sandoval-Rodríguez A., Meza-Rios A., Monroy-Ramírez H.C., Galicia-Moreno M., García-Bañuelos J., et al. Molecular mechanisms of obesity-linked cardiac dysfunction: an up-date on current knowledge. *Cells*. 2021; 10 (3): 629. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10030629>
8. Liang W., Qi Ya., Yi H., Mao C., Meng Q., Wang H., et al. The roles of adipose tissue macrophages in human disease. *Front Immunol*. 2022; 13: 908749. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.908749>
9. Kolb H. Obese visceral fat tissue inflammation: from protective to detrimental? *BMC Med*. 2022; 20 (1): 494. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-022-02672-y>
10. Lee Y., Lee S.-H., Jung E.S., Kim J.-S., Shim C.Y., Ko Y.-G., et al. Visceral adiposity and the severity of coronary artery disease in middle-aged subjects with normal waist circumference and its relation with lipocalin-2 and MCP-1. *Atherosclerosis*. 2010; 213 (2): 592–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2010.09.012>
11. Huang Q., Fei X., Li S., Xu C., Tu C., Jiang L., Wo M. Predicting significance of COX-2 expression of peripheral blood monocyte in patients with coronary artery disease. *Ann Transl Med*. 2019; 7 (18): 483. DOI: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.08.75>
12. Eraković M., Duka M., Becik M., Tomic S., Ismaili B., Vučević D., et al. Anti-inflammatory and immunomodulatory effects of Biodentine on human periapical lesion cells in culture. *Int Endod J*. 2020; 53 (10): 1398–412. DOI: <https://doi.org/10.1111/iej.13351>
13. Basurto L., Gregory M.A., Hernandez S.B., Sanchez-Huerta L., Martinez A.D., Manuel-Apolinar L., et al. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and fibroblast growth factor-21 (FGF-21) as biomarkers of subclinical atherosclerosis in women. *Exp Gerontol*. 2019; 124: 110624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.05.013>
14. Rotstein A.H., Gibson R.N., King P.M. Direct B-mode NASCET-style stenosis measurement and Doppler ultrasound as parameters for assessment of internal carotid artery stenosis. *Aust Radiol*. 2002; 46 (1): 52–6. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1440-1673.2001.00994.x>
15. Kurl S., Ravani A., Frigerio B., Sansaro D., Bonomi A., Tedesco C.C., et al. IMPROVE study group. Carotid plaque-thickness and common carotid IMT show additive value in cardiovascular risk prediction and reclassification. *Atherosclerosis*. 2017; 263: 412–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2017.05.023>
16. Ezhov M.V., Kukharchuk V.V., Sergienko I.V., Alieva A.S., Antseferov M.B., Ansheles A.A. et al. Disorders of lipid metabolism. *Clinical Guidelines 2023. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2023; 28 (5): 250–97. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5471> (in Russian)
17. Kolotov K.A., Rasputin P.G. Monocyte chemoattractant protein-1 in physiology and medicine. *Perm'skiy meditsinskiy zhurnal [Perm' Medical Journal]*. 2018; (3): 99–105. DOI: <https://doi.org/10.17816/pmj35399-105> (in Russian)
18. Deshmene S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview. *J Interferon Cytokine Res*. 2009; 29 (6): 313–26. DOI: <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
19. Santamarina A.B., Pisani L.P., Baker E.J., Marat A.D., Valenzuela C.A., Milesc E.A., et al. Anti-inflammatory effects of oleic acid and the anthocyanin keracyanin alone and in combination: effects on monocyte and macrophage responses and the NF- κ B pathway. *Food Funct*. 2021; 12 (17): 7909–22. DOI: <https://doi.org/10.1039/d1fo01304a>
20. Arango-Varela S.S., Luzardo-Ocampo I., Maldonado-Celis M.E., Campos-Vega R. Andean berry (Vaccinium meridionale Swartz) juice in combination with Aspirin modulated anti-inflammatory markers on LPS-stimulated RAW 264.7 macrophages. *Food Res Int*. 2020; 137: 109541. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109541>
21. Lee S.G., Brownmiller C.R., Lee S.-O., Kang H.W. Anti-inflammatory and antioxidant effects of anthocyanins of *Trifolium pratense* (red clover) in lipopolysaccharide-stimulated RAW-267.4 macrophages. *Nutrients*. 2020; 12 (4): 1089. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12041089>
22. Melnikov N., Kamari Y., Kandel-Kfir M., Barshack I., Ben-Amotz A., Harats D., et al. β -Carotene from the alga *Dunaliella bardawil* decreases gene expression of adipose tissue macrophage recruitment markers and plasma lipid concentrations in mice fed a high-fat diet. *Mar Drugs*. 2022; 20 (7): 433. DOI: <https://doi.org/10.3390/md20070433>
23. Zhao R., Xiang B., Dolinsky V.W., Xia M., Shen G.X. Saskatoon berry powder reduces hepatic steatosis and insulin resistance in high fat-high sucrose diet-induced obese mice. *J Nutr Biochem*. 2021; 95: 108778. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2021.108778>
24. Yu S.Y., Kim M.-B., Park Y.-K., Bae M., Kang Y., Hu S., et al. Anthocyanin-rich aronia berry extract mitigates high-fat and high-sucrose diet-induced adipose tissue inflammation by inhibiting nuclear factor- κ B activation. *J Med Food*. 2021; 24: 586–94. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2020.0127>
25. Vараева Y.R., Kirichenko T.V., Shaposhnikova N.N., Nikityuk D.B., Starodubova A.V. The role of diet in regulation of macrophages functioning. *Biomedicines*. 2022; 10 (9): 2087. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10092087>
26. Duggal N.A., Niemi G., Harridge S.D.R., Simpson R.J., Lord J.M. Can physical activity ameliorate immunosenescence and thereby reduce age-related multi-morbidity? *Nat Rev Immunol*. 2019; 19: 563–72. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0177-9>

27. Lagzdina R., Rumaka M., Gersone G., Tretjakovs P. Circulating levels of IL-8 and MCP-1 in healthy adults: changes after an acute aerobic exercise and association with body composition and energy metabolism. *Int J Mol Sci.* 2023; 24 (19): 14725. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms241914725>
28. Monteiro P. A., Campos E.Z., de Oliveir F.P., Peres F.P., Rosa-Neto J.C., Pimentel G.D., et al. Modulation of inflammatory response arising from high-intensity intermittent and concurrent strength training in physically active males. *Cytokine.* 2017; 91: 104–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.12.007>
29. Della Guardia L., Codella R. Exercise tolls the bell for key mediators of low-grade inflammation in dysmetabolic conditions. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2021; 62: 83–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2021.09.003>
30. Evers-van Gogh I.J.A., Oteng A.B., Alex S., Hamers N., Catoire M., Stienstra R., et al. Muscle-specific inflammation induced by MCP-1 overexpression does not affect whole-body insulin sensitivity in mice. *Diabetologia.* 2016; 59: 624–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3822-2>
31. Middelbeek R.J.W., Motiani P., Brandt N., Nigro P., Zheng J., Virtanenet K.A., et al. Exercise intensity regulates cytokine and klotho responses in men. *Nutr Diabetes.* 2021; 11: 5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41387-020-00144-x>
32. Ihalainen J.K., Schumann M., Eklund D., Hämäläinen M., Moilanen E., Paulsen G., et al. Combined aerobic and resistance training decreases inflammation markers in healthy men. *Scand J Med Sci Sports.* 2018; 28 (1): 40–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12906>
33. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badiyeva V.A., Balakhonova T.V., Barbarash O.L., et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology].* 2023; 28 (5): 119–249. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452> (in Russian)

Для корреспонденции

Морозов Сергей Владимирович – доктор 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>

Морозов С.В.

Нутритивная поддержка после холецистэктомии

Medical nutrition after
cholecystectomy

Morozov S.V.

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

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

Холецистэктомия (ХЭ) является одним из наиболее часто выполняемых оперативных вмешательств и основным методом лечения желчнокаменной болезни, сопровождающейся клиническими проявлениями. Несмотря на широкое внедрение малоинвазивных вмешательств, у ряда пациентов в послеоперационном периоде отмечается развитие спектра симптомов, что требует коррекции с использованием методов нутритивной поддержки.

Цель работы – систематизировать опубликованные данные, касающиеся вопросов диетотерапии и различных видов нутритивной поддержки пациентов после проведения ХЭ.

Материал и методы. Проведен поиск научных публикаций в базе данных PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cyberleninka, eLibrary с использованием ключевых слов «Cholecystectomy» в сочетании с «Diet», «Medical nutrition», «Nutritional support» и их русскоязычных эквивалентов в отечественных базах данных. При включении в анализ принимали во внимание наличие описания применявшегося воздействия, анализируемых исходов, данные статистической обработки результатов. Дублирующиеся публикации исключали из анализа.

Результаты. Проведен обзор рекомендаций по питанию после проведения ХЭ, включая клинические рекомендации и данные справочной литературы, обобщены результаты клинических исследований, оценивавших эффективность различных мер диетотерапии. Проведена оценка патогенетической обоснованности традиционно используемых диетологических подходов для коррекции симптомов, развивающихся после ХЭ, а также данные клинической эффективности методов диетотерапии, опубликованных в последнее время.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания Министерства науки и высшего образования России (тема № FGMF-2022-0005).

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Морозов С.В. Нутритивная поддержка после холецистэктомии // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 73–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-73-82>

Статья поступила в редакцию 24.02.2024. **Принята в печать** 15.03.2024.

Funding. This manuscript was prepared with financial support of the Ministry of Science and Higher Education of Russia (No. FGMF-2022-0005).

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

For citation: Morozov S.V. Medical nutrition after cholecystectomy. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 73–82. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-73-82> (in Russian)

Received 24.02.2024. **Accepted** 15.03.2024.

Заключение. Нарушение регуляции желчеотделения, часто наблюдающееся в раннем послеоперационном периоде у пациентов, перенесших ХЭ, является фактором, обосновывающим необходимость ограничения потребления жиров. В то же время нарушение циркуляции желчных кислот и возможные изменения баланса микробиоты кишечника позволяют рекомендовать использование пребиотиков, таких как пищевые волокна, а также пробиотиков, в особенности при использовании антибактериальной терапии в периоперационном периоде. Указанные вмешательства могут быть важны и с точки зрения профилактики возможных нежелательных явлений, развивающихся в поздние сроки после ХЭ.

Ключевые слова: холецистэктомия, диетотерапия, нутритивная поддержка, функциональные пищевые ингредиенты, пробиотики, пребиотики

Cholecystectomy (CE) is one of the most frequently performed surgical interventions and the main method of symptomatic gallstone disease treatment. Despite the widespread implementation of minimally invasive surgery techniques, significant proportion of patients develop spectrum of symptoms after CE. These manifestations require correction with different approaches including medical nutrition.

The aim of the research was to perform structured review of recently published data related to diet therapy and nutritional support of patients after CE.

Material and methods. A literature search was performed in PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cyberleninka, eLibrary databases using the keywords “Cholecystectomy” in combination with “Diet”, “Medical nutrition”, “Nutritional support” and their Russian-language equivalents for the relevant databases. Correct description of interventions, analyzed outcomes, statistical processing and found effects where necessary for the inclusion to the analysis. Duplicate publications were excluded.

Results and discussion. A review of the recommendations on nutritional support after CE has been conducted, including handbooks and clinical guidelines, results of relevant clinical trials evaluating the efficacy of different measures of nutritional support. The rationale of traditionally used dietary approaches for the correction of symptoms that develop after CE has been assessed, as well as recently published data on the effectiveness of nutritional support methods.

Conclusion. Disturbed regulation of bile secretion in the early CE postoperative period may support the need for limitation of fat consumption. Impaired circulation of bile acids and possible changes in the balance of intestinal microbiota may support the need for the use of prebiotics (like dietary fiber), as well as probiotics, especially when antibiotic treatment was administered for the patient. These interventions may be important from the viewpoint of prevention of late complications after CE.

Keywords: cholecystectomy; diet, medical nutrition; nutritional support; functional foods, probiotics, prebiotics

Холецистэктомия (ХЭ) – метод оперативного удаления желчного пузыря, наиболее часто применяющийся при желчнокаменной болезни (ЖКБ) – одном из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения, распространенность которого в мировой популяции оценивается в 10–20%, с более высокой частотой выявления у лиц женского пола и в старших возрастных группах [1, 2]. У 10–15% больных ЖКБ первым проявлением заболевания является приступ острого калькулезного холецистита, требующий проведения ХЭ [3–6]. Ежегодная частота выполнения ХЭ в развитых странах составляет 2,4 на 1000 населения, что делает эту операцию одной из наиболее распространенных [7, 8]. Несмотря на в целом хорошую переносимость ХЭ, после ее проведения у 5–40% пациентов могут наблюдаться такие симптомы, как послабление стула, абдоминальная боль, тошнота, которые ранее объединяли в понятие «постхолецистэктомического синдрома» (ПХС) [9–12]. В настоящее время термин

ПХС используют значительно реже [13–15]. Это связано с тем, что в развитии компонентов ПХС участвуют разные патогенетические механизмы, требующие различных подходов к лечению. Так, нарушение функции сфинктера Одди и дискоординация желчеотделения после ХЭ требует использования препаратов, обладающих избирательным действием на моторику желчных путей (например, на основе производного кумарина гимекромона Холикрон), воспаление – назначения противомикробных средств, а проявления микролитиаза желчных путей – тщательного обследования пациента и в ряде случаев – выполнения дренирующих операций [16]. При этом отдельные патогенетические механизмы и их взаимосвязь с «внешними» факторами, включая алиментарные, продолжают изучаться.

Следует отметить, что в ряде недавно опубликованных исследований, основанных на анализе больших массивов данных, выявлена зависимость между выполнением ХЭ и последующим развитием или прогрессированием

ряда заболеваний, включая неалкогольную жировую болезнь печени [17, 18], колоректальный рак [19, 20], сердечно-сосудистую патологию и метаболический синдром [21–23]. При этом объяснить выявленные закономерности традиционными представлениями о возможных сходных метаболических причинах развития или общей генетической предрасположенностью возможно лишь частично [24, 25]. Вероятно, зависимость может быть обусловлена изменившимися анатомо-физиологическими условиями желудочно-кишечного тракта и используемой диетой.

В связи с этим рассмотрение вопросов диетотерапии для пациентов после проведения ХЭ на основе данных о научной обоснованности традиционных подходов и с учетом современных представлений представляется актуальным.

Цель работы – систематизировать опубликованные данные, касающиеся вопросов диетотерапии и различных видов нутритивной поддержки пациентов после проведения ХЭ.

Материал и методы

Для проведения анализа проведен поиск научных публикаций в базе данных PubMed/MEDLINE, EMBASE, Cyberleninka, eLibrary с использованием ключевых слов «Cholecystectomy» в сочетании с «Diet», «Medical nutrition», «Nutritional support» и их русскоязычных эквивалентов в отечественных базах данных. При включении в анализ принимали во внимание наличие описания применявшегося воздействия, анализируемых исходов, данные статистической обработки результатов. Дублирующиеся публикации исключали из анализа. Ввиду крайней разнородности результатов различных исследований, обусловленной гетерогенностью демографических данных групп пациентов в различных исследованиях, невозможностью учета клинической картины, имевшейся у пациентов до проведения оперативного вмешательства, сопутствующих заболеваний и приема лекарственных препаратов, а также возможной вариабельностью техники оперативных вмешательств, материал был структурирован в соответствии с ключевыми элементами, соответствующими цели настоящей работы.

Результаты

Обзор клинических рекомендаций и справочной литературы

В зарубежных источниках специальные ограничения после проведения ХЭ не предполагаются, при этом рекомендуется переход к обычному питанию, как только это возможно [26]. Традиционным подходом к диетотерапии после проведения ХЭ, согласно отечественным данным, является использование щадящей диеты в течение 8–10 дней после операции (в зависимости

от состояния пациента). В частности, приводятся следующие рекомендации по диетотерапии после ХЭ: пищу готовят преимущественно протертой, содержание жиров в рационе уменьшают до 40–50 г/сут за счет исключения любых богатых жирами продуктов: тугоплавких жиров животного происхождения и растительных масел для ослабления желчевыделения; исключают продукты, богатые пищевыми волокнами, эфирными маслами, источники экстрактивных веществ; мясо и рыбу используют в отварном виде; мясо протертое или рубленое, рыба рубленая или куском; хлеб пшеничный, слегка подсушенный; ограничивают количество овощных блюд и готовят их в основном в виде пюре; фрукты дают в виде киселей, протертых компотов, яблоки – в запеченном виде; исключают холодные блюда; прием пищи 6 раз в день [27]. Использование диеты с механическим и химическим щажением может иметь физиологическое обоснование, однако эффективность указанных рекомендаций не была оценена в хорошо спланированных клинических исследованиях [28].

Ограничение потребления жирной пищи

Ограничение потребления жирной пищи после проведения ХЭ является частой рекомендацией, которая может иметь как патофизиологическое обоснование, так и подтверждаться данными сравнительных исследований [29, 30]. Действительно, по данным одной из работ, отсутствие приверженности к ограничению потребления жирной пищи являлось фактором, способствующим развитию диареи после проведения лапароскопической ХЭ в ранние сроки после операции (в течение 1 нед) [31]. Авторами упомянутого исследования не выявлено взаимосвязи между несоблюдением диеты с ограничением потребления жира и наличием диареи в более поздние сроки после проведенного оперативного вмешательства (через 3 мес). Такая закономерность может быть обусловлена формированием адаптационных механизмов желчеотделения после удаления желчного пузыря [32, 33]. На основании изучения комплекса демографических факторов, влияющих на вероятность развития диареи после ХЭ, было предложено соблюдение диеты с низким содержанием жира в течение как минимум 1 нед, особенно если пациенты, которым проводится ХЭ, моложе 45 лет, относятся к лицам мужского пола и имели склонность к диарее до выполнения операции [31].

Нарушение регуляции желчеотделения и выпадение функций желчного пузыря по накоплению желчи и концентрации желчных кислот может приводить к их нерегулируемому поступлению в просвет тонкой кишки, по крайней мере до формирования адаптационных механизмов [34]. С одной стороны, это способствует недостаточной эмульгации пищевого жира, снижению активности липаз, продуцируемых поджелудочной железой, увеличению осмотической плотности кишечного содержимого за счет недостаточного переваривания поступающего с пищей жира и в конечном итоге приводить к увеличению кратности стула и более жидкой его

консистенции [35]. Необходимость ограничения потребления жиров может быть обусловлена и другими влияниями этого компонента рациона на патофизиологические механизмы, в частности изменение концентрации и баланса желчных кислот. Синтез первичных желчных кислот происходит интенсивнее при более высоких концентрациях холестерина в гепатоцитах, что может наблюдаться при большем его потреблении с пищей [36, 37]. Как следствие, большее количество желчных кислот, например дезоксихолевой кислоты, поступающее в просвет тонкой, а затем и толстой кишки, может обуславливать раздражающее действие на рецепторный аппарат кишечной стенки и приводить к увеличению его чувствительности к механическим и химическим раздражителям. Это способствует формированию позывов на дефекацию даже при небольшом количестве кишечного содержимого [38]. Учитывая описанные механизмы, рекомендации пациентам по уменьшению количества жира в рационе, по крайней мере в ранние сроки после проведения ХЭ, представляются оправданными, хотя уровень доказательности подобных рекомендаций по-прежнему низкий [39].

Структура питания и риск развития симптомов после холецистэктомии

Оценке взаимосвязи структуры питания и вероятности развития нежелательных явлений после ХЭ было посвящено несколько исследований. В одном из них авторами выявлена прямая достоверная взаимосвязь между имеющимися у пациентов клиническими проявлениями ПХС с потреблением холестерина, животных жиров и яиц, в то время как потребление овощей имело обратную зависимость [40]. Характерно, что выявленные эффекты оказались дозозависимыми: например, отношение шансов наличия симптомов спустя 3 мес после проведенной операции при потреблении холестерина >251,6 г/сут (3-й квартиль количественного потребления) составило 4,937 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–23,48] в то время как у тех, кто потреблял от 133,4 до 251,6 г/сут (2-й квартиль) – 1,497 (95% ДИ: 0,30–7,51). Аналогично большее количество овощей в рационе было ассоциировано с меньшим риском возникновения симптомов: при увеличении потребления с $\leq 206,6$ до >385,7 г/сут происходило снижение риска с 1 (референсное значение) до 0,125 (95% ДИ: 0,02–0,74). Хотя данные о потреблении жиров и холестерина частично подтверждают обоснованность ранее описанных патофизиологических обоснований к ограничению потребления жира, к сожалению, авторами исследования не приведены данные о структуре потребления овощей в составе этой группы продуктов. Кроме того, в исследовании не приведена детализация взаимосвязи структуры питания и компонентов ПХС, что может быть важно с практической точки зрения. Овощи обычно являются источником поступления целого ряда нутриентов, прежде всего пищевых волокон, минеральных веществ, биологически активных веществ и некоторых витаминов, в частности аскорбиновой кислоты.

Последняя является важным фактором трансформации холестерина в желчные кислоты, поскольку активность 7- α -гидроксилирования в значительной степени зависит от присутствия витамина С [41]. Кроме того, было показано, что обеспечение дополнительного поступления витамина С приводит к изменению состава желчных кислот, преимущественно за счет увеличения количества менее гидрофобных дезоксихолевой, урсодезоксихолевой и литохолевой кислот и уменьшения процентной концентрации более гидрофобной холевой кислоты [42]. Последнее, в свою очередь, может сказываться на общем пуле желчных кислот, поступающих в кишечник, уменьшении раздражающего влияния желчи на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта и модуляции состава кишечной микробиоты. Вероятно, отличия в структуре потребления овощей и используемых способов их кулинарной обработки вносят существенный вклад в формирование различий в спектре выявляемых после ХЭ симптомов [43]. Однако указанные выше данные могут косвенно обосновывать возможность использования других пищевых факторов у пациентов, перенесших ХЭ, в частности пребиотиков и пробиотиков.

Предпосылки использования пребиотиков, пробиотиков и специализированных пищевых продуктов с включением таких функциональных пищевых ингредиентов у пациентов, перенесших холецистэктомию

Использование функциональных пищевых ингредиентов в лечебном и диетическом питании пациентов, перенесших ХЭ, практически не регламентировано. В то же время значительное количество работ, опубликованных в последние годы, свидетельствует о необходимости дальнейшего изучения и обсуждения этого вопроса [44]. В частности, было выявлено, что проведение ХЭ может сопровождаться изменением состава и разнообразия кишечной микробиоты за счет нарушения регуляции желчеотделения, изменения баланса желчных кислот в просвете кишки и изменения их энтерогепатической циркуляции [45]. Действительно, желчные кислоты могут обладать бактерицидными свойствами. Изменившиеся условия поступления желчи в просвет кишки могут приводить к тому, что те виды микробиоты, которые обладают возможностью ферментировать желчные кислоты (за счет гидролазы желчных кислот) будут обладать преимуществом, поскольку не будут подвергаться токсическим эффектам этих соединений [46, 47]. В свою очередь, сама микробиота выполняет важную роль в метаболизме желчных кислот и поддержания постоянства их пула [48]. Считается, что изменение видового разнообразия кишечной микробиоты вследствие ХЭ лежит в основе различных негативных влияний на организм человека. При этом часть этих явлений может наблюдаться уже в короткие сроки после проведения операции, например развитие диареи [49–53]. Однако часть нежелательных явлений может реализовываться и в отдаленные сроки. Например, в ряде эпидемиоло-

гических исследований была выявлена более высокая вероятность развития колоректального рака и неалкогольной жировой болезни печени после проведения ХЭ [54–58]. При этом указанные процессы могут быть обусловлены как активацией воспалительных механизмов за счет выполнения желчными кислотами роли сигнальных молекул и модуляции рецепторов, таких как фарнезоидный рецептор (FXR) и трансмембранный рецептор, ассоциированный с G-белком (TGR5), так и за счет их влияния на метаболические процессы, в которые вовлечены кишечные микроорганизмы [59, 60]. Обогащение рациона физиологическими функциональными ингредиентами, такими как, например, растворимые и частично растворимые пищевые волокна, может увеличивать разнообразие кишечной микробиоты и способствовать нормализации ее метаболической функции [61]. Ферментация пищевых волокон с образованием короткоцепочечных жирных кислот способствует уменьшению воспаления, поддержанию барьерной функции кишечника и обеспечению нормализации ряда метаболических процессов [62–64]. Адсорбирующие свойства, присущие ряду пищевых волокон, могут также использоваться для уменьшения концентрации гидрофобных желчных кислот.

Способствовать видовому разнообразию и поддержанию баланса микрофлоры после проведения ХЭ может и использование пробиотиков, в особенности в тех случаях, когда в периоперативный период назначалась антибактериальная терапия [65, 66]. Хотя видовые и штамм-специфические эффекты различных пробиотиков требуют дополнительного изучения в специально спланированных исследованиях, ряд данных подтверждает возможность их применения исходя из метаболических свойств, иммуномодулирующей активности, регуляции кишечной моторики и стимуляции роста «полезных» микроорганизмов [67, 68].

Питание и возможные отдаленные эффекты проведенной холецистэктомии

Рассмотренные выше патогенетические механизмы лежат в основе других отсроченных влияний на здоровье после проведенной ХЭ. В частности, с нарушением переваривания и всасывания жиров вследствие дисрегуляции желчеотделения связывают дефицит жирорастворимых витаминов. Было показано, что вне зависимости от исходного уровня холекальциферола в сыворотке крови проведенная ХЭ является независимым фактором риска формирования его дефицита в последующем [69, 70]. При этом популяционные исследования демонстрируют клинически значимое влияние этого фактора на развитие переломов костей даже с учетом пола, возраста, сопутствующих заболеваний и других причин, относительный риск переломов у перенесших ХЭ ($n=143\ 667$ человек) был выше по отношению к группе сравнения ($n=255\ 522$ человек) и составил (ОР [границы 95% ДИ]): 1,095 [1,059–1,132], 1,134 [1,078–1,193] и 1,283 [1,139–1,444] для общего числа переломов, переломов позвоночника и шейки бедра соответственно [71].

Нарушение состава микробиома может сказываться на ряде метаболических эффектов, в том числе связанных с увеличением содержания жировой ткани в компонентном составе тела [72–74]. Кроме того, устранение болевого синдрома, достигаемое у большинства пациентов с желчнокаменной болезнью после проведения ХЭ, создает предпосылки к расширению имиди рациона, увеличению его энергетической ценности и, как следствие, увеличению массы тела и развитию ассоциированных с этим фактом заболеваний [75–77]. В связи с вышесказанным рекомендации по питанию пациентам после ХЭ не должны ограничиваться короткими сроками после проведения оперативного лечения. Они должны включать информацию о рациональном питании, расчет индивидуальных потребностей в энергии, макро- и микронутриентах и, учитывая данные о возможных факторах риска развития дефицитных состояний, отдаленных последствий после проведенной ХЭ – наблюдение мультидисциплинарной командой специалистов, включающей в том числе гастроэнтерологов и диетологов.

Заключение

Холецистэктомия – одно из наиболее частых оперативных вмешательств в мире и практически безальтернативный вид лечения при ЖКБ, сопровождающейся клиническими проявлениями [78, 79]. В то же время внедрение эндоскопических технологий и минимально инвазивной техники оперативного лечения существенно сократило количество пациентов, у которых развиваются нежелательные проявления после оперативного лечения [80, 81]. Тем не менее учитывая распространенность ЖКБ, частоту выполнения ХЭ, а также данные о возможных отдаленных последствиях после проведения оперативного лечения, вопросы диетотерапии после проведения ХЭ продолжают оставаться актуальной проблемой и в настоящее время [82]. Возможный спектр проявлений, имеющих у конкретного пациента, а также их выраженность могут существенно варьировать в зависимости от исходного состояния пациента, техники операции, наличия сопутствующих заболеваний, непосредственных показаний к оперативному лечению и предшествующего приема медикаментов, включая спазмолитические и желчегонные средства (например, Холикрон). Вероятно, с этим связано отсутствие стандартизованных подходов к лечению, включая диетотерапию, после проведения оперативного вмешательства по поводу ЖКБ [83].

В большинстве случаев традиционно используемые рекомендации по диете после ХЭ основываются на эмпирическом подходе к проблеме и изучены крайне мало. В настоящей работе обобщены данные научных публикаций – как основанных на результатах наблюдательных исследований, так и дающих патогенетическое обоснование для использования различных диетических факторов в процессе медицинской реабилитации

пациентов, которым проводится этот вид оперативного лечения. Кроме того, приведены данные о возможных подходах к профилактике отдаленных последствий ХЭ. Очевидно, что большая часть рекомендаций требует дополнительного изучения в специально спланированных исследованиях, которые бы подтвердили эффек-

тивность описанных подходов и, возможно, открыли новые перспективы для комплексного индивидуализированного подхода диетологической коррекции нежелательных явлений, развивающихся после ХЭ, и предотвращению развития отсроченных состояний, связанных с проведением этого оперативного вмешательства.

Литература

- Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones // *Gastroenterol. Clin. North Am.* 2010. Vol. 39, N 2. P. 157–169, vii. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.003>
- Ke B., Sun Y., Dai X., Gui Y., Chen S. Relationship between weight-adjusted waist circumference index and prevalence of gallstones in U.S. adults: a study based on the NHANES 2017–2020 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. Article ID 1276465. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1276465>
- Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P. et al. Gallstones // *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016. Vol. 2. Article ID 16024. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>
- Pisano M., Ceresoli M., Cimbanassi S., Gurusamy K., Coccolini F., Borzellino G. et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population // *World J. Emerg. Surg.* 2019. Vol. 14. P. 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0224-7>
- Pisano M., Allievi N., Gurusamy K., Borzellino G., Cimbanassi S., Boerna D. et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculous cholecystitis // *World J. Emerg. Surg.* 2020. Vol. 15, N 1. Article ID 61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>
- Cianci P., Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: endoscopic and surgical approaches // *World J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 27, N 28. P. 4536–4554. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4536>
- Shaffer E.A. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2006. Vol. 20, N 6. P. 981–996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.05.004>
- Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L. et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018 // *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156, N 1. P. 254–272.e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063>. Erratum in: *Gastroenterology*. 2019. Vol. 156, N 6. P. 1936. PMID: 30315778; PMCID: PMC6689327.
- Jaunoo S.S., Mohandas S., Almond L.M. Postcholecystectomy syndrome (PCS) // *Int. J. Surg.* 2010. Vol. 8, N 1. P. 15–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2009.10.008>
- Saleem S., Weissman S., Gonzalez H., Rojas P.G., Inayat F., Alshati A., Gaduputi V. Post-cholecystectomy syndrome: a retrospective study analysing the associated demographics, aetiology, and healthcare utilization // *Transl. Gastroenterol. Hepatol.* 2021. N 6. P. 58. DOI: <https://doi.org/10.21037/igh.2019.11.08>
- Kim H., Han I.W., Heo J.S., Oh M.G., Lim C.Y., Choi Y.S. et al. Post-cholecystectomy syndrome: symptom clusters after laparoscopic cholecystectomy // *Ann. Surg. Treat. Res.* 2018. Vol. 95, N 3. P. 135–140. DOI: <https://doi.org/10.4174/astr.2018.95.3.135>
- Altomare D.F., Rotelli M.T., Palasciano N. Diet after cholecystectomy // *Curr. Med. Chem.* 2019. Vol. 26, N 19. P. 3662–3665. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170518100053>
- Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., Drenth J.P.H., de Reuver P.R. Etiologies of long-term postcholecystectomy symptoms: a systematic review // *Gastroenterol. Res. Pract.* 2019. Vol. 2019. Article ID 4278373. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4278373>
- Isherwood J., Oakland K., Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome // *Surgeon.* 2019. Vol. 17, N 1. P. 33–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surge.2018.04.001>
- Shabanzadeh D.M. The symptomatic outcomes of cholecystectomy for gallstones // *J. Clin. Med.* 2023. Vol. 12, N 5. Article ID 1897. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051897>
- Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T. et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021 // *J. Gastroenterol.* 2023. Vol. 58, N 9. P. 801–833. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02014-6>
- Kwak M.S., Kim D., Chung G.E., Kim W., Kim Y.J., Yoon J.H. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. P. 6287–6195. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>
- Kichloo A., Solanki S., Haq K.F., Dahiya D., Bailey B., Solanki D. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population // *World J. Gastrointest Pathophysiol.* 2021. Vol. 12, N 2. P. 14–24. DOI: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>
- Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H. The effect of cholecystectomy on the risk of colorectal cancer in patients with gallbladder stones // *Cancers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 3. P. 550. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030550>
- Dong Z., Shi R., Li P., Song X., Dong F., Zhu J. et al. Does postcholecystectomy increase the risk of colorectal cancer? // *Front. Microbiol.* 2023. Vol. 14. Article ID 1194419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1194419>
- Shabanzadeh D.M., Skaaby T., Sorensen L.T., Jorgensen T. Screen-detected gallstone disease and cardiovascular disease // *Eur. J. Epidemiol.* 2017. Vol. 32, N 6. P. 501–510. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0263-x>
- Fu Q., Shen T., Yu Q., Jiang L., Yang R. Causal effect of gallstone disease on the risk of coronary heart disease or acute myocardial infarction: a Mendelian randomization study // *Sci. Rep.* 2023. Vol. 13, N 1. Article ID 18807. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46117-9>
- Di Ciaula A., Garruti G., Wang D.Q., Portincasa P. Cholecystectomy and risk of metabolic syndrome // *Eur. J. Intern. Med.* 2018. Vol. 53. P. 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.04.019>
- Park S., Jeong S., Park S.J., Song J., Kim S.M., Chang J. et al. Associations of cholecystectomy with metabolic health changes and incident cardiovascular disease: a retrospective cohort study // *Sci. Rep.* 2024. Vol. 14, N 1. Article ID 3195. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53161-6>
- Mahfouz M.E.M., Altowairqi A.D.M., Alghamdi H.Y., Alzahrani M.S.Z., Alqurashi A.K., Alhuraity T.H. et al. Prevalence and factors associated with post-cholecystectomy syndrome in Saudi Arabia // *Cureus*. 2022. Vol. 14, N 12. Article ID e32827. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.32827>
- Krause's Food & The Nutrition Care Process. 13th ed. Elsevier, Saunders, 2012. 1227 p. ISBN: 978-1-4377-233-8.
- Смолянский Б.Л., Лифляндский В.Г. Диетология. Новейший справочник для врачей. Санкт-Петербург: Сова; Москва: Эксмо, 2003. 816 с.
- Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство / под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 656 с. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656>
- Исаков В.А., Морозов С.В., Пилипенко В.И. Глава 16. Лечебное питание при заболеваниях гепато-билиарной системы и поджелудочной железы // *Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство* / под ред. В.А. Тутельяна, Д.Б. Никитюка. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 415–435. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656>
- de Menezes H.L., Fireman P.A., Wanderley V.E., de Menconça A.M., Bispo R.K., Reis M.R. Randomized study for assessment of hypolipidic diet in digestive symptoms immediately following laparoscopic cholecystectomy // *Rev. Col. Bras. Cir.* 2013. Vol. 40, N 3. P. 203–207. [English, Portuguese]. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-69912013000300007>
- Yueh T.P., Chen F.Y., Lin T.E., Chuang M.T. Diarrhea after laparoscopic cholecystectomy: associated factors and predictors // *Asian J. Surg.* 2014. Vol. 37, N 4. P. 171–177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2014.01.008>
- Fisher M., Spiliadis D.C., Tong L.K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants // *ANZ J. Surg.* 2008. Vol. 78, N 6. P. 482–486. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x>
- Ribas Blasco Y., Pérez Muñante M., Gómez-Fernández L., Jovell-Fernández E., Oms Bernad L.M. Low-fat diet after cholecystectomy: Should it be systematically recommended? // *Cir. Esp. (Engl Ed)*. 2020. Vol. 98, N 1. P. 36–42. [English, Spanish]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.05.009>

34. Kullak-Ublick G.A., Paumgartner G., Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism // *Hepatology*. 1995. Vol. 21. P. 41–45. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.1840210109>
35. Reddy B.S., Mangat S., Sheinfil A., Weisburger J.H., Wynder E.L. Effect of type and amount of dietary fat and 1,2-dimethylhydrazine on biliary bile acids, fecal bile acids, and neutral sterols in rats // *Cancer Res*. 1977. Vol. 37. N 7 (Pt 1). P. 2132–2137. PMID: 861940.
36. Russell D.W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis // *Annu. Rev. Biochem.* 2003. Vol. 72. P. 137–174. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712>
37. Chiang J.Y. Bile acids: regulation of synthesis // *J. Lipid Res*. 2009. Vol. 50, N 10. P. 1955–1966. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R900010-JLR200>
38. Hearing S.D., Thomas L.A., Heaton K.W., Hunt L. Effect of cholecystectomy on bowel function: a prospective, controlled study // *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 889–894. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.45.6.889>
39. Xu F., Yu Z., Liu Y., Du T., Yu L., Tian F. et al. A high-fat, high-cholesterol diet promotes intestinal inflammation by exacerbating gut microbiome dysbiosis and bile acid disorders in cholecystectomy // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 17. Article ID 3829. DOI: <https://doi.org/10.3390/nut15173829>
40. Shin Y., Choi D., Lee K.G., Choi H.S., Park Y. Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease // *Korean J. Intern. Med.* 2018. Vol. 33, N 4. P. 829–836. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.223>
41. Ginter E. Cholesterol: vitamin C controls its transformation to bile acids // *Science*. 1973. Vol. 179, N 4074. P. 702–704. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.179.4074.702>
42. Gustafsson U., Wang F.H., Axelson M., Kallner A., Sahlin S., Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time // *Eur. J. Clin. Invest.* 1997. Vol. 27, N 5. P. 387–391. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.1240670.x>
43. Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В., Ланцева М.А., Морозов С.В. Взаимосвязь способов тепловой кулинарной обработки пищи с наличием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89, № 3. С. 106–113. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10034>
44. Jacquier E.F., van de Wouw M., Nekrasov E., Contractor N., Kassis A., Marcu D. Local and systemic effects of bioactive food ingredients: Is there a role for functional foods to prime the gut for resilience? // *Foods*. 2024. Vol. 13, N 5. Article ID 739. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods13050739>
45. Yoon W.J., Kim H.N., Park E., Ryu S., Chang Y., Shin H. et al. The impact of cholecystectomy on the gut microbiota: a case-control study // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, N 1. P. 79. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8010079>
46. Tian Y., Gui W., Koo I., Smith P.B., Allman E.L., Nichols R.G. et al. The microbiome modulating activity of bile acids // *Gut Microbes*. 2020. Vol. 11. P. 979–996. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1732268>
47. Wei B., Wang Y., Xiang S., Jiang Y., Chen R., Hu N. Alterations of gut microbiome in patients with type 2 diabetes mellitus who had undergone cholecystectomy // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021. Vol. 320, N 1. P. E113–E121. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00471.2020>
48. Wahlstrom A., Sayin S.I., Marschall H.U., Backhed F. Intestinal crosstalk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism // *Cell Metab.* 2016. Vol. 24. P. 41–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
49. Li Y.D., Liu B.N., Zhao S.H., Zhou Y.L., Bai L., Liu E.Q. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea // *World J. Gastroenterol.* 2021. Vol. 27, N 5. P. 391–403. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.391>
50. Xu Y., Jing H., Wang J., Zhang S., Chang Q., Li Z. et al. Disordered gut microbiota correlates with altered fecal bile acid metabolism and post-cholecystectomy diarrhea // *Front. Microbiol.* 2022. Vol. 13. Article ID 800604. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.800604>
51. Noh C.K., Jung W., Yang M.J., Kim W.H., Hwang J.C. Alteration of the fecal microbiome in patients with cholecystectomy: potential relationship with postcholecystectomy diarrhea – before and after study // *Int. J. Surg.* 2023. Vol. 109, N 9. P. 2585–2597. DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000518>
52. Ye J., Hu Y., Li K. A commentary on «Alteration of the fecal microbiome in patients with cholecystectomy: potential relationship with postcholecystectomy diarrhea – before and after study» // *Int. J. Surg.* 2024. Vol. 110, N 2. P. 1281–1282. DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000870>
53. Sarashina-Kida H., Negishi H., Nishio J., Suda W., Nakajima Y., Yasui-Kato M. et al. Gallbladder-derived surfactant protein D regulates gut commensal bacteria for maintaining intestinal homeostasis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2017. Vol. 114, N 38. P. 10 178–10 183. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1712837114>
54. PLoS One Editors. Expression of concern: cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies // *PLoS One*. 2024. Vol. 19, N 3. Article ID e0300484. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300484>
55. Zhang Y., Liu H., Li L., Ai M., Gong Z., He Y. et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies // *PLoS One*. 2017. Vol. 12, N 8. Article ID e0181852. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181852> PMID: 28771518; PMCID: PMC5542607.
56. Mu L., Li W., Ren W., Hu D., Song Y. The association between cholecystectomy and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies // *Transl. Cancer Res.* 2023. Vol. 12, N 6. P. 1452–1465. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-22-2049>
57. Slouha E., Biput S.J., Kuteyi A., Kalloo A.E., Gorantla V.R. Non-alcoholic fatty liver disease and gallstones: a systematic review // *Cureus*. 2023. Vol. 15, N 9. Article ID e45027. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.45027>
58. Pal S.C., Castillo-Castañeda S.M., Díaz-Orozco L.E., Ramírez-Mejía M.M., Dorantes-Heredia R., Alonso-Morales R. et al. Molecular mechanisms involved in MAFLD in cholecystectomized patients: a cohort study // *Genes (Basel)*. 2023. Vol. 14, N 10. P. 1935. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14101935>
59. Cai J., Sun L., Gonzalez F.J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis // *Cell Host Microbe*. 2022. Vol. 30. P. 289–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.02.004>
60. Fu T., Coulter S., Yoshihara E., Oh T.G., Fang S., Cayabyab F. et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation // *Cell*. 2019. Vol. 176. P. 1098–1112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.036>
61. Makki K., Deehan E.C., Walter J., Backhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease // *Cell Host Microbe*. 2018. Vol. 23. P. 705–715. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>
62. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication // *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 16. P. 461–478. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
63. Qi X., Tester R.F. Utilisation of dietary fibre (non-starch polysaccharide and resistant starch) molecules for diarrhoea therapy: a mini-review // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. Vol. 122. P. 572–577. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.195>
64. Xu T., Wu X., Liu J., Sun J., Wang X., Fan G. et al. The regulatory roles of dietary fibers on host health via gut microbiota-derived short chain fatty acids // *Curr. Opin. Pharmacol.* 2022. Vol. 62. P. 36–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.11.001>
65. Waitzberg D., Guarner F., Hojsak I., Ianiro G., Polk D.B., Sokol H. Can the evidence-based use of probiotics (notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) mitigate the clinical effects of antibiotic-associated dysbiosis? // *Adv. Ther.* 2024. Vol. 41, N 3. P. 901–914. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02783-3>
66. Huang R.L., Huang W.K., Xiao X.Y., Ma L.F., Gu H.Z., Yang G.P. Diagnosis and treatment of post-cholecystectomy diarrhoea // *World J. Gastrointest. Surg.* 2023. Vol. 15, N 11. P. 2398–2405. DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i11.2398>
67. Cui B., Lin L., Wang B., Liu W., Sun C. Therapeutic potential of *Saccharomyces boulardii* in liver diseases: from passive bystander to protective performer? // *Pharmacol. Res.* 2022. Vol. 175. Article ID 106022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106022>
68. Fernández-Alonso M., Aguirre Camorlinga A., Messiah S.E., Marroquin E. Effect of adding probiotics to an antibiotic intervention on the human gut microbial diversity and composition: a systematic review // *J. Med. Microbiol.* 2022. Vol. 71, N 11. DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001625>
69. Polat H.B., Beyazal M.S. The effect of cholecystectomy on 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in postmenopausal women // *Arch Osteoporos.* 2018. Vol. 13, N 1. P. 61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0458-0>
70. Ekiz T., Yeğen S.F., Katar M.K., Genç Ö., Genç S. 25-Hydroxyvitamin D levels and bone mineral density evaluation in patients with cholecystectomy: a case-control study // *Arch. Osteoporos.* 2018. Vol. 13, N 1. P. 14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0435-7>
71. Lee E.J., Shin C.M., Lee D.H., Han K., Park S.H., Kim Y.J. et al. The association between cholecystectomy and the risk for fracture: A nationwide population-based cohort study in Korea // *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. Article ID 657488. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.657488>
72. Doğan D., Çelik T. Research trends on the gut microbiota in endocrine metabolism: a thematic and bibliometric analysis // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2024. Vol. 14. Article ID 1371727. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1371727>
73. Hu X., Yu C., He Y., Zhu S., Wang S., Xu Z. et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to

- obesity // *BMC Microbiol.* 2024. Vol. 24, N 1. P. 119. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03278-5>
74. Li Y., Wang X., Zhang Z., Shi L., Cheng L., Zhang X. Effect of the gut microbiome, plasma metabolome, peripheral cells, and inflammatory cytokines on obesity: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study and mediation analysis // *Front. Immunol.* 2024. Vol. 15. Article ID 1348347. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1348347>
 75. Ali R.B., Cahill R.A., Watson R.G. Weight gain after laparoscopic cholecystectomy // *Ir. J. Med. Sci.* 2004. Vol. 173, N 1. P. 9–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02914515>
 76. Stokes C.S., Lammert F. Excess body weight and gallstone disease // *Visc. Med.* 2021. Vol. 37, N 4. P. 254–260. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516418>
 77. Marcason W. What medical nutrition therapy guideline is recommended post-cholecystectomy? // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2014. Vol. 114, N 7. P. 1136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.05.009>
 78. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones // *J. Hepatol.* 2016. Vol. 65, N 1. P. 146–181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
 79. Zhang Y., Peng J., Li X., Liao M. Endoscopic-laparoscopic cholecystolithotomy in treatment of cholecystolithiasis compared with traditional laparoscopic cholecystectomy // *Surg. Laparosc. Endosc. Percutan Tech.* 2016. Vol. 26, N 5. P. 377–380. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000305>
 80. Javed A., Shashikiran B.D., Aravinda P.S., Agarwal A.K. Laparoscopic versus open surgery for the management of post-cholecystectomy benign biliary strictures // *Surg. Endosc.* 2021. Vol. 35, N 3. P. 1254–1263. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07496-6>
 81. Alexander H.C., Nguyen C.H., Moore M.R., Bartlett A.S., Hanam J.A., Poole G.H. et al. Measurement of patient-reported outcomes after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review // *Surg. Endosc.* 2019. Vol. 33, N 7. P. 2061–2071. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06745-7>
 82. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Treatment of gallstone disease // *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Vol. 1 / eds. M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt. Philadelphia, PA: Saunders, 2010. P. 1121–1138.
 83. Chang J.Y., Jung H.K., Moon C.M., Kim S.E., Shim K.N., Jung S.A. et al. Development of functional gastrointestinal disorder symptoms following laparoscopic cholecystectomy: a prospective cohort study // *Front. Med. (Lausanne).* 2023. Vol. 10. Article ID 1248465. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1248465>

References

1. Stinton L.M., Myers R.P., Shaffer E.A. Epidemiology of gallstones. *Gastroenterol Clin North Am.* 2010; 39 (2): 157–69, vii. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.02.003>
2. Ke B., Sun Y., Dai X., Gui Y., Chen S. Relationship between weight-adjusted waist circumference index and prevalence of gallstones in U.S. adults: a study based on the NHANES 2017–2020. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1276465. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1276465>
3. Lammert F., Gurusamy K., Ko C.W., Miquel J.F., Méndez-Sánchez N., Portincasa P., et al. Gallstones. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2: 16024. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.24>
4. Pisano M., Ceresoli M., Cimbanassi S., Gurusamy K., Coccolini F., Borzellino G., et al. 2017 WSES and SICG guidelines on acute calculous cholecystitis in elderly population. *World J Emerg Surg.* 2019; 14: 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-019-0224-7>
5. Pisano M., Allievi N., Gurusamy K., Borzellino G., Cimbanassi S., Boerna D., et al. 2020 World Society of Emergency Surgery updated guidelines for the diagnosis and treatment of acute calculus cholecystitis. *World J Emerg Surg.* 2020; 15 (1): 61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13017-020-00336-x>
6. Cianci P., Restini E. Management of cholelithiasis with choledocholithiasis: endoscopic and surgical approaches. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (28): 4536–54. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i28.4536>
7. Shaffer E.A. Gallstone disease: epidemiology of gallbladder stone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2006; 20 (6): 981–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2006.05.004>
8. Peery A.F., Crockett S.D., Murphy C.C., Lund J.L., Dellon E.S., Williams J.L., et al. Burden and cost of gastrointestinal, liver, and pancreatic diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology.* 2019; 156 (1): 254–72.e11. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.063> Erratum in: *Gastroenterology.* 2019; 156 (6): 1936. PMID: 30315778; PMCID: PMC6689327.
9. Jaunoo S.S., Mohandas S., Almond L.M. Postcholecystectomy syndrome (PCS). *Int J Surg.* 2010; 8 (1): 15–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2009.10.008>
10. Saleem S., Weissman S., Gonzalez H., Rojas P.G., Inayat F., Alshati A., Gaduputi V. Post-cholecystectomy syndrome: a retrospective study analysing the associated demographics, aetiology, and healthcare utilization. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2021; 6: 58. DOI: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.11.08>
11. Kim H., Han I.W., Heo J.S., Oh M.G., Lim C.Y., Choi Y.S., et al. Post-cholecystectomy syndrome: symptom clusters after laparoscopic cholecystectomy. *Ann Surg Treat Res.* 2018; 95 (3): 135–40. DOI: <https://doi.org/10.4174/astr.2018.95.3.135>
12. Altomare D.F., Rotelli M.T., Palasciano N. Diet after cholecystectomy. *Curr Med Chem.* 2019; 26 (19): 3662–5. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867324666170518100053>
13. Latenstein C.S.S., Wennmacker S.Z., de Jong J.J., van Laarhoven C.J.H.M., Drenth J.P.H., de Reuver P.R. Etiologies of long-term postcholecystectomy symptoms: a systematic review. *Gastroenterol Res Pract.* 2019; 2019: 4278373. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4278373>
14. Isherwood J., Oakland K., Khanna A. A systematic review of the aetiology and management of post cholecystectomy syndrome. *Surgeon.* 2019; 17 (1): 33–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surge.2018.04.001>
15. Shabanzadeh D.M. The symptomatic outcomes of cholecystectomy for gallstones. *J Clin Med.* 2023; 12 (5): 1897. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm12051897>
16. Fujita N., Yasuda I., Endo I., Isayama H., Iwashita T., Ueki T., et al. Evidence-based clinical practice guidelines for cholelithiasis 2021. *J Gastroenterol.* 2023; 58 (9): 801–833. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00535-023-02014-6>
17. Kwak M.S., Kim D., Chung G.E., Kim W., Kim Y.J., Yoon J.H. Cholecystectomy is independently associated with nonalcoholic fatty liver disease in an Asian population. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 6287–95. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i20.6287>
18. Kichloo A., Solanki S., Haq K.F., Dahiya D., Bailey B., Solanki D., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease with gallstone disease in the United States hospitalized patient population. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2021; 12 (2): 14–24. DOI: <https://doi.org/10.4291/wjgp.v12.i2.14>
19. Chen C.H., Lin C.L., Kao C.H. The effect of cholecystectomy on the risk of colorectal cancer in patients with gallbladder stones. *Cancers (Basel).* 2020; 12 (3): 550. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12030550>
20. Dong Z., Shi R., Li P., Song X., Dong F., Zhu J., et al. Does postcholecystectomy increase the risk of colorectal cancer? *Front Microbiol.* 2023; 14: 1194419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2023.1194419>
21. Shabanzadeh D.M., Skaaby T., Sorensen L.T., Jorgensen T. Screen-detected gallstone disease and cardiovascular disease. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32 (6): 501–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0263-x>
22. Fu Q., Shen T., Yu Q., Jiang L., Yang R. Causal effect of gallstone disease on the risk of coronary heart disease or acute myocardial infarction: a Mendelian randomization study. *Sci Rep.* 2023; 13 (1): 18807. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-46117-9>
23. Di Ciaula A., Garruti G., Wang D.Q., Portincasa P. Cholecystectomy and risk of metabolic syndrome. *Eur J Intern Med.* 2018; 53: 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.04.019>
24. Park S., Jeong S., Park S.J., Song J., Kim S.M., Chang J., et al. Associations of cholecystectomy with metabolic health changes and incident cardiovascular disease: a retrospective cohort study. *Sci Rep.* 2024; 14 (1): 3195. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-024-53161-6>
25. Mahfouz M.E.M., Altowairqi A.D.M., Alghamdi H.Y., Alzahrani M.S.Z., Alqurashi A.K., Alhuraity T.H., et al. Prevalence and factors associated with post-cholecystectomy syndrome in Saudi Arabia. *Cureus.* 2022; 14 (12): e32827 DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.32827>
26. Krause's Food & The Nutrition Care Process. 13th ed. Elsevier, Saunders, 2012: 1227 p. ISBN: 978-1-4377-233-8.
27. Smolyansky B.L., Lifyandsky V.G. Dietetics. The latest reference book for doctors. Saint Petersburg: Sova; Moscow: Eksmo, 2003: 816 p. (in Russian)
28. Nutritionology and Clinical Dietology: national guidelines / ed. V.A. Tutelyan, D.B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 656 p. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656> (in Russian)
29. Isakov V.A., Morozov S.V., Pilipenko V.I. Chapter 16. Therapeutic nutrition for diseases of the hepato-biliary system and pancreas // *Nutrition and Clinical Dietology: national guide* / ed. V.A. Tutelyan, D.B. Nikityuk. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 415–35. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-656> (in Russian)

30. de Menezes H.L., Fireman P.A., Wanderley V.E., de Menconça A.M., Bispo R.K., Reis M.R. Randomized study for assessment of hypolipidic diet in digestive symptoms immediately following laparoscopic cholecystectomy. *Rev Col Bras Cir.* 2013; 40 (3): 203–7. [English, Portuguese]. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0100-69912013000300007>
31. Yueh T.P., Chen F.Y., Lin T.E., Chuang M.T. Diarrhea after laparoscopic cholecystectomy: associated factors and predictors. *Asian J Surg.* 2014; 37 (4): 171–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2014.01.008>
32. Fisher M., Spiliadis D.C., Tong L.K. Diarrhoea after laparoscopic cholecystectomy: incidence and main determinants. *ANZ J Surg.* 2008; 78 (6): 482–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2008.04539.x>
33. Ribas Blasco Y., Pérez Muñante M., Gómez-Fernández L., Jovell-Fernández E., Oms Bernad L.M. Low-fat diet after cholecystectomy: Should it be systematically recommended? *Cir Esp (Engl Ed).* 2020; 98 (1): 36–42. [English, Spanish]. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.05.009>
34. Kullak-Ublick G.A., Paumgartner G., Berr F. Long-term effects of cholecystectomy on bile acid metabolism. *Hepatology.* 1995; 21: 41–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.1840210109>
35. Reddy B.S., Mangat S., Sheinfil A., Weisburger J.H., Wynder E.L. Effect of type and amount of dietary fat and 1,2-dimethylhydrazine on biliary bile acids, fecal bile acids, and neutral sterols in rats. *Cancer Res.* 1977; 37 (7 Pt 1): 2132–7. PMID: 861940.
36. Russell D.W. The enzymes, regulation, and genetics of bile acid synthesis. *Annu Rev Biochem.* 2003; 72: 137–74. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161712>
37. Chiang J.Y. Bile acids: regulation of synthesis. *J Lipid Res.* 2009; 50 (10): 1955–66. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R900010-JLR200>
38. Hearing S.D., Thomas L.A., Heaton K.W., Hunt L. Effect of cholecystectomy on bowel function: a prospective, controlled study. *Gut.* 1999; 45: 889–94. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.45.6.889>
39. Xu F., Yu Z., Liu Y., Du T., Yu L., Tian F., et al. A high-fat, high-cholesterol diet promotes intestinal inflammation by exacerbating gut microbiome dysbiosis and bile acid disorders in cholecystectomy. *Nutrients.* 2023; 15 (17): 3829. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15173829>
40. Shin Y., Choi D., Lee K.G., Choi H.S., Park Y. Association between dietary intake and postlaparoscopic cholecystectomy symptoms in patients with gallbladder disease. *Korean J Intern Med.* 2018; 33 (4): 829–36. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.223>
41. Ginter E. Cholesterol: vitamin C controls its transformation to bile acids. *Science.* 1973; 179 (4074): 702–4. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.179.4074.702>
42. Gustafsson U., Wang F.H., Axelson M., Kallner A., Sahlin S., Einarsson K. The effect of vitamin C in high doses on plasma and biliary lipid composition in patients with cholesterol gallstones: prolongation of the nucleation time. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27 (5): 387–91. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2362.1997.1240670.x>
43. Pilipenko V.I., Isakov V.A., Vlasova A.V., Lantseva M.A., Morozov S.V. Association of thermal food processing methods and small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020; 89 (3): 106–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10034> (in Russian)
44. Jacquier E.F., van de Wouw M., Nekrasov E., Contractor N., Kassis A., Marcu D. Local and systemic effects of bioactive food ingredients: is there a role for functional foods to prime the gut for resilience? *Foods.* 2024; 13 (5): 739. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods13050739>
45. Yoon W.J., Kim H.N., Park E., Ryu S., Chang Y., Shin H., et al. The impact of cholecystectomy on the gut microbiota: a case-control study. *J Clin Med.* 2019; 8 (1): 79. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8010079>
46. Tian Y., Gui W., Koo I., Smith P.B., Allman E.L., Nichols R.G., et al. The microbiome modulating activity of bile acids. *Gut Microbes.* 2020; 11: 979–96. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1732268>
47. Wei B., Wang Y., Xiang S., Jiang Y., Chen R., Hu N. Alterations of gut microbiome in patients with type 2 diabetes mellitus who had undergone cholecystectomy. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021; 320 (1): E113–21. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00471.2020>
48. Wahlstrom A., Sayin S.I., Marschall H.U., Backhed F. Intestinal cross-talk between bile acids and microbiota and its impact on host metabolism. *Cell Metab.* 2016; 24: 41–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.05.005>
49. Li Y.D., Liu B.N., Zhao S.H., Zhou Y.L., Bai L., Liu E.Q. Changes in gut microbiota composition and diversity associated with post-cholecystectomy diarrhea. *World J Gastroenterol.* 2021; 27 (5): 391–403. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i5.391>
50. Xu Y., Jing H., Wang J., Zhang S., Chang Q., Li Z., et al. Disordered gut microbiota correlates with altered fecal bile acid metabolism and post-cholecystectomy diarrhea. *Front Microbiol.* 2022; 13: 800604. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.800604>
51. Noh C.K., Jung W., Yang M.J., Kim W.H., Hwang J.C. Alteration of the fecal microbiome in patients with cholecystectomy: potential relationship with postcholecystectomy diarrhea – before and after study. *Int J Surg.* 2023; 109 (9): 2585–97. DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000518>
52. Ye J., Hu Y., Li K. A commentary on «Alteration of the fecal microbiome in patients with cholecystectomy: potential relationship with postcholecystectomy diarrhea – before and after study». *Int J Surg.* 2024; 110 (2): 1281–2. DOI: <https://doi.org/10.1097/JS9.0000000000000870>
53. Sarashina-Kida H., Negishi H., Nishio J., Suda W., Nakajima Y., Yasui-Kato M., et al. Gallbladder-derived surfactant protein D regulates gut commensal bacteria for maintaining intestinal homeostasis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114 (38): 10 178–83. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1712837114>
54. PLoS One Editors. Expression of concern: cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One.* 2024; 19 (3): e0300484. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0300484>
55. Zhang Y., Liu H., Li L., Ai M., Gong Z., He Y., et al. Cholecystectomy can increase the risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 10 cohort studies. *PLoS One.* 2017; 12 (8): e0181852. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181852> PMID: 28771518; PMCID: PMC5542607.
56. Mu L., Li W., Ren W., Hu D., Song Y. The association between cholecystectomy and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Transl Cancer Res.* 2023; 12 (6): 1452–65. DOI: <https://doi.org/10.21037/tcr-22-2049>
57. Slouha E., Biput S.J., Kuteyi A., Kalloo A.E., Gorantla V.R. Non-alcoholic fatty liver disease and gallstones: a systematic review. *Cureus.* 2023; 15 (9): e45027. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.45027>
58. Pal S.C., Castillo-Castañeda S.M., Díaz-Orozco L.E., Ramírez-Mejía M.M., Dorantes-Heredia R., Alonso-Morales R., et al. Molecular mechanisms involved in MAFLD in cholecystectomized patients: a cohort study. *Genes (Basel).* 2023; 14 (10): 1935. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes14101935>
59. Cai J., Sun L., Gonzalez F.J. Gut microbiota-derived bile acids in intestinal immunity, inflammation, and tumorigenesis. *Cell Host Microbe.* 2022; 30: 289–300. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2022.02.004>
60. Fu T., Coulter S., Yoshihara E., Oh T.G., Fang S., Cayabyab F., et al. FXR regulates intestinal cancer stem cell proliferation. *Cell.* 2019; 176: 1098–112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.01.036>
61. Makki K., Deehan E.C., Walter J., Backhed F. The impact of dietary fiber on gut microbiota in host health and disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 23: 705–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.05.012>
62. Dalile B., Van Oudenhove L., Vervliet B., Verbeke K. The role of short-chain fatty acids in microbiota-gut-brain communication. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019; 16: 461–78. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0157-3>
63. Qi X., Tester R.F. Utilisation of dietary fibre (non-starch polysaccharide and resistant starch) molecules for diarrhoea therapy: a mini-review. *Int J Biol Macromol.* 2019; 122: 572–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.10.195>
64. Xu T., Wu X., Liu J., Sun J., Wang X., Fan G., et al. The regulatory roles of dietary fibers on host health via gut microbiota-derived short chain fatty acids. *Curr Opin Pharmacol.* 2022; 62: 36–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2021.11.001>
65. Waitzberg D., Guarner F., Hojsak I., Ianiro G., Polk D.B., Sokol H. Can the evidence-based use of probiotics (notably *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 and *Lactobacillus rhamnosus* GG) mitigate the clinical effects of antibiotic-associated dysbiosis? *Adv Ther.* 2024; 41 (3): 901–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12325-024-02783-3>
66. Huang R.L., Huang W.K., Xiao X.Y., Ma L.F., Gu H.Z., Yang G.P. Diagnosis and treatment of post-cholecystectomy diarrhea. *World J Gastrointest Surg.* 2023; 15 (11): 2398–405. DOI: <https://doi.org/10.4240/wjgs.v15.i11.2398>
67. Cui B., Lin L., Wang B., Liu W., Sun C. Therapeutic potential of *Saccharomyces boulardii* in liver diseases: from passive bystander to protective performer? *Pharmacol Res.* 2022; 175: 106022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.106022>
68. Fernández-Alonso M., Aguirre Camorlinga A., Messiah S.E., Marroquin E. Effect of adding probiotics to an antibiotic intervention on the human gut microbial diversity and composition: a systematic review. *J Med Microbiol.* 2022; 71 (11). DOI: <https://doi.org/10.1099/jmm.0.001625>
69. Polat H.B., Beyazal M.S. The effect of cholecystectomy on 25-hydroxyvitamin D levels and bone mineral density in postmenopausal women. *Arch Osteoporos.* 2018; 13 (1): 61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0458-0>
70. Ekiz T., Yeğen S.F., Katar M.K., Genç Ö., Genç S. 25-Hydroxyvitamin D levels and bone mineral density evaluation in patients with cholecystectomy: a case-control study. *Arch Osteoporos.* 2018; 13 (1): 14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11657-018-0435-7>
71. Lee E.J., Shin C.M., Lee D.H., Han K., Park S.H., Kim Y.J., et al. The association between cholecystectomy and the risk for fracture: A nationwide population-based cohort study in Korea. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021; 12: 657488. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.657488>
72. Doğan D., Çelik T. Research trends on the gut microbiota in endocrine metabolism: a thematic and bibliometric analysis. *Front Cell*

- Infect Microbiol. 2024; 14: 1371727. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2024.1371727>
73. Hu X., Yu C., He Y., Zhu S., Wang S., Xu Z., et al. Integrative metagenomic analysis reveals distinct gut microbial signatures related to obesity. *BMC Microbiol.* 2024; 24 (1): 119. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-024-03278-5>
74. Li Y., Wang X., Zhang Z., Shi L., Cheng L., Zhang X. Effect of the gut microbiome, plasma metabolome, peripheral cells, and inflammatory cytokines on obesity: a bidirectional two-sample Mendelian randomization study and mediation analysis. *Front Immunol.* 2024; 15: 1348347. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1348347>
75. Ali R.B., Cahill R.A., Watson R.G. Weight gain after laparoscopic cholecystectomy. *Ir J Med Sci.* 2004; 173 (1): 9–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF02914515>
76. Stokes C.S., Lammert F. Excess body weight and gallstone disease. *Visc Med.* 2021; 37 (4): 254–60. DOI: <https://doi.org/10.1159/000516418>
77. Marcason W. What medical nutrition therapy guideline is recommended post-cholecystectomy? *J Acad Nutr Diet.* 2014; 114 (7): 1136. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2014.05.009>
78. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol.* 2016; 65 (1): 146–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.03.005>
79. Zhang Y., Peng J., Li X., Liao M. Endoscopic-laparoscopic cholecystolithotomy in treatment of cholecystolithiasis compared with traditional laparoscopic cholecystectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2016; 26 (5): 377–80. DOI: <https://doi.org/10.1097/SLE.0000000000000305>
80. Javed A., Shashikiran B.D., Aravinda P.S., Agarwal A.K. Laparoscopic versus open surgery for the management of post-cholecystectomy benign biliary strictures. *Surg Endosc.* 2021; 35 (3): 1254–63. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-020-07496-6>
81. Alexander H.C., Nguyen C.H., Moore M.R., Bartlett A.S., Hanam J.A., Poole G.H., et al. Measurement of patient-reported outcomes after laparoscopic cholecystectomy: a systematic review. *Surg Endosc.* 2019; 33 (7): 2061–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00464-019-06745-7>
82. Glasgow R.E., Mulvihill S.J. Treatment of gallstone disease. In: M. Feldman, L.S. Friedman, L.J. Brandt (eds). *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease.* 9th ed. Vol. 1. Philadelphia, PA: Saunders, 2010: 1121–38.
83. Chang J.Y., Jung H.K., Moon C.M., Kim S.E., Shim K.N., Jung S.A., et al. Development of functional gastrointestinal disorder symptoms following laparoscopic cholecystectomy: a prospective cohort study. *Front Med (Lausanne).* 2023; 10: 1248465. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1248465>

Для корреспонденции

Табакаева Оксана Вацлавовна – доктор технических наук, доцент, профессор базовой кафедры пищевой и клеточной инженерии Департамента пищевых наук и технологий Передовой инженерной школы «Институт биотехнологий, инженерии и пищевых систем» ФГАОУ ВО ДВФУ
Адрес: 690920, Российская Федерация, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, Кампус ДВФУ, корп. М25
Телефон: (423) 223-00-23
E-mail: yankovskaya68@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7068-911X>

Табакаев А.В.^{1, 2}, Табакаева О.В.¹

Специализированные масложировые эмульсионные пищевые системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения

Specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity

Tabakaev A.V.^{1, 2}, Tabakaeva O.V.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение «Дальневосточный федеральный университет», 690920, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.П. Сомова» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 690087, г. Владивосток, Российская Федерация

¹ Far Eastern Federal University, 690920, Vladivostok, Russian Island, Ajax, Russian Federation

² G.P. Somov Institute of Epidemiology and Microbiology, Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 690087, Vladivostok, Russian Federation

Разработка специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения является важной задачей здоровьесбережения в Российской Федерации.

Цель исследования – разработка специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения, к отличительным признакам которых относятся наличие в составе функциональных пищевых ингредиентов и биологически активных веществ, отвечающих современным требованиям безопасности, оказывающих гиполлипидемическое действие и влияющих на массу тела.

*Материал и методы. В качестве источника фукоксантина использован масляный экстракт из таллома (слоевище) однолетней бурой водоросли *Undaria**

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РНФ (грант 22-76-00008), <https://rscf.ru/project/22-76-00008/>.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Вклад авторов. Авторы заявляют о равном вкладе при подготовке статьи.

Для цитирования: Табакаев А.В., Табакаева О.В. Специализированные масложировые эмульсионные пищевые системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 83–94. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-83-94>

Статья поступила в редакцию 11.12.2023. **Принята в печать** 25.03.2024.

Funding. The research was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation (grant 22-76-00008), <https://rscf.ru/project/22-76-00008/>.

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

Contribution The authors declare an equal contribution in the preparation of the article.

For citation: Tabakaev A.V., Tabakaeva O.V. Specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 83–94. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-83-94> (in Russian)

Received 11.12.2023. **Accepted** 25.03.2024.

pinnatifida, получаемый экстракцией соевым растительным маслом в течение 8 ч из глицеринового экстракта (экстрагент – 60% раствор глицерина, продолжительность процесса 8 ч). Определение органолептических показателей масложировых эмульсионных пищевых систем (консистенция, внешний вид, цвет, запах, вкус) проводили при температуре 20 °С через 12 ч после изготовления стандартными методами. Физико-химические характеристики (массовая доля жира, влаги, яичных продуктов в пересчете на сухой желток, кислотность в пересчете на уксусную кислоту, стойкость эмульсии), показатели перекисного окисления (кислотное и перекисное число) и показатели безопасности исследовали стандартными методами. Жирнокислотный анализ липидов проводили методом газожидкостной хроматографии. Содержание фукоксантина определяли спектрофотометрическим методом.

Результаты. Представленные рецептуры липидных композиций как жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения включали в качестве источника полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейства ω -3 – эйкозапентаеновой и докозагексаеновой – масло микроводорослей *Schizochytrium* sp. в массовой доле 3–6%, в качестве источника фукоксантина – масляный экстракт бурой водоросли *U. pinnatifida* в массовой доле 48–54%. Общее содержание полиненасыщенных ЖК (ПНЖК) является существенно высоким – не менее 73%, преобладают ПНЖК семейства ω -6 (48,0–49,1%). Высоко также содержание ПНЖК семейства ω -3 – не менее 25%. Соотношение ПНЖК семейств ω -3/ ω -6 составляет 1:1,72–1:1,90, что нетипично для индивидуальных растительных масел, традиционно используемых в качестве жировой фазы в масложировых эмульсионных системах. Содержание фукоксантина в представленных липидных композициях составляло 6,4–7,2 мг/100 см³. Получены пищевые масложировые эмульсионные системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения (майонез и соусы майонезные) с заданным соотношением ПНЖК ω -3/ ω -6, содержащие эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты, а также фукоксантин. Экстракт бурой водоросли *U. pinnatifida*, содержащий фукоксантин, существенно замедляет процессы окисления и гидролиза липидов, о чем свидетельствуют изменения перекисного и кислотного чисел жира, выделенного из разработанных специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем.

Заключение. Специализированные масложировые эмульсионные пищевые системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения (майонезы и соусы майонезные с различным содержанием жировой фазы), включающие фукоксантин, имеющие оптимизированный жирнокислотный состав, заданное соотношение ПНЖК ω -3/ ω -6, высокое содержание эссенциальных ПНЖК (эйкозапентаеновой и докозагексаеновой), являются безопасными пищевыми продуктами с традиционными органолептическими характеристиками и заданными физико-химическими показателями.

Ключевые слова: фукоксантин; эйкозапентаеновая кислота; докозагексаеновая кислота; масложировой эмульсионный продукт; гиперлипидемия; ожирение

The development of specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity is an important task of health concern in the Russian Federation.

The aim of the study was to develop specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity, the distinctive features of which are the presence of functional ingredients and bioactive compounds that meet modern safety requirements, have a hypolipidemic effect and influence on body weight.

Material and methods. As a source of fucoxanthin, an oil extract from the thallom (stratum) of the annual *Undaria pinnatifida* brown algae was used, obtained by re-extraction with soy oil for 8 hours from a glycerin extract (extractant – 60% glycerin solution, the duration of the process – 8 h). The determination of organoleptic parameters was carried out at a temperature of 20 °C 12 h after manufacture using standard methods. Organoleptic parameters were determined in the following sequence: consistency, appearance, color, smell, taste. Physical and chemical characteristics (mass content of fat, moisture, egg products in terms of dry yolk, acidity in terms of acetic acid, emulsion stability), acid and peroxide values were studied by standard methods. Fatty acid analysis of lipids was performed by gas-liquid chromatography. The fucoxanthin content was determined by spectrophotometric method.

Results. The presented formulations of lipid compositions as the fat base of specialized oil-fat emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity included *Schizochytrium* sp. microalgae oil in a mass fraction of 3–6% as a source of ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) (eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids). An oil extract of *U. pinnatifida* brown algae in a mass fraction of 48–54% was used as a source of fucoxanthin. The total content of PUFA was significantly high – at least 73%, ω -6 PUFA prevailed (48.0–49.1%). However, the high content of ω -3 PUFA (at least 25%) should be also noted. The ratio of ω -3 to ω -6 PUFA was 1:1.72–1:1.90, which is atypical for individual vegetable oils traditionally used as the fat phase in fat-and-oil emulsion systems. The fucoxanthin content in the presented lipid compositions was 6.4–7.2 mg/100 ml. Edible fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity (mayonnaise and mayonnaise sauces) with a given ratio of ω -3: ω -6 PUFA containing eicosopentaenoic and docosahexaenoic acids, as well as fucoxanthin, have been obtained. The extract of *U. pinnatifida* brown algae, containing fucoxanthin, significantly slowed down the processes of lipid oxidation and hydrolysis, as evidenced by changes in the peroxide and acid values of fat isolated from specialized fat-and-oil emulsion systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity.

Conclusion. Specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity (mayonnaise and mayonnaise sauces with different oil phase content), containing fucoxanthin, having an optimized fatty acid composition, a given ratio of ω -3: ω -6 PUFA, high content of essential PUFA (eicosopentaenoic and docosohexaenoic acids) are safe food products with traditional organoleptic characteristics and specified physical and chemical parameters.

Keywords: fucoxanthin; eicosopentaenoic acid; docosahexaenoic acid; fat-and-oil emulsion product; hyperlipidemia; obesity

Стиль жизни современного человека характеризуется определенными пищевыми привычками, к числу которых для большинства относятся высокое потребление жиров, добавленных сахаров и калорий,

а также снижение физической активности. Длительное несбалансированное питание изменяет липидный обмен и сопровождается накоплением висцерального жира, что приводит к избыточной массе тела, ожирению

и связанным с ним нарушениям обмена веществ, таким как дислипидемия, сахарный диабет, артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания. Питание может играть важную роль в предотвращении этих расстройств, связанных с образом жизни, и в связи с этим необходимо в пищевых системах использовать безопасные и эффективные функциональные ингредиенты, обладающие определенной биологической активностью [1]. Важность морских водорослей как источников функциональных ингредиентов хорошо известна, выделение и исследование новых биоактивных ингредиентов из морских водорослей в последнее время привлекает большое внимание и ведется активно. Фукоксантин – это специфический ксантофилл морского происхождения, источником которого являются хлоропласты макроводорослей, таких как *Undaria pinnatifida* или *Saccharina japonica*, а также микроводоросли, такие как *Phaeodactylum tricorutum* или *Cylindrotheca closterium* [2]. Фукоксантин является достаточно распространенным каротиноидом [3], его молекулярная структура уникальна за счет того, что включает в себя алленовую связь, ацетильную группу и сопряженный карбонил с 5,6-моноэпоксидом. Среди 700 известных природных каротиноидов химическая структура только 40 представителей содержит алленовую связь [4]. Хотя он не обладает активностью провитамина А, он проявляет выраженные антиоксидантные свойства, как и другие каротиноиды [5]. Кроме того, он обладает онкопротекторными свойствами [6–8], оказывает антиангиогенное и противовоспалительное действие [9, 10]. Экспериментально показано, что фукоксантин обладает антидиабетической [11], антиоксидантной активностью [12], а также способствует снижению массы тела при ожирении [13–15]. Он вполне может быть перспективным пищевым функциональным ингредиентом, обладающим профилактическими свойствами и оказывающим потенциально лечебное воздействие на здоровье человека.

Важнейшей конечной точкой борьбы с ожирением является поиск эффективных стратегий его профилактики. В этом смысле фукоксантин может оказывать эффект посредством нескольких механизмов. Доказано, что у крыс, потреблявших фукоксантин (в дозе 0,083 и 0,167 мг/кг массы тела) на фоне высокожировой диеты в течение 52 сут, по сравнению с контрольной группой значительно снизились масса тела и белой жировой ткани. Концентрация общего холестерина в сыворотке крови, триглицеридов и лептина, а также глюкозы в крови также были значительно меньше по сравнению с таковыми у животных контрольной группы [16]. Фукоксантин значительно снижает концентрацию триглицеридов не только в плазме, но и в печени и влияет на фермент, регулирующий уровень холестерина, – 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермент А редуктазу [16]. Фукоксантин благотворно влияет на экспрессию генов, связанных с липидным обменом [17]. Фукоксантин (2% от рациона) повышал уровни холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и не-ЛПВП в сыворотке крови при сни-

жении его содержания в печени за счет индуцирования экспрессии SREBP и подавления LDLR и SR-B1 у мышей линии KK-Ay, у которых наблюдались выраженное ожирение, тяжелая инсулинорезистентность, дислипидемия и артериальная гипертензия [18].

Диета с высоким содержанием жиров приводит к ожирению, которое, в свою очередь, вызывает перепроизводство активных форм кислорода [19], ответственных за повреждение клеток. Химическая структура фукоксантина содержит эпоксидную и гидроксильную группы, за счет чего он является эффективным антиоксидантом [20, 21].

Помимо фукоксантина, к биологически активным веществам, способным влиять на ожирение и гиперлипидемию, являются полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) [эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК)], о чем свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных [22–25] и клинических [26, 27] исследований.

Лица с избыточной массой тела, несмотря на проблемы с метаболизмом и возможностью перехода избыточной массы тела в ожирение, считают, что их питание должно быть разнообразным и не хотят существенно ограничивать потребление жировых продуктов, в частности растительных масел и майонеза. В ранее проведенных исследованиях [28] определено, что целевые потребители (лица с избыточной массой тела) положительно воспринимают появление на потребительском рынке специализированных продуктов с функциональными биологически активными ингредиентами и готовы приобретать их на постоянной или периодической основе. По мнению целевых потребителей, наиболее перспективные товарные группы пищевых продуктов для профилактики гиперлипидемии и ожирения – молочные, мясные, масложировые, хлебобулочные и кондитерские изделия. Разработка новых специализированных пищевых систем для профилактики алиментарно-зависимых социально значимых заболеваний – ожирения и гиперлипидемии – является актуальной задачей, позволяющей улучшить качество жизни лиц с избыточной массой тела.

Исходя из этого, **целью** работы была разработка специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения, отличительным признаком которых является наличие в составе функциональных пищевых ингредиентов и биологически активных веществ, отвечающих современным требованиям безопасности, оказывающих гиполлипидемическое действие и положительное влияние на избыточную массу тела.

Материал и методы

В качестве источника фукоксантина использован масляный экстракт из таллома (слоевище) однолетней бурой водоросли *Undaria pinnatifida* (Harv.) Sur. (семейство: *Alariaceae* S. et G). Данная водоросль широко распространена в морях Мирового океана, растет на литорали и в сублиторали на глубинах 0,5–6,0 м. Иногда

образует сообщества с другими бурыми водорослями и морскими травами. В странах Юго-Восточной Азии является объектом марикультуры. В Российской Федерации является условно-промысловой, произрастает в дальневосточных морях, в частности в Японском море (Приморский край). Используется в пищу в основном в качестве ингредиента салатов [29].

Специализированные масложировые эмульсионные пищевые системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения получали стандартным «полугорячим» методом, заключающимся в подготовке рецептурных компонентов, приготовлении майонезной пасты, приготовлении раствора лимонной кислоты и поваренной соли, приготовлении майонезной эмульсии, гомогенизации эмульсии, фасовке, маркировке и хранении [30].

В качестве пищевых компонентов и добавок при получении специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения использовали: масло растительное соевое по ГОСТ 31760-2012 «Масло соевое. Технические условия»; масло растительное льняное по ТУ 9141-001-75120182-08; масло растительное рыжиковое по ГОСТ Р 59148-2020 «Масло рыжиковое для пищевой и комбикормовой промышленности. Технические условия»; сахар-песок по ГОСТ 33222-2015 «Сахар белый. Технические условия»; кислоту лимонную пищевую по ГОСТ 908-2004 «Кислота лимонная моногидрат пищевая. Технические условия»; соль поваренную пищевую по ГОСТ Р 51574-2018 «Соль пищевая. Общие технические условия»; воду питьевую; яичный порошок по ГОСТ 30363-2013 «Продукты яичные жидкие и сухие пищевые. Технические условия»; муку соевую дезодорированную по ГОСТ 3898-56 «Мука соевая дезодорированная. Технические условия»; порошок горчичный по ТУ 9146-042-70586390-04.

Масляный экстракт ксантофиллов, преимущественным из которых является фукоксантин, получали экстракцией соевым растительным маслом в течение 8 ч из глицеринового экстракта талломов бурой водоросли *U. pinnatifida* (экстрагент 60% раствор глицерина, продолжительность процесса 8 ч) [31]. Согласно результатам ранее проведенных исследований каротиноидного профиля бурой водоросли *U. pinnatifida*, содержание фукоксантина составляет 58% от общей суммы каротиноидов [32]. Эти данные были использованы для расчета содержания фукоксантина в масляном экстракте. Для подтверждения правомерности использования данного подхода определяли содержание фукоксантина спектрофотометрическим методом с использованием спектрофотометра «UV-1800» (Shimadzu, Япония), после извлечения из масляного экстракта 100% ацетоном. Измеряли спектр поглощения в интервале длин волн 350–800 нм. Расчет осуществляли по формуле:

$$\text{фукоксантин (мг/г)} = A_{470} - 1,239 (A_{631} + A_{581} - 0,3 \times A_{664}) - 0,0275 \times A_{664}/141,$$

где A – оптическая плотность при указанной длине волны [33].

Органолептические показатели определяли при температуре 20 °С через 12 ч после изготовления продукта по ГОСТ 31762–2012 «Майонезы и соусы майонезные. Правила приемки и методы испытаний». Органолептические показатели определяли в следующей последовательности: консистенция, внешний вид, цвет, запах, вкус. Физико-химические характеристики (массовая доля жира, влаги, яичных продуктов в пересчете на сухой желток, кислотность в пересчете на уксусную кислоту, стойкость эмульсии) определяли по ГОСТ 31762–2012. Содержание жирных кислот (ЖК) в виде метиловых эфиров определяли методом газо-жидкостной хроматографии с использованием газового хроматографа GC-14B (Shimadzu, Япония) с пламенно-ионизационным детектором на капиллярной кварцевой колонке (0,25 мм × 30 м) с привитой фазой Supelcowax 10TM (Supelco, США). Условия: температура инжектора 220 °С, температура детектора 220 °С, температура колонки 190 °С. Скорость газоносителя (гелий «осч») 40 см³/мин. Расчет площади хроматографических пиков и обработку результатов проводили на базе обсчета данных Chromatorac-R4A (Shimadzu, Япония), а также с помощью программы MLCW (Амперсенд, Россия). Метиловые эфиры ЖК были получены путем переэтерификации методом Carreau и Dubacq [34, 35].

Определение кислотного числа осуществляли нейтрализацией свободных ЖК, содержащихся в навеске, спиртовым раствором гидроксида натрия по ГОСТ 31933-2012 «Масла растительные. Методы определения кислотного числа», перекисного числа по ИСО 3960:2013 «Жиры и масла животные и растительные. Определение пероксидного числа. Йодометрическое (визуальное) определение по конечной точке». Показатели безопасности определяли стандартными методами по ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:2002) «Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*», ГОСТ 31747-2012 «Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества бактерий группы кишечных палочек (колиформных бактерий)», ГОСТ 10444.12-2013 «Микробиология пищевых продуктов и кормов для животных. Методы выявления и подсчета количества дрожжей и плесневых грибов», ГОСТ Р 51650-2000 «Продукты пищевые. Методы определения массовой доли бенз(а)пирена», ГОСТ 33824-2016 «Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения содержания токсичных элементов (кадмия, свинца, меди и цинка)», ГОСТ 31628-2012 «Продукты пищевые и продовольственное сырье. Инверсионно-вольтамперометрический метод определения массовой концентрации мышьяка», ГОСТ 26927-86 «Сырье и продукты пищевые. Методы определения ртути», ГОСТ 30711-2001 «Продукты пищевые. Методы выявления и определения содержания афлатоксинов В₁ и М₁», ГОСТ 32161-2013 «Продукты пищевые. Метод определения содержания цезия Cs-137», ГОСТ 32163-2013 «Продукты пищевые. Метод определения содержания стронция Sr-90».

Таблица 1. Компонентный состав липидных композиций как жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения

Table 1. The composition of lipid component as the fat base of specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity

Компонент Component	Образец / Sample			
	1	2	3	контроль / control
Масло микроводорослей <i>Schizochytrium</i> sp., % / <i>Schizochytrium</i> sp. microalgae oil, %	3	4	6	3
Масло льняное, % / Flaxseed oil, %	20	–	40	22
Масло рыжиковое, % / <i>Camelina</i> oil, %	29	44	–	30
Масло соевое, % / Soybean oil, %	–	–	–	45
Масляный экстракт фукоксантина бурой водоросли <i>U. pinnatifida</i> , % <i>Fucoxanthin</i> oil extract from <i>U. pinnatifida</i> brown algae, %	48	52	54	–

Все исследования проводили в трехкратной повторности. Экспериментальные данные представлены в виде $M \pm m$. Статистическую обработку осуществляли с использованием пакетов прикладных статистических программ Excel, Statistica 7.0. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента при 95% уровне значимости.

Результаты и обсуждение

В качестве основы для специализированных пищевых масложировых эмульсионных систем выбраны следующие растительные масла: соевое, рапсовое, рыжиковое и льняное. Рыжиковое и льняное масла являются источниками ПНЖК, в первую очередь α -линоленовой, относящейся к семейству ω -3, и характеризуются достаточно оптимальным соотношением основных кислот семейств ω -3 и ω -6 [36]. С целью улучшения жирнокислотного состава и введения важных эссенциальных ЖК, отсутствующих в растительных маслах, произведенных из сырья наземного

происхождения, в частности ЭПК и ДГК, в состав вводили масло микроводорослей *Schizochytrium* sp., как источник данных ЖК.

Липидную композицию, используемую в качестве жировой основы для специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем, получали методом холодного смешивания, рецептуру разрабатывали с учетом заданного соотношения ω -3/ ω -6. Поскольку в составе липидного комплекса присутствуют высоко-непредельные ЖК, для стабилизации процессов гидролиза и окисления в состав вводили масляный экстракт ксантофиллов бурой водоросли *U. pinnatifida*. Использование данных липидных композиций в качестве жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения целесообразно и актуально, поскольку майонезы и майонезные соусы являются продуктами массового потребления и широко используются в питании, в том числе лиц с избыточной массой тела.

В табл. 1 представлены рецептуры липидных композиций как жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для

Таблица 2. Жирнокислотный профиль липидных композиций как жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения

Table 2. Fatty acid profile of lipid compositions as the fat base of specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity

Показатель Indicator	Образец / Sample			
	1	2	3	контроль / control
ЖК, г/100 г / FA, g/100 g				
– линолевая / <i>linoleic</i>	34,7±1,5	34,0±1,4	37,1±1,7	33,8±1,6
– α -линоленовая / α - <i>linolenic</i>	25,1±1,2	22,5±1,1	23,6±1,1	25,1±1,2
– γ -линоленовая / γ - <i>linolenic</i>	14,4±0,7	14,2±0,7	10,9±0,5	14,4±0,7
– ЭПК / EPA	0,35±0,01	0,46±0,02	0,70±0,03	0,36±0,01
– ДГК / DHA	1,85±0,09	2,40±0,12	3,70±0,18	1,83±0,09
Общее содержание ПНЖК, г/100 г / PUFA total content, g/100 g	76,40±3,7	73,56±3,6	76,00±3,8	75,49±3,6
– ω -6	49,1±2,4	48,2±2,3	48,0±2,4	48,2±2,2
– ω -3	27,30±1,3	25,36±1,2	28,00±1,4	27,29±1,3
Соотношение ЖК ω -3: ω -6 / ω -3: ω -6 ratio	1:1,8	1:1,9	1:1,72	1:1,8
Содержание фукоксантина, мг/100 см ³ / <i>Fucoxanthin</i> content, mg/100 ml	6,4±0,2	6,9±0,3	7,2±0,3	–

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Explanation of abbreviations is given in the text.

Таблица 3. Рецептуры специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения

Table 3. Formulations of specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity

Компонент <i>Component</i>	Содержание, % / <i>Content, %</i>			
	1	2	3	контроль / <i>control</i>
Жировая фаза / <i>Fat phase</i>	50	45	35	50
Вода / <i>Water</i>	41,35	46,35	56,35	41,35
Сахар-песок / <i>Granulated sugar</i>	1,5	1,5	1,5	1,5
Соль поваренная пищевая / <i>Table salt</i>	1,0	1,0	1,0	1,0
Кислота лимонная пищевая / <i>Citric acid, food grade</i>	0,4	0,4	0,4	0,4
Горчичный порошок / <i>Mustard powder</i>	0,75	0,75	0,75	0,75
Яичный порошок / <i>Egg powder</i>	5,0	–	–	5,0
Обезжиренная соевая мука / <i>Low-fat soy flour</i>	–	5,0	5,0	–

профилактики гиперлипидемии и ожирения, состоящие из 3 и 4 компонентов, контрольный образец не содержал экстракта фукоксантина из бурой водоросли *U. pinnatifida*.

Представленные рецептуры липидных композиций как жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения в качестве компонента включали масло микроводорослей *Schizochytrium* sp. как источник ДГК и ЭПК. В качестве источника фукоксантина использован масляный экстракт бурой водоросли *U. pinnatifida*.

Жирнокислотный профиль липидных композиций, используемых в качестве жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения, представлен в табл. 2.

Результаты исследования профиля ЖК липидных композиций как жировой основы специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения, представленные в табл. 2, демонстрируют, что общее содержание ПНЖК высокое – не менее 73%, преобладают ПНЖК семейства ω -6 (48,0–49,1%). Также необходимо отметить высокое содержание ПНЖК семейства ω -3 – не менее 25%. Соотношение ПНЖК семейств ω -3/ ω -6 составляет 1:1,72–1:1,9, что нетипично для индивидуальных растительных масел, традиционно используемых в качестве жировой фазы в масложировых эмульсионных системах. Кроме того, разработанные липидные композиции, используемые в качестве жировой основы специализированных масложировых эмульсионных

пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения, характеризуются достаточно высоким содержанием высоконепредельных ПНЖК морского происхождения ЭПК и ДГК. Содержание фукоксантина в представленных липидных композициях составляло 6,4–7,2 мг/100 см³.

Рецептуры специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения приведены в табл. 3.

Представленные в табл. 3 рецептуры специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения различаются содержанием жировой фазы и наличием продуктов переработки яйца. Рецепт № 1 относится к майонезу, рецептуры 2 и 3 – соусы майонезные, контрольный образец – майонез. Содержание основных вкусовых веществ во всех рецептурах одинаковое. В соусах майонезных в качестве эмульгатора использована обезжиренная соевая мука. Несмотря на особенности рецептуры, к специализированным масложировым эмульсионным пищевым системам для профилактики гиперлипидемии и ожирения предъявляются те же требования к качеству, что и к традиционным майонезам и соусам майонезным. Исходя из этого, немаловажным вопросом является оценка их качества, в частности органолептических и физико-химических показателей.

Органолептические показатели специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения представлены в табл. 4. Поскольку органолептические показатели специализированных масложировых эмульсионных

Таблица 4. Органолептические показатели качества специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения

Table 4. Organoleptic quality indicators of specialized fat-and-oil emulsion products for the prevention of hyperlipidemia and obesity

Показатель / <i>Indicator</i>	Характеристика / <i>Characteristic</i>
Внешний вид и консистенция / <i>Appearance and consistency</i>	Однородный сметанообразный продукт с наличием вкраплений от горчицы, крупки соевой муки с единичными пузырьками воздуха
Цвет / <i>Color</i>	Желтовато-кремовый, однородный по всей массе
Вкус и запах / <i>Taste and smell</i>	Вкус нежный, слегка острый, запах, свойственный данному виду продукта, без постороннего запаха и привкуса

Таблица 5. Физико-химические показатели качества специализированной масложировой эмульсионной пищевой системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения (майонез: образец 1 и контроль; соус майонезный – образцы 2 и 3)

Table 5. Physical and chemical quality indicators of a specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity (mayonnaise – formulation 1, control; mayonnaise sauce – formulation 2, 3)

Показатель <i>Indicator</i>	Нормативные требования (ГОСТ 31761) <i>Standard requirements (GOST 31761)</i>		Образец / <i>Sample</i>			
	майонез <i>mayonnaise</i>	соус майонезный <i>mayonnaise sauce</i>	1	2	3	контроль <i>control</i>
Массовая доля жира, % <i>Fat content, %</i>	Не менее 50	Не менее 15	50,1±0,1	45,2±1,7	35,1±1,1	50,2±0,1
Массовая доля влаги, % <i>Moisture content, %</i>	В соответствии с ТУ	В соответствии с ТУ	41,3±1,5	46,4±1,7	56,2±2,1	41,4±1,3
Кислотность в пересчете на уксусную кислоту, % <i>Acidity in terms of acetic acid, %</i>	Не более 1,0	1,0	0,88±0,04	0,88±0,04	0,89±0,04	0,90±0,04
Стойкость эмульсии, % неразрушенной эмульсии <i>Emulsion stability, % of unbroken emulsion</i>	Не менее 98	Не менее 97	99,0±1,0	98,0±1,0	97,0±1,0	98,5±0,5
Массовая доля яичных продуктов в пересчете на сухой желток, % <i>Egg product content in terms of dry yolk, %</i>	Не менее 1	Не нормируется	1,5±0,5	–	–	1,4±0,4

Таблица 6. Показатели безопасности специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения

Table 6. Safety indicators of specialized fat-and-oil emulsion systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity

Показатель <i>Indicator</i>	Регламентируемый уровень * <i>Regulation limit value*</i>	Образец / <i>Sample</i>			
		1	2	3	контроль <i>control</i>
Токсичные элементы, мг/кг <i>Toxic elements, mg/kg</i>					
– свинец / <i>lead</i>	Не более 0,3	0,025±0,001	0,024±0,001	0,026±0,001	0,028±0,001
– мышьяк / <i>arsenic</i>	Не более 0,1	н/о	н/о	н/о	н/о
– кадмий / <i>cadmium</i>	Не более 0,05	0,04±0,002	0,04±0,002	0,03±0,001	0,02±0,001
– ртуть / <i>mercury</i>	Не более 0,05	0,003±0,0001	0,002±0,0001	0,002±0,0001	0,003±0,0001
Пестициды, мг/кг / <i>Pesticides, mg/kg</i>					
– гексахлорциклогексан (α, β, γ-изомеры) – <i>hexachlorocyclohexane (α, β, γ-isomers)</i>	Не более 0,05	0,002±0,0001	0,002±0,0001	0,001±0,0000	0,002±0,0001
– ДДТ и его метаболиты – <i>DDT and its metabolites</i>	Не более 0,2	0,04±0,0002	0,05±0,0002	0,03±0,0002	0,03±0,0002
Микотоксины, мг/кг / <i>Mycotoxins, mg/kg</i>					
– афлатоксин В ₁ / <i>aflatoxin B₁</i>	Не более 0,005	н/о	н/о	н/о	н/о
Радионуклиды, Бк/кг(л) / <i>Radionuclides, Bq/kg(l)</i>					
– цезий-137 / <i>cesium-137</i>	Не более 60	4±0,2	6±0,3	5±0,2	7±0,3
– стронций-90 / <i>strontium-90</i>	Не более 80	н/о	н/о	н/о	н/о
Показатели окислительной порчи <i>Indicators of oxidative spoilage</i>					
– перекисное число, ммоль активного кислорода/кг – <i>peroxide value, mmol O₂/kg</i>	Не более 10,0	5,0±0,2	6,0±0,3	6,0±0,3	8,0±0,4
Санитарно-микробиологические показатели <i>Microbiological indicators</i>					
– БГКП (колиформы) в 0,1 см ³ – <i>coliforms in 0.1 cm³</i>	Не допускаются	н/о	н/о	н/о	н/о
– патогенные, в том числе сальмонеллы в 25 см ³ – <i>pathogenic, including salmonella in 25 cm³</i>	Не допускаются	н/о	н/о	н/о	н/о
– плесени, КОЕ/г / <i>fungit, CFU/g</i>	Не более 50	н/о	н/о	н/о	н/о
– дрожжи, КОЕ/г / <i>yeast, CFU/g</i>	Не более 5×10 ²	60±3,0	50±2,5	70±3,5	60±3,0

Примечание. * – ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», Приложение 1; ТР ТС 024/2011 «Технический регламент на масложировую продукцию», Приложение 2; н/о – не обнаружены.

Note. * – TR CU 021/2011 “On food safety”, Appendix 1; TR CU 024/2011 “Technical regulations for oil-fat products”, Appendix 2; н/о – not found.

Таблица 7. Пищевая, энергетическая ценность и содержание биологически активных веществ в специализированных масложировых эмульсионных пищевых системах для профилактики гиперлипидемии и ожирения (на 100 г)

Table 7. Nutritional, energy value and content of bioactive compounds in specialized fat-and-oil emulsion food systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity (100 g)

Содержание Content	Образец / Sample			
	1	2	3	контроль / control
Белок, г / Protein, g	4,5	4,5	5	4
Жир, г / Fat, g	51	44	36	50
Углеводы, г / Carbohydrates, g	1	1	1	1,5
Фукоксантин, мг / Fucoxanthin, mg	3,2	3,1	2,5	–
ПНЖК, г / PUFA, g	37,5	32,6	26,4	37,7
ЭПК, г / EPA, g	0,17	0,20	0,22	0,16
ДГК, г / DHA, g	0,92	1,05	1,21	0,93
Энергетическая ценность, ккал / Energy value, kcal	460	420	330	470

пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения не имели существенных различий в зависимости от рецептуры, приведены обобщенные характеристики.

По органолептическим показателям качества разработанные специализированные масложировые эмульсионные пищевые системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения не продемонстрировали существенных отличий от характеристик традиционных майонезов и соусов майонезных, имели характерный цвет, запах и вкус, а также внешний вид и консистенцию. Представленные данные доказывают, что исследованные пищевые системы имеют традиционные органолептические показатели и соответствуют требованиям ГОСТ 31761–2012 «Майонезы и соусы майонезные. Общие технические условия».

Физико-химические показатели специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения представлены в табл. 5.

Физико-химические показатели специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения (как майонезов, так и соусов майонезных) соответствовали требованиям нормативной документации – ГОСТ 31761–2012 «Майонезы и соусы майонезные. Общие технические условия».

При оценке безопасности в ходе исследования определяли содержание свинца, мышьяка, кадмия, ртути, микотоксинов, пестицидов, радионуклидов, а также присутствие бактерий группы кишечной палочки (колиформы), патогенных микроорганизмов, в том числе сальмонелл; дрожжей и плесеней. В табл. 6 представлены показатели безопасности, включая санитарно-микробиологические показатели, специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения.

Согласно представленным в табл. 6 данным, разработанные специализированные масложировые эмульсионные пищевые системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения по всем исследуемым показателям

соответствуют требованиям Технических регламентов Таможенного союза ТР ТС 021 «О безопасности пищевой продукции» и ТР ТС 024 «Технический регламент на масложировую продукцию».

Пищевая, энергетическая ценность и содержание биологически активных веществ являются наиболее значимыми характеристиками качества пищевых систем. Эти показатели разработанных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения представлены в табл. 7.

Содержание жира в представленных специализированных масложировых эмульсионных пищевых системах для профилактики гиперлипидемии и ожирения существенно различается в майонезах и соусах майонезных, что обусловливается содержанием жировой фазы в рецептуре. Содержание ПНЖК более высокое в майонезах, что также связано с содержанием жировой фазы. Однако содержание ЭПК и ДГК во всех разработанных специализированных масложировых эмульсионных пищевых системах примерно одинаковое и достаточно высокое. Содержание фукоксантина в условно «разовой» порции специализированных масложировых эмульсионных систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения соответствует суточной дозе, необходимой для положительного эффекта [37]. Энергетическая ценность 1 условно «разовой» порции разработанных специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения составляет 101–168 ккал.

Жирнокислотный состав разработанных специализированных масложировых эмульсионных систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения характеризуется высоким содержанием ПНЖК, в том числе и высоконепредельных ЭПК и ДГК, которые являются соединениями, легко подвергающимися окислению. Ксантофиллы бурых водорослей, в первую очередь фукоксантин, являются эффективными антиоксидантами [38]. Данное свойство фукоксантина исследовано на процессах окисления жировой фазы разработанных специализированных масложировых эмульсионных систем. На рис. 1 представлена динамика окисле-

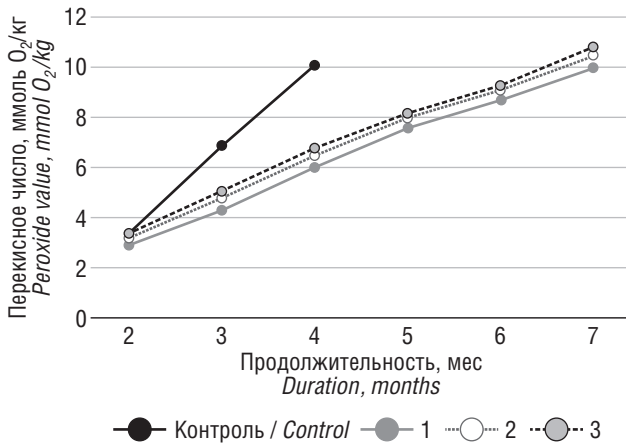


Рис. 1. Динамика окисления липидов жира, выделенного из специализированных масложировых эмульсионных систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения (номера рецептур образцов соответствуют табл. 3)

Fig. 1. Dynamics of lipid oxidation of fat isolated from specialized fat-and-oil emulsion systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity (recipe numbers correspond to Table 3)

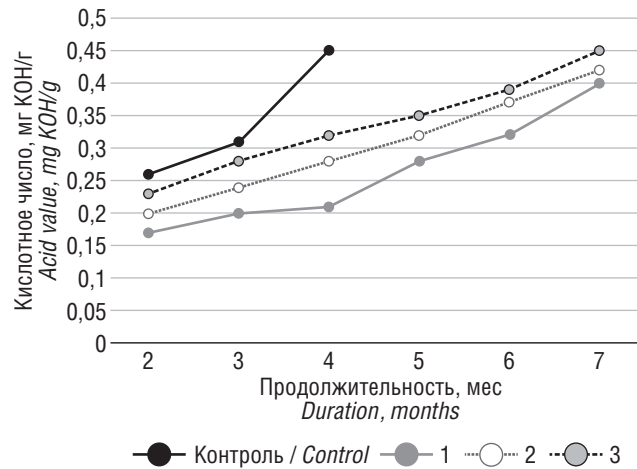


Рис. 2. Динамика гидролиза липидов жира, выделенного из специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения (номера рецептур образцов соответствуют табл. 3)

Fig. 2. Dynamics of lipid hydrolysis of fat isolated from specialized fat-and-oil emulsion systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity (recipe numbers correspond to Table 3)

ния липидов, выделенных из разработанных пищевых систем, которые хранили в закрытых емкостях без доступа света и кислорода при температуре 4–5 °С.

Данные рис. 1 демонстрируют, что экстракт бурой водоросли *U. pinnatifida*, содержащий фукоксантин и другие кантофиллы, существенно замедляет процессы окисления липидов, о чем свидетельствуют изменения перекисного числа жира, выделенного из специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения. Скорость накопления первичных продуктов окисления – перекисей и гидроперекисей – в липидах разработанных специализированных пищевых систем существенно ниже, чем в контрольном образце, не содержащем дополнительных антиоксидантов. Перекисное число липидов, выделенных из контрольного образца, достигало предельного нормативного значе-

ния 10 ммоль O₂/кг после 4 мес хранения, а липидов, выделенных из разработанных пищевых систем, – после 6–7 мес хранения.

Кислотное число, косвенно характеризующее глубину гидролиза липидов, также является важным показателем качества. Динамика гидролиза липидов жира, выделенного из специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения, представлена на рис. 2.

Присутствие в рецептуре специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения масляного экстракта фукоксантина из бурой водоросли *U. pinnatifida* в качестве антиоксиданта оказывает влияние на скорость гидролиза триглицеридов жировой фазы, что доказывает динамика изменения кислотного числа опытных и контрольного образцов. Гидролитические процессы

Таблица 8. Уравнения регрессии, описывающие динамику изменения перекисного и кислотного чисел специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения от времени хранения

Table 8. Regression equations describing the dynamics of changes in the peroxide and acid numbers of specialized fat-and-oil emulsion systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity from storage time

Модельная система / Model system	Перекисное число / Peroxide value		Кислотное число / Acid value	
	уравнение регрессии / regression equation	коэффициент аппроксимации / approximation coefficient	уравнение регрессии / regression equation	коэффициент аппроксимации / approximation coefficient
1	$Y_1 = -0,15x^2 + 3,95x - 0,4$	$R^2 = 1,0000$	$Y_2 = 0,045x^2 - 0,085x + 0,3$	$R^2 = 1,0$
2	$Y_1 = -0,0607x^2 + 1,8821x + 1,6$	$R^2 = 0,9984$	$Y_2 = 0,0009x^2 + 0,0355x + 0,199$	$R^2 = 0,9918$
3	$Y_1 = -0,0607x^2 + 1,8793x + 1,36$	$R^2 = 0,9989$	$Y_2 = 0,0016x^2 + 0,0325x + 0,167$	$R^2 = 0,9996$
Контроль / Control	$Y_1 = -0,0518x^2 + 1,7996x + 1,07$	$R^2 = 0,9982$	$Y_2 = 0,0066x^2 - 0,0011x + 0,167$	$R^2 = 0,9883$

П р и м е ч а н и е. Y_1 (ммоль O₂/кг) – перекисное число; Y_2 (мг KOH/г) – кислотное число; x (мес) – продолжительность хранения.
 Note. Y_1 (mmol O₂/kg) – peroxide value; Y_2 (mg KOH/g) – acid value; x (months) – storage duration.

Таблица 9. Содержание метаболически активных веществ в специализированных масложировых эмульсионных пищевых системах для профилактики гиперлипидемии и ожирения**Table 9.** The content of bioactive compounds in specialized fat-and-oil emulsion systems for the prevention of hyperlipidemia and obesity

Модельная система <i>Model system</i>	Содержание, мг/100 г / <i>Content, mg/100 g</i>			
	фукоксантин / <i>fucoxanthin</i>	ПНЖК / <i>PUFA</i>	ЭПК / <i>EPA</i>	ДГК / <i>DHA</i>
1	2,74±0,13	33,4±1,52	0,15±0,006	0,85±0,04
2	2,50±0,12	29,4±1,40	0,17±0,007	0,96±0,04
3	2,25±0,11	23,5±1,12	0,19±0,008	1,02±0,05
Контроль / <i>Control</i>	–	33,8±1,61	0,12±0,005	0,54±0,04

окисления триглицеридов в разработанных пищевых системах протекают существенно медленнее. Для контрольного образца верхний предел кислотного числа достигается в течение 4 мес, для опытных образцов – в течение 6 мес.

Полученные уравнения регрессии, описывающие изменения перекисного и кислотного чисел специализированных масложировых эмульсионных пищевых систем для профилактики гиперлипидемии и ожирения от времени хранения, представлены в табл. 8.

Коэффициент аппроксимации, характеризующий полученные уравнения, позволяет утверждать их адекватность и возможность использования для описания процесса, так как составляет не менее 0,9883.

С целью подтверждения сохранения метаболически активных веществ (ЭПК и ДГК и фукоксантина) в специализированных масложировых эмульсионных пищевых системах для профилактики гиперлипидемии и ожирения определено их содержание после 6 мес хранения в описанных выше условиях (табл. 9).

Согласно представленным в табл. 9 данным, хотя при хранении снижается содержание фукоксантина (на 10,0–19,4%), оно остается достаточно высоким. Также наблюдается уменьшение уровня эссенциальных ПНЖК: ЭПК на 11,8–15,0% и ДГК на 7,6–15,7%. В контрольном образце снижение содержания ЭПК составило 25,0%, ДГК – 41,9%, что существенно выше, чем в модельных системах с фукоксантином.

Оценка соответствия специализированной пищевой продукции осуществляется в форме государственной регистрации в соответствии с порядком, установленным техническим регламентом Таможенного союза 021/2011

«О безопасности пищевой продукции». При государственной регистрации продукции диетического лечебного и диетического профилактического питания предоставляется документ(ы), подтверждающий(е) заявленные лечебные и (или) профилактические свойства. С учетом этого запланированы дальнейшие доклинические исследования по оценке эффективности масложировых эмульсионных пищевых систем, подтверждающие их профилактический эффект в отношении гиперлипидемии и ожирения.

Заключение

Согласно полученным результатам специализированные масложировые эмульсионные пищевые системы для профилактики гиперлипидемии и ожирения (майонезы и соусы майонезные с различным содержанием жировой фазы), включающие уникальный ксантофилл морского происхождения – фукоксантин, имеющие оптимизированный жирнокислотный состав, заданное соотношение ЖК семейств ω -6/ ω -3, высокое содержание полиненасыщенных эссенциальных ЖК (ЭПК и ДГК), являются безопасными пищевыми продуктами с традиционными органолептическими характеристиками и заданными физико-химическими показателями. Введение масляного экстракта из бурой водоросли *U. pinnatifida*, содержащего фукоксантин в качестве компонента липидной композиции, используемой в качестве жировой фазы, существенно снижает скорости гидролиза и окисления липидов по сравнению с контролем, что увеличивает срок хранения с 3 до 6 мес.

Сведения об авторах

Табакеев Антон Вадимович (*Anton V. Tabakaev*) – кандидат технических наук, доцент базовой кафедры пищевой и клеточной инженерии Департамента пищевых наук и технологий Передовой инженерной школы «Институт биотехнологий, инженерии и пищевых систем» ФГАОУ ВО ДВФУ, научный сотрудник лаборатории паразитологии ФГБНУ «НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Г.П. Сомова» Роспотребнадзора (Владивосток, Российская Федерация)
E-mail: tabakaev92@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5658-5069>

Табакеева Оксана Вацлавовна (*Oksana V. Tabakaeva*) – доктор технических наук, доцент, профессор базовой кафедры пищевой и клеточной инженерии Департамента пищевых наук и технологий Передовой инженерной школы «Институт биотехнологий, инженерии и пищевых систем» ФГАОУ ВО ДВФУ (Владивосток, Российская Федерация)
E-mail: yankovskaya68@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7068-911X>

Литература

1. Kuipers R.S., de Graaf D.J., Luxwolda M.F., Muskiet M.H., Dijk-Brouwer D.A., Muskiet F.A. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease // *Neth. J. Med.* 2011. Vol. 69, N 9. P. 372–378.
2. Kim S.M., Jung Y.H., Kwon O., Cha K.H., Um B.H. A potential commercial source of fucoxanthin extracted from the microalga *Phaeodactylum tricornutum* // *Appl. Biochem. Biotechnol.* 2012. Vol. 166. P. 1843–1855. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9602-2>
3. Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments // *J. Nat. Med.* 2020. Vol. 74, N 1. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s1418-019-01364-x>
4. Гребнев Д.Ю., Маклакова И.Ю., Титова Д.И., Пермяков Н.С. Геропротекторные свойства фукоксантина // *Уральский медицинский журнал.* 2022. Т. 21. № 5. С. 94–101. DOI: <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101>
5. Ahmed S.A., Mendonca P., Elhag R., Soliman K.F.A. Anticancer effects of fucoxanthin through cell cycle arrest, apoptosis induction, angiogenesis inhibition, and autophagy modulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. Article ID 16091. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232416091>
6. Lopes F.G., Oliveira K.A., Lopes R.G., Poluceno G.G., Simioni C., Gabriel D.S.P. et al. Anti-cancer effects of fucoxanthin on human glioblastoma cell line // *Anticancer Res.* 2020. Vol. 40, N 12. P. 6799–6815. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14703>
7. Méresse S., Fodil M., Fleury F., Chénais B. Fucoxanthin, a marine-derived carotenoid from brown seaweeds and microalgae: A promising bioactive compound for cancer therapy // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 23. P. 9273. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21239273>
8. Jang H., Choi J., Park J.-K., Won G., Seol J.-W. Fucoxanthin exerts anti-tumor activity on canine mammary tumor cells via tumor cell apoptosis induction and angiogenesis inhibition // *Animals.* 2021. Vol. 11. Article ID 1512. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani11061512>
9. Ahmed S.A., Mendonca P., Messeha S.S., Soliman K.F.A. Anti-cancer effects of fucoxanthin through cell cycle arrest, apoptosis induction, and angiogenesis inhibition in triple-negative breast cancer cells // *Molecules.* 2023. Vol. 28. Article ID 6536. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules2818653610>
10. Liu M., Li W., Chen Y., Wan X., Wang J. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases // *Life Sci.* 2020. Vol. 255. Article ID 117850. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>
11. Oliyaei N., Moosavi-Nasab M., Tamaddon A.M., Tanideh N. Anti-diabetic effect of fucoxanthin extracted from *Sargassum angustifolium* on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic mice // *Food Sci. Nutr.* 2021. Vol. 9. P. 3521–3529. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2301>
12. Qiu S., Shen Y., Wu Z., Zhang X., Ge S. Effects of algae subtype and extraction condition on extracted fucoxanthin antioxidant property: A 20-year meta-analysis // *Algal Research.* 2021. Vol. 53. Article ID 102161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2020.102161>
13. Bae M., Kim M.-B., Park Y.-K., Lee J.-Y. Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2020. Vol. 1865, N 11. Article ID 158618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158618>
14. Miyashita K., Beppu F., Hosokawa M., Liu X., Wang S. Nutraceu-tical characteristics of the brown seaweed carotenoid fucoxanthin // *Arch. Biochem. Biophys.* 2020. Vol. 686. Article ID 108364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108364>
15. Mohibbullah M., Haque M.N., Sohag A.A.M., Hossain M.T., Zahan M.S., Uddin M.J. et al. A systematic review on marine algae-derived fucoxanthin: An update of pharmacological insights // *Marine Drugs.* 2022. Vol. 20, N 5. Article ID 279. DOI: <https://doi.org/10.3390/md20050279>
16. Hu X., Li Y., Li C., Fu Y., Cai F., Chen Q., Li D. Combination of fucoxanthin and conjugated linoleic acid attenuates body weight gain and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced obese rats // *Arch. Biochem. Biophys.* 2012. Vol. 519. P. 59–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.01.011>
17. Tong L. Acetyl-coenzyme A carboxylase: Crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery // *Cell. Mol. Life Sci.* 2005. Vol. 62. P. 1784–1803. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5121-4>
18. Beppu F., Hosokawa M., Niwano Y., Miyashita K. Effects of dietary fucoxanthin on cholesterol metabolism in diabetic/obese KK-A(y) mice // *Lipids Health Dis.* 2012. Vol. 11. Article ID 112. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-112>
19. Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Mohanty P., Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 1448–1454. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D>
20. Karkhaneh Y., Hashtroudi S., Mashinchian M., Ghassempour A.R. Seasonal variation of fucoxanthin content in four species of brown seaweeds from Qeshm Island, Persian Gulf and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities // *Iranian Journal of Fisheries Sciences.* 2020. Vol. 19, N 5. P. 2394–2409. DOI: <https://doi.org/10.22092/ijfs.2020.122396>
21. Zarekarizi A., Hoffmann L., Burritt D. Approaches for the sustainable production of fucoxanthin, a xanthophyll with potential health benefits // *J. Appl. Phycol.* 2019. Vol. 31. P. 281–299. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10811-018-1558-3>
22. Sato A., Kawano H., Notsu T., Ohta M., Nakakuki M. et al. Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity // *Diabetes.* 2010. Vol. 59, N 10. P. 2495–2504. DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-1554>
23. Pahlavani M., Ramalingam L., Miller E.K., Davis H., Scoggin S., Moustaid-Moussa N. Discordant dose-dependent metabolic effects of eicosapentaenoic acid in diet-induced obese mice // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 5. P. 1342. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051342>
24. Albracht-Schulte K., Gonzalez S., Jackson A., Wilson S., Ramalingam L., Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. Eicosapentaenoic acid improves hepatic metabolism and reduces inflammation independent of obesity in high-fat-fed mice and in hepG2 cells // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 3. Article ID 599. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030599>
25. Wei W., Hu M., Huang J., Yu S., Li X., Li Y., Mao L. Anti-obesity effects of DHA and EPA in high fat-induced insulin resistant mice // *Food Funct.* 2021. Vol. 12, N 4. P. 1614–1625. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0fo02448a>
26. Zhuang P., Lu Y., Shou Q., Mao L., He L., Wang J. et al. Differential anti-adipogenic effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in obesity // *Mol. Nutr. Food Res.* 2019. Vol. 63, N 14. Article ID 1801135. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801135>
27. Zhang H.-J., Gao X., Guo X.-F., Li K.-L., Li S., Sinclair A.J., Li D. Effects of dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of data from 33 randomized controlled trials // *Clin. Nutr.* 2021. Vol. 40, N 7. P. 4538–4550. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.025>
28. Табакаев А.В., Табакаева О.В., Приходько Ю.В. Изучение потребительского интереса к специализированным пищевым системам для профилактики алиментарно-зависимого социально значимого заболевания – ожирения // *Технология и товароведение инновационных пищевых продуктов.* 2023. № 1. С. 94–101. DOI: <https://doi.org/10.33979/2219-8466-2023-78-6-94-101>
29. Суховеева М.В., Подкорытова А.В. Промысловые водоросли и травы морей Дальнего Востока: биология, распространение, запасы, технология переработки. Владивосток : ТИНРО-центр, 2006. 243 с. ISBN 5-89131-055-4
30. Нечаев А.П. Майонезы. Санкт-Петербург : ГИОРД, 2000. 80 с. ISBN 5-901065-17-4.
31. Табакаев А.В., Табакаева О.В., Приходько Ю.В. Способ получения ксантофиллов из *Undaria pinnatifida* : Патент на изобретение 2789359 С1. 02.02.2023. Заявка № 2022106456 от 14.03.2022.
32. Tabakaev A.V., Tabakaeva O.V. Comparative characteristics of carotenoid profiles and antiradical properties of extracts of brown kelp from the Sea of Japan // *Chem. Nat. Compd.* 2022. Vol. 58, N 2. P. 352–354. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-022-03678-x>
33. Narayani S., Saravanan S., Bharathiraja S., Mahendran S. Extraction, partially purification and study on antioxidant property of fucoxanthin from *Sargassum cinereum* // *J. Agardh Pharm. Res.* 2016. Vol. 8, N 3. P. 610–616. DOI: <https://doi.org/10.17844/jphpi.v20i2.18105>
34. Новак И.С. Количественный анализ методом газовой хроматографии. Москва : Мир, 1978. 180 с.
35. Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts // *J. Chromatogr.* 1978. Vol. 151. P. 384–390. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88356-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88356-9)
36. Сизова Н.В., Пикулева И.В., Чикунова Т.М. Жирнокислотный состав масла *camelina sativa* (L.) Crantz и выбор оптимального антиоксиданта // *Химия растительного сырья.* 2003. № 2. С. 27–31.
37. Abidov M., Ramazanov Z., Seifulla R., Grachev S. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12. P. 72–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01132.x>
38. Din N.A.S., Mohd Alayudin A.S., Sofian-Seng N-S., Rahman H.A., Mohd Razali N.S., Lim S.J., et al. Brown algae as functional food source of fucoxanthin: A review // *Foods.* 2022. Vol. 11, N 15. Article ID 2235. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11152235>

References

- Kuipers R.S., de Graaf D.J., Luxwolda M.F., Muskiet M.H., Dijk-Brouwer D.A., Muskiet F.A. Saturated fat, carbohydrates and cardiovascular disease. *Neth J Med.* 2011; 69 (9): 372–8. PMID: 21978979.
- Kim S.M., Jung Y.H., Kwon O., Cha K.H., Um B.H. A potential commercial source of fucoxanthin extracted from the microalga *Phaeodactylum tricornutum*. *Appl Biochem Biotechnol.* 2012; 166: 1843–55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12010-012-9602-2>
- Maoka T. Carotenoids as natural functional pigments. *J Nat Med.* 2020; 74 (1): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11418-019-01364-x>
- Grebnev D.Yu., Maklakova I.Yu., Titova D.I., Permyakov N.S. Geroprotective properties of fucoxanthin. *Ural Medical Journal.* 2022; 21 (5): 94–101. DOI: <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2022-21-5-94-101> (in Russian)
- Ahmed S.A., Mendonca P., Elhag R., Soliman K.F.A. Anticancer effects of fucoxanthin through cell cycle arrest, apoptosis induction, angiogenesis inhibition, and autophagy modulation. *Int J Mol Sci.* 2022; 23: 16091. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms232416091>
- Lopes F.G., Oliveira K.A., Lopes R.G., Poluceno G.G., Simioni C., Gabriel D.S.P., et al. Anti-cancer effects of fucoxanthin on human glioblastoma cell line. *Anticancer Res.* 2020; 40 (12): 6799–815. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.14703>
- Méresse S., Fodil M., Fleury F., Chénais B. Fucoxanthin, a marine-derived carotenoid from brown seaweeds and microalgae: A promising bioactive compound for cancer therapy. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (3): 9273. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21239273>
- Jang H., Choi J., Park J.-K., Won G., Seol J.-W. Fucoxanthin exerts anti-tumor activity on canine mammary tumor cells via tumor cell apoptosis induction and angiogenesis inhibition. *Animals.* 2021; 11: 1512. DOI: <https://doi.org/10.3390/ani11061512>
- Ahmed S.A., Mendonca P., Messeha S.S., Soliman K.F.A. Anticancer effects of fucoxanthin through cell cycle arrest, apoptosis induction, and angiogenesis inhibition in triple-negative breast cancer cells. *Molecules.* 2023; 28: 6536. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules2818653610>
- Liu M., Li W., Chen Y., Wan X., Wang J. Fucoxanthin: A promising compound for human inflammation-related diseases. *Life Sci.* 2020; 255: 117850. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117850>
- Oliyaei N., Moosavi-Nasab M., Tamaddon A.M., Tanideh N. Antidiabetic effect of fucoxanthin extracted from *Sargassum angustifolium* on streptozotocin-nicotinamide-induced type 2 diabetic mice. *Food Sci Nutr.* 2021; 9: 3521–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.2301>
- Qiu S., Shen Y., Wu Z., Zhang X., Ge S. Effects of algae subtype and extraction condition on extracted fucoxanthin antioxidant property: A 20-year meta-analysis. *Algal Research.* 2021; 53: 102161. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.algal.2020.102161>
- Bae M., Kim M.-B., Park Y.-K., Lee J.-Y. Health benefits of fucoxanthin in the prevention of chronic diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids.* 2020; 1865 (11): 158618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2020.158618>
- Miyashita K., Beppu F., Hosokawa M., Liu X., Wang S. Nutraceutical characteristics of the brown seaweed carotenoid fucoxanthin. *Arch Biochem Biophys.* 2020; 686: 108364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108364>
- Mohibullah M., Haque M.N., Sohag A.A.M., Hossain M.T., Zahan M.S., Uddin M.J., et al. A systematic review on marine algae-derived fucoxanthin: An update of pharmacological insights. *Marine Drugs.* 2022; 20 (5): 279. DOI: <https://doi.org/10.3390/md20050279>
- Hu X., Li Y., Li C., Fu Y., Cai F., Chen Q., Li D. Combination of fucoxanthin and conjugated linoleic acid attenuates body weight gain and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced obese rats. *Arch Biochem Biophys.* 2012; 519: 59–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2012.01.011>
- Tong L. Acetyl-coenzyme A carboxylase: Crucial metabolic enzyme and attractive target for drug discovery. *Cell. Mol. Life Sci.* 2005; 62: 1784–803. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-005-5121-4>
- Beppu F., Hosokawa M., Niwano Y., Miyashita K. Effects of dietary fucoxanthin on cholesterol metabolism in diabetic/obese KK-A(y) mice. *Lipids Health Dis.* 2012; 11: 112. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-112>
- Dandona P., Aljada A., Chaudhuri A., Mohanty P., Garg R. Metabolic syndrome: A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation. *Circulation.* 2005; 111: 1448–54. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000158483.13093.9D>
- Karkhaneh Y., Hashtroudi S., Mashinchian M., Ghassempour A.R. Seasonal variation of fucoxanthin content in four species of brown seaweeds from Qeshm Island, Persian Gulf and evaluation of their antibacterial and antioxidant activities. *Iranian Journal of Fisheries Sciences.* 2020; 19 (5): 2394–409. DOI: <https://doi.org/10.22092/ijfs.2020.122396>
- Zarekarizi A., Hoffmann L., Burritt D. Approaches for the sustainable production of fucoxanthin, a xanthophyll with potential health benefits. *J Appl Phycol.* 2019; 31: 281–99. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10811-018-1558-3>
- Sato A., Kawano H., Notsu T., Ohta M., Nakakuki M., Mizuguchi K., et al. Antiobesity effect of eicosapentaenoic acid in high-fat/high-sucrose diet-induced obesity. *Diabetes.* 2010; 59 (10): 2495–504. DOI: <https://doi.org/10.2337/db09-1554>
- Pahlavani M., Ramalingam L., Miller E.K., Davis H., Scoggin S., Moustaid-Moussa N. Discordant dose-dependent metabolic effects of eicosapentaenoic acid in diet-induced obese mice. *Nutrients.* 2020; 12 (5): 1342. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051342>
- Albracht-Schulte K., Gonzalez S., Jackson A., Wilson S., Ramalingam L., Kalupahana N.S., Moustaid-Moussa N. Eicosapentaenoic acid improves hepatic metabolism and reduces inflammation independent of obesity in high-fat-fed mice and in hepG2 cells. *Nutrients.* 2019; 11 (3): 599. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11030599>
- Wei W., Hu M., Huang J., Yu S., Li X., Li Y., Mao L. Anti-obesity effects of DHA and EPA in high fat-induced insulin resistant mice. *Food Funct.* 2021; 12 (4): 1614–25. DOI: <https://doi.org/10.1039/d0fo02448a>
- Zhuang P., Lu Y., Shou Q., Mao L., He L., Wang J., et al. Differential anti-adipogenic effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in obesity. *Mol Nutr Food Res.* 2019; 63 (14): 1801135. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201801135>
- Zhang H.-J., Gao X., Guo X.-F., Li K.-L., Li S., Sinclair A.J., Li D. Effects of dietary eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid supplementation on metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis of data from 33 randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2021; 40 (7): 4538–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.05.025>
- Tabakaev A.V., Tabakaeva O.V., Prihod'ko Yu.V. The study of consumer interest in specialized food systems for the prevention of an alimentary-dependent socially significant disease – obesity. *Tekhnologiya i tovarovedenie innovatsionnykh pishchevykh produktov [Technology and Commodity Science of Innovative Food Products].* 2023; (1): 94–101. DOI: <https://doi.org/10.33979/2219-8466-2023-78-6-94-101> (in Russian)
- Sukhovoeva M.V., Podkorytova A.V. Commercial algae and grasses of the seas of the Far East: biology, distribution, reserves, processing technology. *Vladivostok: TINRO Center; 2006: 243 p.* ISBN 5-89131-055-4 (in Russian)
- Nechaev A.P. Mayonnaise. *St Petersburg: GIOR; 2000: 80 p.* ISBN 5-901065-17-4. (in Russian)
- Tabakaev A.V., Tabakaeva O.V., Prihod'ko Yu.V. Method for obtaining xanthophylls from *Undaria pinnatifida* Patent for invention 2789359 C1, 02.02.2023. Application No. 2022106456 dated 03/14/2022. (in Russian)
- Tabakaev A.V., Tabakaeva O.V. Comparative characteristics of carotenoid profiles and antiradical properties of extracts of brown kelp from the Sea of Japan. *Chem Nat Compd.* 2022; 58 (2): 352–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10600-022-03678-x>
- Narayani S., Saravanan S., Bharathiraja S., Mahendran S. Extraction, partially purification and study on antioxidant property of fucoxanthin from *Sargassum cinereum*. *J Agardh Pharm Res.* 2016; 8 (3): 610–6. DOI: <https://doi.org/10.17844/jphpi.v2012.18105>
- Novak I.S. Quantitative analysis by gas chromatography. *Moscow: Mir; 1978: 180 p.* (in Russian)
- Carreau J.P., Dubacq J.P. Adaptation of a macro-scale method to the micro-scale for fatty acid methyl transesterification of biological lipid extracts. *J Chromatogr.* 1978; 151: 384–90.
- Sizova N.V., Pikuleva I.V., Chikunova T.M. Fatty acid composition of *Camelina sativa* (L.) Crantz oil and selection of optimal antioxidant. *Khimija Rastitel'nogo Syr'ja [Chemistry of Plant Raw Material].* 2003; 2: 27–31. (in Russian)
- Abidov M., Ramazanov Z., Seifulla R., Grachev S. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab.* 2010; 12: 72–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2009.01132.x>
- Din N.A.S., Mohd Alayudin 'A.S., Sofian-Seng N.-S., Rahman H.A., Mohd Razali N.S., Lim S.J., et al. Brown algae as functional food source of Fucoxanthin: A review. *Foods.* 2022; 11 (5): 2235. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods11152235>

Для корреспонденции

Рыбакова Полина Денисовна – аналитик отдела спортивной нутрициологии ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта
 Адрес: 129272, Российская Федерация, г. Москва, ул. Советской Армии, д. 6
 Телефон: (495) 788-11-11 (доб. 03051)
 E-mail: rybakova.poly@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1165-6518>

Мештель А.В.¹, Антонов А.Г.², Жилкин А.Н.², Рыбакова П.Д.², Мирошников А.Б.¹, Смоленский А.В.¹

Сравнительный анализ измерения жировой массы тела при помощи двух аппаратов биоэлектрического импеданса и трех бытовых весов с функцией определения состава тела с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией

Comparative analysis of body fat measurement using two bioelectric impedance devices and three household scales (with the function of determining body composition) with dual-energy X-ray absorptiometry

Meshtel A.V.¹, Antonov A.G.², Zhilkin A.N.², Rybakova P.D.², Miroshnikov A.B.¹, Smolensky A.V.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет спорта «ГЦОЛИФК», 105122, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное казенное учреждение города Москвы «Центр спортивных инновационных технологий и подготовки сборных команд» Департамента спорта города Москвы, 129272, г. Москва, Российская Федерация

¹ Russian University of Sports "SCOLIPE", 105122, Moscow, Russian Federation

² Center for Sports Innovative Technologies and National Team Training, Department of Sports of the City of Moscow, 129272, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Вклад авторов. Концепция и дизайн исследования – Мештель А.В., Антонов А.Г., Мирошников А.Б., Смоленский А.В.; сбор и статистическая обработка данных – Мештель А.В., Жилкин А.Н., Рыбакова П.Д.; написание текста – Мештель А.В., Рыбакова П.Д., Мирошников А.Б.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все авторы.

Для цитирования: Мештель А.В., Антонов А.Г., Жилкин А.Н., Рыбакова П.Д., Мирошников А.Б., Смоленский А.В. Сравнительный анализ измерения жировой массы тела при помощи двух аппаратов биоэлектрического импеданса и трех бытовых весов с функцией определения состава тела с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией // Вопросы питания. 2024. Т. 93, № 2. С. 95–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-95-104>

Статья поступила в редакцию 12.08.2023. **Принята в печать** 05.03.2024.

Funding. The study had no sponsorship.

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

Contribution. Concept and design of the study – Meshtel A.V., Antonov A.G., Miroshnikov A.B., Smolensky A.V.; data collection and statistical processing – Meshtel A.V., Zhilkin A.N., Rybakova P.D.; text writing – Meshtel A.V., Rybakova P.D., Miroshnikov A.B.; editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For citation: Meshtel A.V., Antonov A.G., Zhilkin A.N., Rybakova P.D., Miroshnikov A.B., Smolensky A.V. Comparative analysis of body fat measurement using two bioelectric impedance devices and three household scales (with the function of determining body composition) with dual-energy X-ray absorptiometry. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2024; 93 (2): 95–104. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2024-93-2-95-104> (in Russian)

Received 12.08.2023. **Accepted** 05.03.2024.

Анализ состава тела часто используется в клинической практике для оценки и мониторинга пищевого статуса. Так, жировая масса тела (ЖМТ) является предиктором метаболических заболеваний, а для спортсмена – критерием работоспособности. «Золотой стандарт» – метод двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии, – в отличие от метода биоэлектрического импедансного анализа, трудно применим в повседневной клинической практике. В связи с этим становится актуальным изучение соответствия измеряемой ЖМТ с помощью денситометрии и биоимпедансометрии.

Цель исследования – сравнительный анализ ЖМТ, оцененной с помощью 2 аппаратов биоэлектрического импеданса и 3 бытовых весов с функцией определения состава тела и методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии.

Материал и методы. В поперечном исследовании приняли участие 16 здоровых, физически активных взрослых в возрасте 25 [23; 26] лет, 7 мужчин и 9 женщин. Оценку состава тела проводили в стандартных условиях утром, после 12-часового голодания с помощью денситометрии (рентгеновский денситометр Stratos Dr) и биоимпедансометрии [анализаторы «Медасс» ABC-01, «Диамант АИСТ» (с прогностическими уравнениями производителя); бытовые весы с функцией определения состава тела Tanita BC-718, Picooc Mini, Scarlett SC-216]. Статистический анализ включал в себя определение χ -критерия Фридмана, коэффициента конкордации корреляции Лина, коэффициента корреляции Спирмена, критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони для множественных исследований, а также использование метода Бланда–Альмана.

Результаты и обсуждение. Ни одно из исследуемых устройств биоимпедансометрии не показало связи (коэффициент Бланда–Альмана $>0,2$) или согласованности (коэффициент конкордации корреляции Лина $<0,9$) в сравнении с денситометрией, несмотря на то что корреляция Спирмена была умеренной для Tanita BC-718 ($r=0,603$, $p<0,05$), «Диамант АИСТ» ($r=0,641$, $p<0,01$) и Scarlett SC-216 ($r=0,609$, $p<0,05$), а также заметной для «Медасс» ABC-01 ($r=0,841$, $p<0,01$) и Picooc Mini ($r=0,718$, $p<0,01$).

Заключение. Ни одно устройство биоэлектрического импеданса не имеет согласованности с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией при оценке ЖМТ. Поскольку точность измерения ЖМТ является критически важной при диагностике состава тела, необходимо ознакомиться с первоначальными данными о расхождении результатов, представленных производителями приборов, для более корректной интерпретации результатов, полученных с помощью биоимпедансометрии.

Ключевые слова: состав тела; жировая масса тела; двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; биоэлектрический импедансный анализ; здоровые взрослые

Body composition assessment is often used in clinical practice to assess and monitor nutritional status. For example, body fat mass is a predictor of metabolic diseases, and for an athlete it is a criterion of performance. “Gold standard” – the method of dual-energy X-ray absorptiometry – in contrast to bioelectrical impedance analysis, is difficult to apply in everyday clinical practice. Therefore, it becomes relevant to compare the consistency of measured body fat mass using densitometry and bioimpedanceometry.

The aim of the study was to perform a comparative analysis of body fat mass estimated by bioimpedanceometry (two bioelectric impedance devices and three household scales with a function of determining body composition) and dual-energy X-ray absorptiometry.

Material and methods. Sixteen healthy, physically active adults aged 25 [23; 26] years, male ($n=7$) and female ($n=9$), participated in the cross-sectional study. Body composition was assessed under standard conditions in the morning, after a 12-hour fast, using densitometry (Stratos Dr X-ray densitometer) and bioimpedanceometry [bioelectric impedance devices: Medass ABC-01, Diamant AIST (with manufacturer's predictive equations); household scales with a function of determining body composition: Tanita BC-718, Picooc Mini, Scarlett SC-216]. Statistical analysis was performed using Statistica 10 package (StatSoft, USA), and included Friedman's chi-criterion, Lin's correlation concordance coefficient, Bland–Altman method, Spearman's correlation coefficient, and Wilcoxon's criterion with Bonferroni correction for multiple studies.

Results. None of the bioimpedanceometry devices studied showed a relationship (Bland-Altman coefficient >0.2) or consistency (Lin's correlation concordance coefficient <0.9) when compared to densitometry, although Spearman correlation was moderate for Tanita BC-718 ($r=0.603$, $p<0.05$), Diamant AIST ($r=0.641$, $p<0.01$) and Scarlett SC-216 ($r=0.609$, $p<0.05$), and notable for Medass ABC-01 ($r=0.841$, $p<0.01$) and Picooc Mini ($r=0.718$, $p<0.01$).

Conclusion. This study found that no bioelectrical impedance device has consistency with dual-energy X-ray absorptiometry in assessing body fat mass. Since the accuracy of body fat mass measurement is critical in body composition diagnosis, the assessment results obtained by bioimpedanceometry should be interpreted with caution.

Keywords: body composition; body fat mass; dual-energy X-ray absorptiometry; bioelectrical impedance analysis; healthy adults

Состав тела оказывает важное влияние на качество жизни и здоровье человека. Ожирение стало проблемой общественного здравоохранения, особенно в последние десятилетия. Оно ассоциируется с метаболическими заболеваниями, такими как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия и др. [1].

Оценка состава тела имеет решающее значение для определения возможных рисков развития различных метаболических заболеваний [2] и признана в качестве полезного показателя здоровья [3]. При составлении рациона питания спортсменов и физически активных лиц важно учитывать их состав тела. Жировая масса тела (ЖМТ) является одним из важнейших компонентов состава тела человека, определяющих его работоспособность [4].

В связи с этим стоит острая необходимость в точных и доступных методиках определения компонентов состава тела. Поиск таких подходов привел к количественному определению массы тела с помощью биоэлектрического импедансного анализа состава тела (БИА) и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Dual-Energy X-ray Absorptiometry, DXA) [5]. DXA была разработана для измерения костной массы, которая рассчитывается по дифференциальному поглощению рентгеновских лучей 2 различных энергий. Поскольку при таком расчете необходимо учитывать (и, следовательно, количественно оценивать) вышележащие мягкие ткани, ЖМТ и безжировую массу тела, эти компоненты состава тела рассчитываются при сканировании всего тела с использованием алгоритмов, специфичных для данного прибора.

Именно DXA является одним из наиболее точных методов оценки состава тела и считается «золотым стандартом» [6]. Несмотря на это, использование DXA не представляется возможным, ввиду того что регулярные измерения при помощи такого оборудования (воздействие рентгеновских лучей) недопустимы. Вследствие этого невозможно отслеживать динамику изменения состава тела при похудении или наборе мышечной массы тела. Кроме того, сам аппарат DXA весьма дорогостоящий и не является мобильным устройством, что может затруднять проведение измерений. В свою очередь, приборы для проведения БИА не имеют вышеперечисленных недостатков, что делает их использование более предпочтительным. Существуют различные модификации БИА-устройств – одночастотные и много-

частотные, которые могут достигать различных уровней точности [6]. Система БИА используется для оценки состава тела путем измерения сопротивления, через которое проходит слабый электрический ток, проникающий через ткани с высоким содержанием воды, такие как мышцы и органы [7]. По этой причине на точность результатов влияет множество факторов, таких как гидратация, внешняя температура, потребление кофеина, физическая нагрузка, у женщин – день овариально-менструального цикла и другие [8], что приводит к повышенным требованиям к стандартизации исследований при помощи данного метода. В связи с этим становится актуальным сравнение соответствия измеряемой ЖМТ с помощью DXA и БИА.

Цель исследования – провести сравнительный анализ ЖМТ, оцененной с помощью 2 аппаратов БИА и 3 бытовых весов с функцией определения состава тела и DXA.

Материал и методы

Поперечное исследование проведено на базе ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта, в соответствии с Хельсинкской декларацией [9]. Все обследованные предоставили письменное информированное согласие, в котором были указаны цель и возможные риски, и могли прекратить участие в исследовании в любое время.

Участниками исследования были 16 здоровых, физически активных взрослых в возрасте 25 [23; 26] лет, 7 мужчин и 9 женщин.

Критерии исключения: прием любых лекарственных препаратов или биологически активных добавок к пище, несовместимых с проведением исследования; возраст до 18 лет; беременность; кормление грудью; пройденное обследуемым измерение при помощи рентгеновского оборудования менее чем за 6 мес до проведения настоящего исследования.

Обследуемые посещали лабораторию 1 раз утром натощак, после 12-часового голодания. Все участники были одеты в легкую одежду, не имели металлических аксессуаров. Все измерения проводили в одинаковой хронологии: 1) измерение массы тела и антропометрических данных; 2) БИА; 3) DXA.

Были использованы электронные медицинские весы Seca 769 (Seca, Китай) для измерения массы тела, механический медицинский ростомер Seca 220 (Seca, Китай) для измерения длины тела, электронная медицинская

Таблица 1. Краткая характеристика анализаторов биоэлектрического импеданса

Table 1. Brief description of bioelectric impedance analyzers

Прибор / Device	Контакт / Contact	Частота измерения / Frequency of measurement
«Медасс» ABC-01	Правая рука, правая нога	5 кГц, 50 кГц
«Диамант АИСТ»	2 руки, 2 ноги	28 кГц, 115 кГц

Таблица 2. Краткая характеристика весов с функцией определения состава тела

Table 2. Brief description of the scales with the function of determining body composition

Прибор / Device	Контакт / Contact	Частота измерения / Frequency of measurement
Scarlett SC-216	2 ноги	50 кГц
Picooc Mini	2 ноги	50 кГц
Tanita BC-718	2 ноги	6,25 кГц, 50 кГц

рулетка Твес РЭМ-1400-1 (ОАО «Твес», РФ) для измерения обхватов (необходимы при измерении на аппаратах «Медасс» ABC-01 и «Диамант АИСТ»).

Для проведения DXA использовали рентгеновский денситометр Stratos Dr (DMS, Франция). Устройства, с помощью которых проводили измерение состава тела: «Медасс» ABC-01 (ООО НТЦ «МЕДАСС», РФ), Tanita BC-718 (Tanita, Китай), Picoos Mini (Picoos, Китай), Scarlett SC-216 (Scarlett, Китай), «Диамант АИСТ» (анализатор импедансный состава тела, ООО «Диамант», РФ). Параметры данных приборов представлены в табл. 1 и 2.

Статистическая обработка данных проведена при помощи пакета Statistica 10 (StatSoft, США). Для оценки нормальности распределения был использован критерий Шапиро–Уилка. χ -критерий Фридмана (χF) и критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони для множественных измерений (W_B) были использованы для оценки различий между измерениями. W_B вычисляли по формуле:

$$W_B = \frac{\alpha}{n},$$

где α – уровень значимости статистического теста (0,05), n – число проведенных измерений (5).

Коэффициент конкордации корреляции Лина (ρ_c) с 95% доверительным интервалом (ДИ) и коэффициент корреляции Спирмена (r) были использованы для выявления связи и согласованности между результатами измерения ЖМТ при помощи аппаратов БИА и DXA. Уровень согласованности оценивали как почти идеальная согласованность ($\rho_c > 0,99$), хорошая согласованность

Таблица 3. Антропометрические показатели участников исследования
Table 3. Anthropometric characteristics of the study participants

Показатель / Index	Me [Q1; Q3]
Масса тела, кг / Body mass, kg	67,4 [53,0; 79,5]
Длина тела, см / Body height, cm	174 [169; 179]
Обхват талии, см / Waist circumference, cm	74 [69; 82]
Обхват бедер, см / Hip circumference, cm	93 [90; 101]
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	22,3 [20,3; 24,5]

($\rho_c = 0,95–0,99$), слабая согласованность ($\rho_c = 0,90–0,94$) или согласованность отсутствует ($\rho_c < 0,90$). Уровень связи для r оценивали при помощи шкалы Chaddock: корреляция считалась сильной при $r > 0,9$, значимой при $r = 0,7–0,9$, заметной при $r = 0,5–0,7$, умеренной при $r = 0,3–0,5$ и слабой при $r < 0,3$.

Смещение измерения было оценено при помощи метода Бланда–Альтмана. Смещение $< 1\%$ считалось приемлемым.

Коэффициент Бланда–Альтмана ($K_{БА}$) был рассчитан по формуле:

$$K_{БА} = \frac{(1,96 \times \sigma)}{\mu},$$

где σ – стандартное отклонение разностей (DXA–БИА), а μ – среднее арифметическое всех значений.

$K_{БА}$ оценивался как наличие хорошей связи ($K_{БА} < 0,1$), нормальной связи ($K_{БА} = 0,1–0,2$) или плохой связи ($K_{БА} > 0,2$).

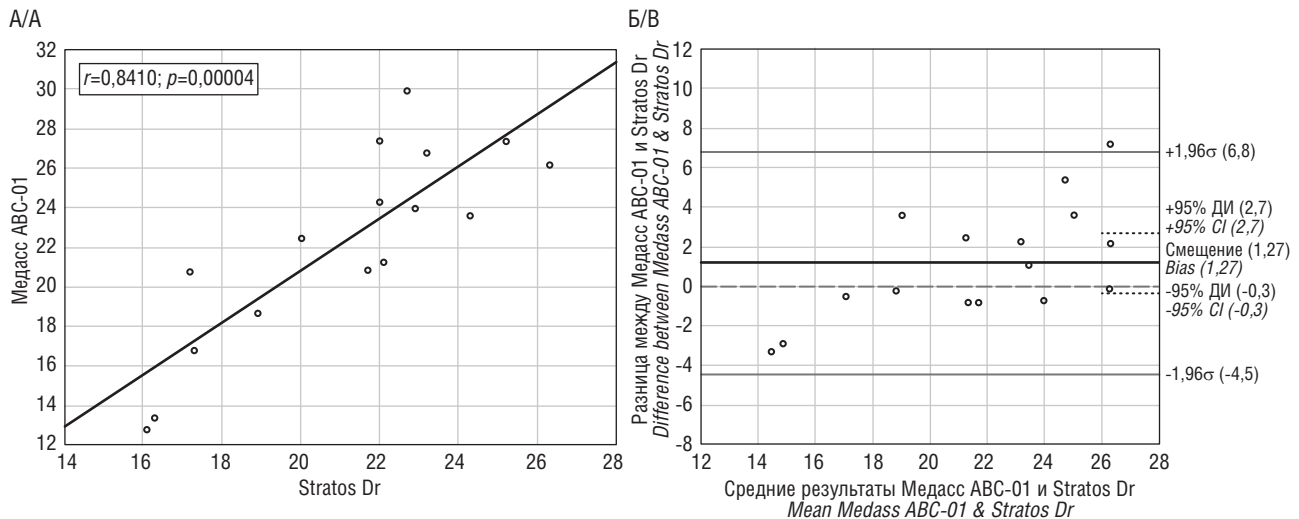


Рис. 1. Сравнительный анализ измерения жировой массы тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (Stratos Dr) и биоэлектрического импедансного анализа с использованием прибора «Медасс» ABC-01

Здесь и на рис. 2–5: А – корреляция Спирмена (r); Б – график Бланда–Альтмана; ДИ – доверительный интервал; DXA – двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия; σ – стандартное отклонение.

Fig. 1. Comparative analysis of the measurement of the body fat mass using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Stratos Dr) and Medass ABC-01 bioelectrical impedance analyzer

A – Spearman correlation (r); B – Bland–Altman plot; CI – confidence interval; DXA – dual-energy X-ray absorptiometry; σ – standard deviation.

Таблица 4. Результаты сравнительного анализа определения жировой массы тела с помощью биоэлектрического импедансного анализа и двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA)

Table 4. Comparative analysis of body fat by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry (DXA)

Прибор Device	Жировая масса тела, % / Body fat mass, % Me [Q1; Q3]	W_B W_B	p_c (95% ДИ) p_c (95% CI)	Смещение ($\pm 1,96\sigma$), % Bias ($\pm 1,96\sigma$), %	K_{BA} C_{BA}	r (ρ)
Stratos Dr (DXA)	22,0 [18,5; 23,0]			–		
Медасс ABC-01	23,1 [20,3; 26,4]	0,214	0,73 (0,48–0,86)	1,3 (-4,5–6,8)	0,25	0,841 (<0,01)
Tanita BC-718	21,1 [16,3; 24,0]	0,698	0,54 (0,15–0,79)	-0,6 (-8,1–7,0)	0,36	0,603 (0,01)
Диамант АИСТ	24,0 [21,0; 26,3]	0,002*	0,44 (0,10–0,69)	2,8 (-2,4–8,0)	0,23	0,641 (<0,01)
Scarlett SC-216	20,0 [18,6; 22,6]	0,396	0,54 (0,09–0,80)	-0,7 (-6,5–5,2)	0,27	0,609 (0,01)
Picooc Mini	23,0 [19,2; 24,1]	0,139	0,69 (0,24–0,83)	0,8 (-5,3–6,9)	0,28	0,718 (<0,01)
χ^2			0,002 [†]			

Примечание. ДИ – доверительный интервал; K_{BA} – коэффициент Бланда–Альтмана; r – коэффициент корреляции Спирмена; p_c – коэффициент конкордации корреляции Лина; W_B – критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони; σ – стандартное отклонение; χ^2 – χ -критерий Фридмана; * – статистически значимые различия при $p < 0,01$; [†] – статистически значимые различия при $p < 0,05$.

Note. CI – confidence interval; C_{BA} – Bland–Altman coefficient; r – Spearman’s correlation coefficient; p_c – Lin’s concordance correlation coefficient; W_B – Wilcoxon test with Bonferroni’s adjustment; σ – standard deviation; χ^2 – Friedman χ -test; * – statistically significant differences at $p < 0,01$; [†] – statistically significant differences at $p < 0,05$.

Уровень $p < 0,05$ был признан статистически значимым для теста Шапиро–Уилка, χ^2 и корреляции Спирмена, а уровень $p < 0,01$ был признан статистически значимым для t -критерия Вилкоксона с поправкой Бонферрони.

Протокол исследования был зарегистрирован в базе данных Open Science Framework (OSF), <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/D4W2X> (регистрация протокола – август 2023 г., сопутствующий проект: <https://osf.io/ek479>).

Результаты

В табл. 3 представлены антропометрические показатели участников исследования.

Результаты определения ЖМТ с помощью различных приборов БИА и методом DXA представлены в табл. 4.

В результате первичной оценки индекса массы тела (ИМТ) и ЖМТ было выявлено, что у 2 участников исследования ИМТ был ниже $18,5 \text{ кг/м}^2$ (минимальный ИМТ – $17,6 \text{ кг/м}^2$), а у 3 участников он был выше 25 кг/м^2 (максимальный ИМТ – $26,5 \text{ кг/м}^2$). У женщин доля жира составляла 22,7% [22,0; 23,2] (минимальное значение – 21,7%, максимальное – 26,3%), а у мужчин – 17,3% [16,8; 20,5] (минимальное значение – 16,8%, максимальное – 24,3%), что соответствует предполагаемым нормам, описанным в докладе Всемирной организации здравоохранения в 2004 г. [10], однако, согласно данным С.Г. Руднева и соавт., 1 участник имеет процент ЖМТ, соответствующий избыточной массе тела [11].

Оценка при помощи χ^2 выявила различия между результатами измерения разными приборами ($p = 0,002$).

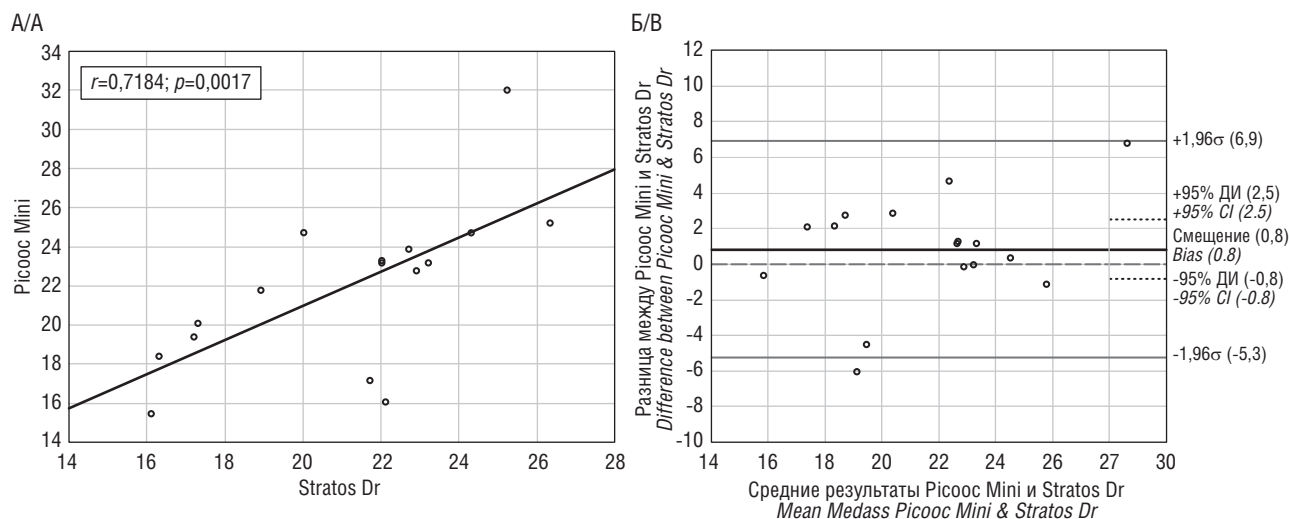


Рис. 2. Сравнительный анализ измерения жировой массы тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (Stratos Dr) и биоэлектрического импедансного анализа с использованием весов с функцией определения состава тела Picooc Mini

Fig. 2. Comparative analysis of body fat mass measurement by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Stratos Dr) and bioelectrical impedance analysis using Picooc Mini household scales with a function of determining body composition

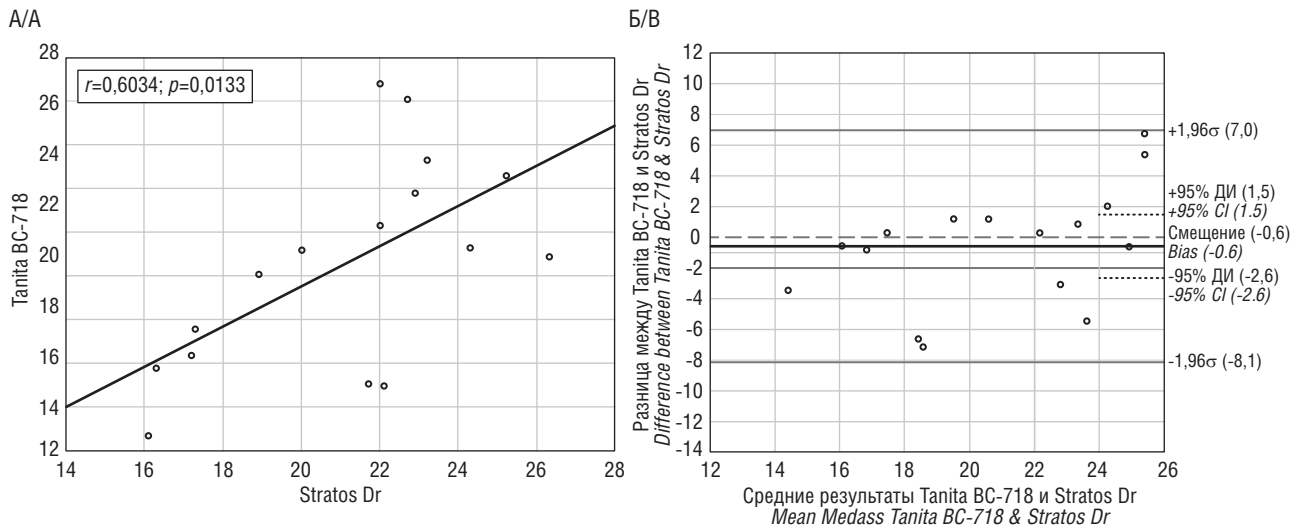


Рис. 3. Сравнительный анализ измерения жировой массы тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (Stratos Dr) и биоэлектрического импедансного анализа с использованием весов с функцией определения состава тела Tanita BC-718

Fig. 3. Comparative analysis of body fat mass measurement by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Stratos Dr) and bioelectrical impedance analysis using Tanita BC-718 household scales with a function of determining body composition

При оценке всей выборки была обнаружена заметная корреляция между результатами DXA и полученными с использованием приборов «Медасс» ABC-01 ($r=0,841$; $p<0,01$) и Picoos Mini ($r=0,718$; $p<0,01$) (рис. 1А, 2А), однако r_c между этими данными $<0,90$ (см. табл. 4), что говорит об отсутствии согласованности между данными методами измерения. Критерий Вилкоксона с поправкой Бонферрони не показал статистически значимых различий между результатами, полученными методом DXA и с использованием прибора «Медасс» ABC-01 ($p=0,214$) и Picoos Mini ($p=0,139$).

Корреляция была умеренной между результатами DXA и полученными с использованием приборов Tanita BC-718, Scarlett SC-216, а также «Диамант АИСТ» (рис. 3А, 4А и 5А соответственно). В свою очередь, r_c также показал отсутствие связи между этими данными (см. табл. 4). Оценка при помощи W_B показала отсутствие достоверных различий между результатами DXA и полученными с использованием приборов Tanita BC-718 и Scarlett SC-216, однако были обнаружены статистические различия между показателем DXA и результатами оценки с использованием анализатора «Диамант АИСТ» ($p<0,01$).

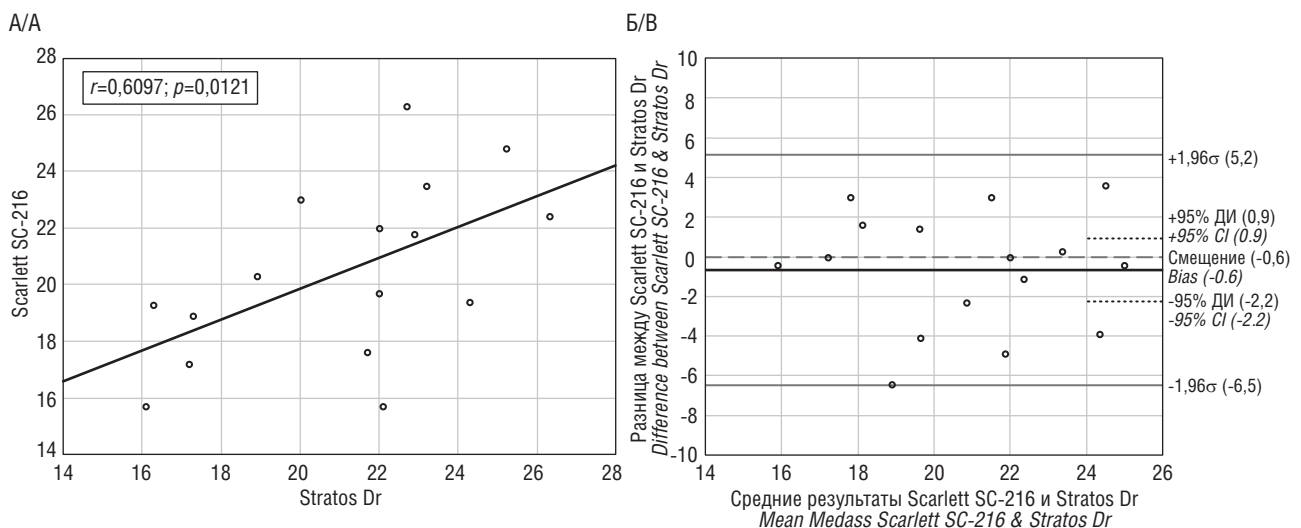


Рис. 4. Сравнительный анализ измерения жировой массы тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (Stratos Dr) и биоэлектрического импедансного анализа с использованием весов с функцией определения состава тела Scarlett SC-216

Fig. 4. Comparative analysis of body fat mass measurement by means of dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Stratos Dr) and bioelectrical impedance analysis using Scarlett SC-216 household scales with a function of determining body composition

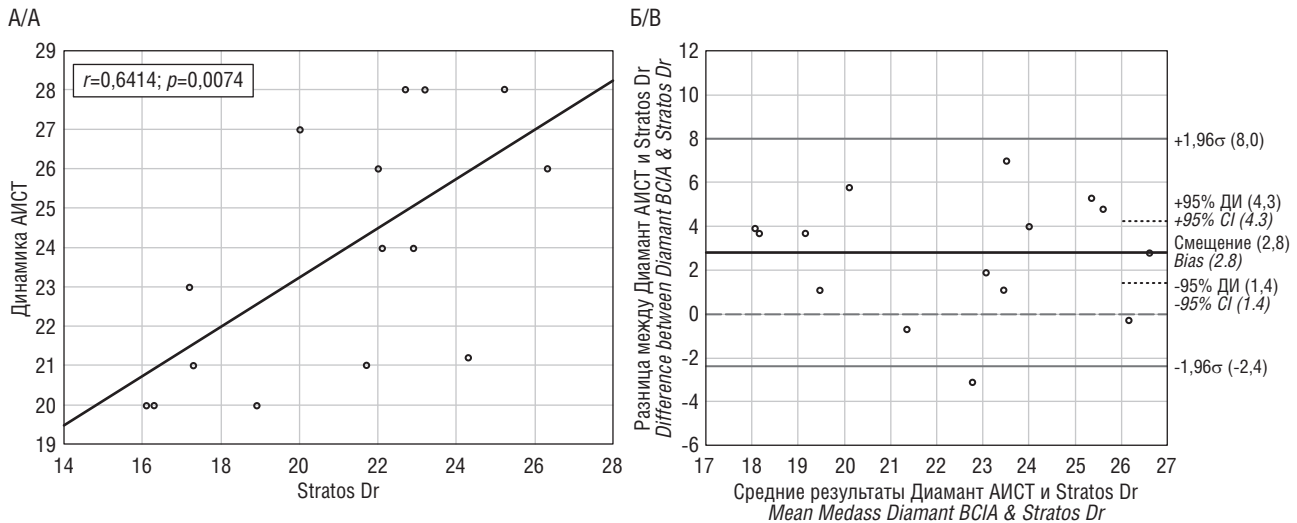


Рис. 5. Сравнительный анализ измерения жировой массы тела с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA) (Stratos Dr) и биоэлектрического импедансного анализа с использованием прибора «Диамант АИСТ»

Fig. 5. Comparative analysis of the measurement of the body fat mass using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Stratos Dr) and Diamant BCIA bioelectrical impedance analyzer

При оценке K_{BA} было выявлено отсутствие связи между результатами, полученными DXA и всеми исследуемыми приборами для БИА (для всех приборов K_{BA} был $>0,2$), что подтверждает результат оценки r_c .

Метод Бланда–Альтмана показал, что при измерении ЖМТ при помощи БИА анализаторов «Медасс» ABC-01 и «Диамант АИСТ» смещение было наибольшим из всех аппаратов и составляет 1,3–2,8% (см. табл. 4), что говорит о тенденции к завышению результатов измерения по сравнению с DXA (рис. 1Б, 5Б). При использовании весов Picoos Mini смещение составило всего 0,8 ($\pm 1,96\sigma$: -5,3; 6,9) (рис. 2Б), что показывает приближенность результатов, полученных при использовании данных весов, к DXA.

Обратная ситуация наблюдалась с весами Scarlett SC-216 и Tanita BC-718. Анализ показал, что смещение было отрицательным (см. табл. 4), и общий тренд приводил к некоторому занижению результатов измерения (рис. 3Б, 4Б).

Обсуждение

Точность в определении состава тела является важным элементом в вопросах снижения массы тела и коррекции рациона питания, для чего необходимо использовать один и тот же прибор, соблюдая стандартные условия измерения, для получения более качественных результатов. В современном мире важной становится проблема избыточной массы тела и ожирения, с одной стороны, а с другой – встает проблема недостаточной массы тела и истощения как среди всего населения, так и среди спортсменов некоторых видов спорта (художественная гимнастика, фигурное катание, акробатический рок-н-ролл и др.) [12, 13], что

может не только повлечь снижение работоспособности спортсмена [14], но и привести к проблемам со здоровьем, поэтому своевременная и точная диагностика избыточной или, наоборот, недостаточной ЖМТ является одним из ключевых компонентов работы диетолога и нутрициолога [15].

Результаты настоящего исследования показали, что ни один применявшийся в исследовании аппарат БИА или весы с функцией оценки состава тела не имели хорошей согласованности или связи с DXA при измерении ЖМТ. Основным источником различий результатов являются прогностические уравнения, которые используются в различных приборах. В исследовании 2022 г. A.W. Potter и соавт. пришли к выводу, что для InBody 770 имело место систематическое смещение с занижением ЖМТ%, но это можно исправить с помощью простого поправочного коэффициента. Это открывает двери для широкого использования БИА для исследований здоровья, где не требуется специализированное обучение и техническая поддержка [16]. В нашем исследовании систематическое смещение варьировало от -0,8 до 2,8% в зависимости от оборудования, однако ни один из приборов не показал хорошей согласованности в сравнении с DXA. В другом исследовании R.A. Rockmann и соавт. были сделаны выводы о том, что некоторые коммерческие устройства БИА (Omron HBF-306 и Baseline 12-1122) имеют ограниченный потенциал для точного измерения ЖМТ%, когда DXA используется в качестве критериальной меры [17], однако данное заявление применимо не только к приведенным приборам, оно справедливо для всех аппаратов БИА.

В практическом смысле полученные результаты можно применять при выборе аппарата БИА, оценивающего ЖМТ% у спортсменов и физически активных людей. Согласно коэффициенту конкордации корреля-

ции Лина взаимосвязь между оценкой ЖМТ% с помощью DXA и аппаратами БИА, согласованность составила (в порядке убывания): «Медасс» ABC-01, Picoos Mini, Scarlett SC-216, Tanita BC, «Диамант АИСТ».

Интересным наблюдением является то, что смещение Бланда–Альмана было наименьшим для более простых устройств «нога–нога», таких как Tanita BC-718, Scarlett SC-216 и Picoos Mini. Это может быть связано с выборкой, имеющей нормальный ИМТ без скрытого ожирения.

В литературе также были обнаружены умеренные корреляции между БИА (Tanita BC-418) и DXA [18], однако эти результаты не обязательно означают, что между методами существует хорошее согласие. В отличие от этих данных, в настоящем исследовании были выявлены существенные различия между методами, что приводит к переоценке ЖМТ (при использовании аппаратов БИА «Медасс» ABC-01 и «Диамант АИСТ») у лиц с нормальным ИМТ и процентом жировой ткани.

Заключение

Оценка состава тела является неотъемлемой частью спортивной подготовки и контроля здоровья населения. Метаанализы 2022 и 2023 гг. [19, 20] показали, что методы и средства оценки состава тела влияют на получаемые показатели, которые трудно в дальнейшем интерпретировать специалистам.

Основные результаты настоящего исследования показывают, что ни один прибор БИА, вошедший в данную работу, не имеет согласованности с DXA, несмотря на умеренную и заметную корреляцию между результатами измерения. Ни с одним устройством не

выявлено хорошей согласованности по коэффициенту корреляции конкордации Лина и коэффициенту Бланда–Альмана, а смещение, оцененное при помощи метода Бланда–Альмана, колебалось от умеренного (для весов Tanita BC-718, Scarlett SC-216 и Picoos Mini) до значительного (для аппаратов «Медасс» ABC-01 и «Диамант АИСТ»).

На основании полученных результатов было выявлено, что такие приборы, как «Медасс» ABC-01 и «Диамант АИСТ», имели тенденцию к завышению уровня ЖМТ% в сравнении с результатами, полученными при помощи DXA. Весы с функцией оценки состава тела (Scarlett SC-216 и Tanita BC-718), наоборот, показывали более низкие значения ЖМТ%, в сравнении с DXA, что также необходимо учитывать при использовании данных приборов.

Точность измерения ЖМТ становится критически важной, когда речь заходит о таких вопросах, как диагностика ожирения или контроль состава тела спортсменов. Например, футбол является одним из первых видов спорта, в котором была введена культура состава тела и контроль процентного содержания жира. Неточные измерения могут привести к тому, что игрок пропустит игру, однако по результатам текущего исследования встает вопрос о том, каким методом измерения ЖМТ приемлемо пользоваться, если результаты измерения различными приборами будут значительно отличаться. Исходя из этого требуется больше качественных исследований в данной области, позволяющих выявить наиболее приемлемый метод для оценки ЖМТ.

Необходимо учитывать, что все коммерческие аппараты для БИА имеют ограничения в точности измерения ЖМТ%, что может повлиять на интерпретацию результатов измерений.

Сведения об авторах

Мештель Александр Виталиевич (Alexander V. Meshtel) – аспирант кафедры спортивной медицины, ассистент кафедры анатомии и биологической антропологии РУС «ГЦОЛИФК» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: meshtel.author@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4982-5615>

Антонов Алексей Геннадьевич (Alexey G. Antonov) – аналитик отдела спортивной нутрициологии ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта (Москва, Российская Федерация)

E-mail: alexantonovk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3409-4485>

Жилкин Андрей Николаевич (Andrey N. Zhilkin) – специалист по управлению цифровой информацией в спорте ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ZhilkinAN@dfks.mos.ru

<https://orcid.org/0009-0006-4687-8355>

Рыбакова Полина Денисовна (Polina D. Rybakova) – аналитик отдела спортивной нутрициологии ГКУ «ЦСТиСК» Москомспорта (Москва, Российская Федерация)

E-mail: rybakova.poly@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1165-6518>

Мирошников Александр Борисович (Alexander B. Miroshnikov) – доктор биологических наук, доцент, профессор кафедры спортивной медицины, декан факультета адаптивной физической культуры, рекреации и туризма РУС «ГЦОЛИФК» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: benedikt116@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4030-0302>

Смоленский Андрей Вадимович (*Andrei V. Smolensky*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой спортивной медицины РУС «ГЦОЛИФК» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: Smolensky52@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5663-9936>

Литература

- Silveira E.A., Barbosa L.S., Rodrigues A.P.S., Noll M., De Oliveira C. Body fat percentage assessment by skinfold equation, bioimpedance and densitometry in older adults // *Arch. Public Health*. 2020. Vol. 78. P. 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00449-4>
- Benito P.J., Gómez-Candela C., Cabañas M.D., Szendrei B., Castro E.A. Comparison between different methods for measuring body fat after a weight loss program // *Rev. Bras. Med. Esporte*. 2019. Vol. 25. P. 474–479. DOI: <https://doi.org/10.1590/1517-869220192506149743>
- Achamrah N., Colange G., Delay J., Rimbart A., Folope V., Petit A. et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: a retrospective study on 3655 measures // *PLoS One*. 2018. Vol. 13, N 7. Article ID e0200465. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200465>
- Ackland T.R., Lohman T.G., Sundgot-Borgen J., Maughan R.J., Meyer N.L., Stewart A.D. et al. Current status of body composition assessment in sport // *Sports Med*. 2012. Vol. 42, N 3. P. 227–249. DOI: <https://doi.org/10.2165/11597140-000000000-00000>
- Meier N.F., Bai Y., Wang C., Lee D.C. Validation of a multielectrode bioelectrical impedance analyzer with a dual-energy x-ray absorptiometer for the assessment of body composition in older adults // *J. Aging Phys. Act*. 2020. Vol. 28. P. 598–604. DOI: <https://doi.org/10.1123/japa.2019-0211>
- Lee S.Y., Ahn S., Kim Y.J., Ji M.J., Kim K.M., Choi S.H. et al. Comparison between dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring whole body muscle mass and appendicular skeletal muscle mass // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. P. 738. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060738>
- Wingo B.C., Barry V.G., Ellis A.C., Gower B.A. Comparison of segmental body composition estimated by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry // *Clin. Nutr. ESPEN*. 2018. Vol. 28. P. 141–147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.013>
- Ward L.C., Müller M.J. Bioelectrical impedance analysis // *Eur. J. Clin. Nutr*. 2013. Vol. 67, suppl. 1. P. S1. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.148>
- Harriss D.J., MacSween A., Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research: 2020 update // *Int. J. Sports Med*. 2019. Vol. 40. P. 813–817. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1015-3123>
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser*. 2000. Vol. 894. P. 1–253, i–xii. PMID: 11234459.
- Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О.А., Черных С.П. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. Москва : Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения, 2014. 493 с. ISBN: 5-94116-018-6.
- Loucks A.B., Kiens B., Wright H.H. Energy availability in athletes // *J. Sports Sci*. 2011. Vol. 29, suppl. 1. P. S7–S15. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2011.588958>
- Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L., Carter S., Constantini N., Lebrun C. et al. The IOC consensus statement: beyond the Female Athlete Triad – Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S) // *Br. J. Sports Med*. 2014. Vol. 48, N 7. P. 491–497. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093502>
- Брель Ю.И., Медведева Г.А. Особенности показателей функционального состояния организма и композиционного состава тела у спортсменов с дефицитом жировой массы // *Проблемы здоровья и экологии*. 2022. Т. 19, № 3. С. 73–78. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-10>
- Holmes C.J., Racette S.B. The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 8. P. 2493. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082493>
- Potter A.W., Nindl L.J., Soto L.D., Pazmino A., Looney D.P., Tharion W.J. et al. High precision but systematic offset in a standing bioelectrical impedance analysis (BIA) compared with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) // *BMJ Nutr. Prev. Health*. 2022. Vol. 5, N 2. P. 254–262. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2022-000512>
- Rockamann R.A., Dalton E.K., Arabas J.L., Jorn L., Mayhew J.L. Validity of arm-to-arm BIA devices compared to DXA for estimating % fat in college men and women // *Int. J. Exerc. Sci*. 2017. Vol. 10, N 7. P. 977–988. DOI: <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000495338.91690.a4>
- Dimitrijevic M., Paunovic V., Zivkovic V., Bolevich S., Jakovljevic V. Body fat evaluation in male athletes from combat sports by comparing anthropometric, bioimpedance, and dual-energy X-ray absorptiometry measurements // *Biomed. Res. Int*. 2022. Vol. 5. Article ID 3456958. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3456958>
- Sansone P., Makivic B., Csapo R., Hume P., Martínez-Rodríguez A., Bauer P. Body fat of basketball players: a systematic review and meta-analysis // *Sports Med. Open*. 2022. Vol. 8, N 1. P. 26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00418-x>
- Sebastiá-Rico J., Soriano J.M., González-Gálvez N., Martínez-Sanz J.M. Body composition of male professional soccer players using different measurement methods: a systematic review and meta-analysis // *Nutrients*. 2023. Vol. 15, N 5. P. 1160. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15051160>

References

- Silveira E.A., Barbosa L.S., Rodrigues A.P.S., Noll M., De Oliveira C. Body fat percentage assessment by skinfold equation, bioimpedance and densitometry in older adults. *Arch Public Health*. 2020; 78: 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13690-020-00449-4>
- Benito P.J., Gómez-Candela C., Cabañas M.D., Szendrei B., Castro E.A. Comparison between different methods for measuring body fat after a weight loss program. *Rev Bras Med Esporte*. 2019; 25: 474–9. DOI: <https://doi.org/10.1590/1517-869220192506149743>
- Achamrah N., Colange G., Delay J., Rimbart A., Folope V., Petit A., et al. Comparison of body composition assessment by DXA and BIA according to the body mass index: a retrospective study on 3655 measures. *PLoS One*. 2018; 13 (7): e0200465. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200465>
- Ackland T.R., Lohman T.G., Sundgot-Borgen J., Maughan R.J., Meyer N.L., Stewart A.D., et al. Current status of body composition assessment in sport. *Sports Med*. 2012; 42 (3): 227–49. DOI: <https://doi.org/10.2165/11597140-000000000-00000>
- Meier N.F., Bai Y., Wang C., Lee D.C. Validation of a multielectrode bioelectrical impedance analyzer with a dual-energy x-ray absorptiometer for the assessment of body composition in older adults. *J Aging Phys Act*. 2020; 28: 598–604. DOI: <https://doi.org/10.1123/japa.2019-0211>
- Lee S.Y., Ahn S., Kim Y.J., Ji M.J., Kim K.M., Choi S.H., et al. Comparison between dual-energy x-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analyses for accuracy in measuring whole body muscle mass and appendicular skeletal muscle mass. *Nutrients*. 2018; 10: 738. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10060738>
- Wingo B.C., Barry V.G., Ellis A.C., Gower B.A. Comparison of segmental body composition estimated by bioelectrical impedance analysis and dual-energy X-ray absorptiometry. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 28: 141–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.08.013>
- Ward L.C., Müller M.J. Bioelectrical impedance analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2013; 67 (suppl 1): S1. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.148>
- Harriss D.J., MacSween A., Atkinson G. Ethical standards in sport and exercise science research: 2020 update. *Int J Sports Med*. 2019; 40: 813–7. DOI: <https://doi.org/10.1055/a-1015-3123>
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000; 894: 1–253, i–xii. PMID: 11234459.
- Rudnev S.G., Soboлева N.P., Sterlikov S.A., Nikolaeв D.V., Starunova O.A., Chernykh S.P., et al. Bioimpedance study of body composition of the Russian population. Moscow: Tsentral'nyi nauchno-issledovatel'skiy institut organizatsii i informatizatsii zdravookhraneniya, 2014: 493 p. ISBN: 5-94116-018-6. (in Russian)
- Loucks A.B., Kiens B., Wright H.H. Energy availability in athletes. *J Sports Sci*. 2011; 29 (suppl 1): S7–15. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2011.588958>
- Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L., Carter S., Constantini N., Lebrun C., et al. The IOC consensus statement: beyond the Female

- Athlete Triad – Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S). *Br J Sports Med.* 2014; 48 (7): 491–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093502>
14. Brel' Y.I., Medvedeva G.A. Characteristics of functional status and body composition parameters in athletes with reduced fat mass. *Problemy zdorov'ya i ekologii* [Problems of Health and Ecology]. 2022; 19 (3): 73–8. DOI: <https://doi.org/10.51523/2708-6011.2022-19-3-10> (in Russian)
 15. Holmes C.J., Racette S.B. The utility of body composition assessment in nutrition and clinical practice: an overview of current methodology. *Nutrients.* 2021; 13 (8): 2493. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13082493>
 16. Potter A.W., Nindl L.J., Soto L.D., Pazmino A., Looney D.P., Tharion W.J., et al. High precision but systematic offset in a standing bioelectrical impedance analysis (BIA) compared with dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). *BMJ Nutr Prev Health.* 2022; 5 (2): 254–62. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2022-000512>
 17. Rockamann R.A., Dalton E.K., Arabas J.L., Jorn L., Mayhew J.L. Validity of arm-to-arm BIA devices compared to DXA for estimating % fat in college men and women. *Int J Exerc Sci.* 2017; 10 (7): 977–88. DOI: <https://doi.org/10.1249/01.mss.0000495338.91690.a4>
 18. Dimitrijevic M., Paunovic V., Zivkovic V., Bolevich S., Jakovljevic V. Body fat evaluation in male athletes from combat sports by comparing anthropometric, bioimpedance, and dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Biomed Res Int.* 2022; 5: 3456958. DOI: <https://doi.org/10.1155/2022/3456958>
 19. Sansone P., Makivic B., Csapo R., Hume P., Martínez-Rodríguez A., Bauer P. Body fat of basketball players: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med Open.* 2022; 8 (1): 26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40798-022-00418-x>
 20. Sebastián-Rico J., Soriano J.M., González-Gálvez N., Martínez-Sanz J.M. Body composition of male professional soccer players using different measurement methods: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2023; 15 (5): 1160. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu15051160>

Для корреспонденции

Сасуга Ясухиро – Центр исследований и разработок Хачиоджи,
B&S Corporation Co., Ltd., Токио, Япония
E-mail: y-sasuga@bandscorp.jp
<https://orcid.org/0000-0002-2758-9375>

Фукути М.¹, Сугита М.², Бандзэ М.², Ёнэкура К.³, Сасуга Я.¹

Влияние участия в соревнованиях и приема экстракта на основе соевого молока, ферментированного молочнокислыми бактериями, на микробиоту кишечника и метаболиты в моче спортсменов, выступающих в видах спорта, тренирующих выносливость: открытое пилотное исследование*

The impact of a competitive event and the efficacy of a lactic acid bacteria-fermented soymilk extract on the gut microbiota and urinary metabolites of endurance athletes: An open-label pilot study

Fukuchi M.¹, Sugita M.², Banjo M.², Yonekura K.³, Sasuga Y.¹

¹ Центр исследований и разработок Хачиоджи, B&S Corporation Co., Ltd., Токио, Япония

² Факультет образования, Университет Миэ, Миэ, Япония

³ B&S Corporation Co., Ltd., Токио, Япония

¹ Hachioji Center for Research and Development, B&S Corporation Co., Ltd., Tokyo, Japan

² Faculty of Education, Mie University, Mie, Japan

³ B&S Corporation Co., Ltd., Tokyo, Japan

Диета и физические упражнения могут изменить микробиоту кишечника, в недавних исследованиях оценивали влияние спортивных соревнований на микробиоту кишечника и метаболиты организма. Авторы спланировали открытое пилотное исследование для изучения влияния как спортивных соревнований, так и экстракта на основе соевого молока, ферментированного несколькими штаммами молочнокислых бактерий (LEX), на микробиоту кишечника у спортсменов японского колледжа, выступающих в видах спорта, тренирующих выносливость.

Доступность данных. Файлы Fastq хранятся в базе данных DDBJ под регистрационным номером DRA011638 с идентификатором биопроекта h PRJDB11304 и идентификаторами биопроб SAMD00283406-SAMD00283454.

Финансирование. Данное исследование было поддержано компанией B&S Corporation Co. Ltd. Спонсор оказывал поддержку в виде заработной платы авторам (Фукути М., Ёнэкура К., Сасуга Я.), но не играл никакой дополнительной роли в планировании исследования, сборе и анализе данных, принятии решения о публикации или подготовке рукописи.

Конфликт интересов. Авторы ознакомились с политикой журнала, и у авторов настоящей рукописи существуют следующие конфликты интересов. Исследуемый образец (биологически активная добавка к пище в соответствии с терминологией, принятой в Российской Федерации) была изготовлена и продана компанией B&S Corporation Co. Ltd. Авторы (Фукути М., Ёнэкура К., Сасуга Я.) являются наемными сотрудниками компании B&S Corporation Co. Ltd. Какие-либо патенты или продукты на стадии разработки, о которых можно было бы заявить, отсутствуют. Данные факты не влияют на строгое соблюдение нами политики журнала PLOS ONE в отношении обмена данными и материалами.

Вклад авторов. Курирование данных, формальный анализ, исследование, ресурсы, валидация, визуализация, написание первоначального варианта – Фукути М.; концептуализация, привлечение финансирования, методология, администрирование проекта, ресурсы, надзор, валидация, написание, просмотр и редактирование – Сугита М.; курирование данных, исследование, ресурсы, написание статьи, просмотр и редактирование – Бандзэ М.; концептуализация, привлечение финансирования, ресурсы, написание – просмотр и редактирование – Ёнэкура К.; концептуализация, формальный анализ, привлечение финансирования, методология, администрирование проекта, ресурсы, надзор, валидация, визуализация, написание первоначального варианта, просмотр и редактирование – Сасуга Я.

Для цитирования: Fukuchi M., Sugita M., Banjo M., Yonekura K., Sasuga Y. The impact of a competitive event and the efficacy of a lactic acid bacteria-fermented soymilk extract on the gut microbiota and urinary metabolites of endurance athletes: An open-label pilot study. PLoS ONE. 2022; 17 (1): e0262906. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906>

© 2022 Fukuchi et al.

* Данная статья находится в открытом доступе и распространяется на условиях лицензии Creative Commons «с указанием авторства», которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии указания автора и источника.

Для выявления изменений в составе микробиоты кишечника и метаболизма организма проводили анализ метагенома 16S рРНК кала и метаболитов мочи. При исследовании микробиоты кала до и после забега без использования добавки (в период первичного наблюдения) наблюдалось увеличение филума *Firmicutes* и уменьшение филума *Bacteroidetes*. Однако никаких изменений в указанных филумах не наблюдалось до и после забега у тех, кто употреблял LEX. До и после приема LEX изменения метаболитов в моче включали значительное снижение уровня дрожжевых и грибковых маркеров, нейромедиаторов и митохондриальных метаболитов, включая метаболиты цикла трикарбоновых кислот. Было обнаружено несколько корреляций между метаболитами в моче и составом микробиоты кала. Например, уровень трикарбаллиловой кислоты положительно коррелировал с относительной численностью филума *Firmicutes* (коэффициент корреляции Пирсона $r=0,66$; $p<0,01$). Было также обнаружено, что вид бактерий *Parabacteroides distasonis* умеренно коррелирует с несколькими метаболитами в моче. Полученные результаты свидетельствуют о следующем. Во-первых, у спортсменов, выступающих в видах спорта, тренирующих выносливость, наблюдаются значительные колебания микробиоты кишечника после однократного соревнования. Во-вторых, прием LEX может уменьшить разрастание дрожжей и микроскопических грибов в желудочно-кишечном тракте и улучшить метаболическую функцию митохондрий.

*Diet and exercise can alter the gut microbiota, but recent studies have assessed the impact of athletic competition on gut microbiota and host metabolites. We designed an open-label pilot study to investigate the effects of both official competition and a multi-strain lactic acid bacteria-fermented soymilk extract (LEX) on the gut microbiota in Japanese college endurance athletes. The analysis of fecal 16S rRNA metagenome and urinary metabolites was used to identify changes in gut microbiota composition and host metabolism. When the fecal microbiota were investigated before and after a race without using of a supplement (preobservation period), there was an increase in the phylum Firmicutes and decrease in Bacteroidetes. However, no changes in these phyla were seen before and after a race in those who consumed LEX. Before and after LEX ingestion, changes in urinary metabolites included a significant reduction in yeast and fungal markers, neurotransmitters, and mitochondrial metabolites including the TCA cycle. There were several correlations between urinary metabolites and the composition of fecal microbiota. For example, the level of tricarballylic acid was positively correlated with the composition ratio of phylum Firmicutes (Pearson's $r=0.66$; $p<0.01$). The bacterial species *Parabacteroides distasonis* was also found to correlate moderately with several urinary metabolites. These findings suggest two possibilities. First, endurance athletes experience significant fluctuations in gut microbiota after a single competition. Second, LEX ingestion may improve yeast and fungal overgrowth in the gastrointestinal tract and enhancing mitochondrial metabolic function.*

Микробиота кишечника важна для здоровья – она играет важную роль в усвоении пищевых веществ, синтезе витаминов, энергетическом обмене, модуляции воспаления и иммунном ответе организма [1, 2]. Использование методов секвенирования следующего поколения значительно расширило наши знания о составе микробиоты и ее связи с заболеваниями [3].

Многочисленные внутренние и внешние факторы могут влиять на микробиоту кишечника, что приводит к созданию очень динамичной и сложной среды кишечника. Рацион является основным модифицирующим фактором, влияющим на состав микробиоты человека, а пищевые компоненты действуют как субстраты для метаболизма микроорганизмов, влияя как на состав,

Data Availability Statement: Fastq files are deposited in the DDBJ database under the accession number DRA011638 with h BioProject ID PRJDB11304 and BioSample IDs SAMD00283406-SAMD00283454.

Funding. This work was supported by B&S Corporation Co. Ltd. The funder provided support in the form of salaries for authors (Fukuchi M., Yonekura K. and Sasuga Y.), but did not have any additional role in the study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Conflict of interest. The authors have read the journal's policy and the authors of this manuscript have the following competing conflicts. The test article used for this study was manufactured and marketed by B&S Corporation Co. Ltd. Authors (Fukuchi M., Yonekura K. and Sasuga Y.) are paid employees of B&S Corporation Co. Ltd. There are no patents or products in development to declare. This does not alter our adherence to PLOS ONE policies on sharing data and materials.

Contribution. Data curation, formal analysis, investigation, resources, validation, visualization, writing – original draft – Fukuchi M.; conceptualization, funding acquisition, methodology, project administration, resources, supervision, validation, writing – review & editing – Sugita M.; data curation, investigation, resources, writing – review & editing – Banjo M.; conceptualization, funding acquisition, resources, writing – review & editing – Yonekura K.; conceptualization, formal analysis, funding acquisition, methodology, project administration, resources, supervision, validation, visualization, writing – original draft, writing – review & editing Sasuga Y.

For citation: Fukuchi M., Sugita M., Banjo M., Yonekura K., Sasuga Y. The impact of a competitive event and the efficacy of a lactic acid bacteria-fermented soymilk extract on the gut microbiota and urinary metabolites of endurance athletes: An open-label pilot study. PLoS ONE. 17 (1): e0262906. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906>

так и на функции микробиома [4]. Кроме того, недавние исследования предполагают способность физических упражнений вызывать изменения в микробиоте кишечника, что также может влиять на физическую работоспособность. Например, по сравнению с контрольными группами лиц, ведущих сидячий образ жизни, у спортсменов наблюдалось относительное увеличение скорости метаболизма (например, биосинтеза аминокислот, антимикробных веществ, углеводного обмена) и уровня метаболитов в кале (например, короткоцепочечных жирных кислот), связанных с усилением обмена в мышцах [5].

Несколько исследований показали, что спортсмены спорта высших достижений и те, кто часто тренируется, имеют более высокое разнообразие видов бактерий (α -разнообразие), чем те, кто ведет малоподвижный образ жизни или имеет низкий уровень физической подготовки [6–8]. Увеличение количества симбиотических видов *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii* наблюдалось у спортсменов и лиц с высоким уровнем физической активности [6, 9].

Чрезмерная физическая нагрузка сильно воздействует на желудочно-кишечный тракт (ЖКТ) и увеличивает вероятность возникновения множества симптомов, связанных с нарушением микробиоты кишечника и снижением работоспособности [10]. Добавки¹, направленные на улучшение состояния кишечной среды, включая пробиотики, обычно ориентированы на здоровье спортсменов с точки зрения снижения стресса, вызванного физической нагрузкой, повышения иммунитета организма, уменьшения симптомов инфекций ЖКТ и верхних дыхательных путей [11]. Ожидается, что, помимо пробиотических препаратов, другие БАД и СПП, такие как продукты микробной ферментации, улучшат симптомы со стороны ЖКТ. Экстракт соевого молока, ферментированного несколькими штаммами молочнокислых бактерий (LEX), является одним из таких продуктов, сообщалось об эффекте улучшения состава метаболитов кишечной микробиоты [12]. Другое исследование показало, что пероральный прием LEX может предотвратить рак толстой кишки и активировать иммунную систему кишечника [13, 14].

Понимание того, играет ли микробиота кишечника и его среда жизненно важную роль в достижении спортивных результатов и ежедневной физической подготовке, особенно интересно для спортсменов. Кроме того, такие знания могут принести пользу здоровью человека. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить ежедневные изменения в микробиоте кишечника и метаболитах организма или положительное влияние рациона на повседневное здоровье спортсменов.

Упражнения, развивающие показатели выносливости, – это виды деятельности, которые выполняют в течение длительных промежутков времени и преимущественно на аэробном уровне метаболизма. Их можно

определить как длительные кардиотренировки, включающие такие виды деятельности, как бег, катание на беговых лыжах, езда на велосипеде, аэробика или плавание. Физиологическая адаптация к упражнениям, направленным на тренировку выносливости, включает коррекцию электролитного дисбаланса, усиленных системных воспалительных реакций и уменьшения накопления гликогена, окислительного стресса, проницаемости кишечника и повреждения мышц [15]. Спортсмены, занимающиеся видами спорта, требующими выносливости, чаще страдают инфекциями верхних дыхательных путей и расстройствами ЖКТ, включая повышенную проницаемость слизистой оболочки ЖКТ («синдром дырявого кишечника»), нарушение толщины слоя слизи и усиленную миграцию бактерий [16].

Для изучения изменения в микробиоте кишечника во время чрезмерных физических нагрузок и соревнований было проведено пилотное исследование с участием бегунов на длинные дистанции. Кроме того, изучали влияние приема LEX на микробиоту кишечника и метаболиты в моче для оценки воздействия на среду ЖКТ. Использовали секвенирование метагенома микробов кала и метаболомный анализ мочи для определения изменений до и после забега и приема LEX у бегунов на длинные дистанции.

Материал и методы

Дизайн исследования и участники

Проведено открытое исследование для оценки влияния как спортивных соревнований, так и приема LEX на показатели выносливости спортсменов. В исследовании приняли участие бегуны на длинные дистанции из японского колледжа в возрасте от 19 лет до 21 года, продолжительность исследования была выбрана таким образом, чтобы в течение каждого периода наблюдения проводился 1 официальный забег. Всего было набрано 13 участников: 9 мужчин и 4 женщины. Лица с аллергией на соевые бобы, сырье для БАД были исключены из исследования. Исследование состояло из двух 4-недельных периодов, каждые 4 нед участники соревновались в 1 забеге. В течение первого 4-недельного периода первичного наблюдения (до приема LEX) измеряли изменения в микробиоте кишечника только в связи со спортивными результатами. Во втором 4-недельном периоде изучали влияние ежедневного приема LEX на микробиоту кишечника.

Кроме того, чтобы исследовать влияние приема LEX на метаболиты организма, измеряли содержание метаболитов в моче до и после приема LEX. Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Было получено информированное согласие от каждого

¹ Далее – биологически активные добавки (БАД) к пище и специализированные пищевые продукты (СПП) в соответствии с терминологией, принятой в Российской Федерации. – Прим. ред.

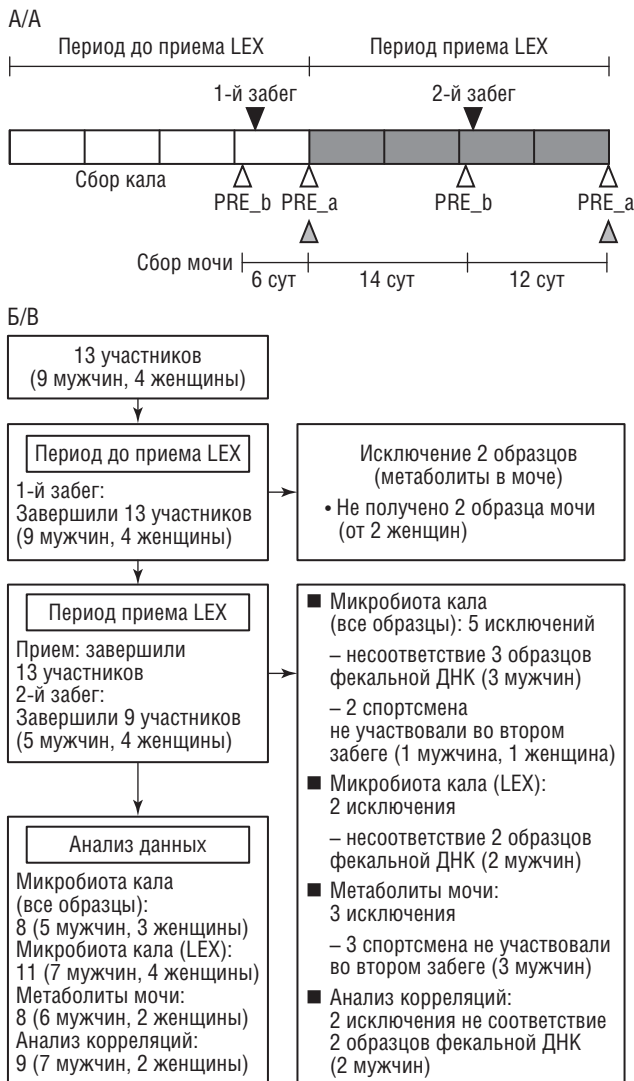


Рис. 1. Дизайн исследования: А – расписание гонок и время взятия проб кала и мочи; Б – блок-схема обследования участников

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.g001>

участника, а также этическое одобрение от Комитета по этике Факультета образования Университета Миз (регистрационный номер: 2016-4, Миз, Япония).

Оцениваемая биологически активная добавка

Оцениваемая БАД представляет собой коммерчески доступную БАД к пище (торговая марка DAIGO), полученную из экстракта соевого молока, ферментированного с использованием мультиштаммовой закваски (LEX), состоящей из 16 штаммов молочнокислых бактерий (*Lactocaseibacillus paracasei* R0101, R0301, R0401, R0601, R0701, R0901, R1001, R1402, R1502, R1602, *Lactiplantibacillus plantarum* R0502, R0801, R1101, Y1201, *Levilactobacillus brevis* R0201, R1305). Молочнокислые бактерии культивировали в соевом молоке до уровня приблизительно 10^{12} КОЕ/г, а затем проводили экстракцию с использованием этанола. БАД представляет собой жидкость объемом 10 мл, состоящую

из чистого экстракта, эквивалентного примерно 10^{10} КОЕ/мл, с добавлением молочной и лимонной кислот.

Участники исследования принимали ее дважды в день: утром и вечером перед едой в течение 4-недельного периода приема LEX.

БАД DAIGO была получена от компании B&S Corporation Co. Ltd. (Токио, Япония).

Методика

Участники были набраны в университетских легкоатлетических клубах; 13 бегунов на длинные дистанции были отобраны с 20 октября по 16 декабря 2016 г. Участникам были предоставлены БАД, 4 набора для сбора кала и 2 набора для сбора мочи. Им также было дано указание принимать исследуемую БАД по 10 мл 2 раза в день ежедневно в течение 4 нед после 4-недельного периода первичного наблюдения (без включения БАД в рацион).

Официальный забег проводился дважды в течение всего периода наблюдения. Расписание было составлено таким образом, чтобы забег проходил в середине как периода первичного наблюдения, так и периода приема БАД (LEX). Официальные соревнования были представлены вторым забегом на длинную дистанцию (12.11.2016, Айти, Япония, Организатор: Ассоциация легкой атлетики Айти) и 78-м чемпионатом по шоссейной эстафете Межуниверситетских спортивных союзов Токай-Экиден (2016. 12.4, Айти, Япония, Организатор: Межуниверситетский спортивный союз Токай), которые проводились соответственно в период первичного наблюдения и в период приема LEX. Основные результаты получены в ходе измерения состава микробиоты кала и метаболитов в моче. На рис. 1А показано время проведения забегов и отбора проб в течение периода исследования. Состав микробиоты кала исследовали 4 раза: перед забегом в период первичного наблюдения без приема БАД (LEX) (PRE_b), в конце (после забега) периода первичного наблюдения (PRE_a), перед забегом в период приема LEX (POST_b) и в конце периода приема LEX (после забега) (POST_a). Помимо этого, были измерены метаболиты в моче дважды на этапах PRE_a и POST_a для оценки эффективности приема LEX. В течение периода наблюдения участники вели дневник о своем физическом состоянии во время тренировок, общем времени тренировок, пробеге, состоянии усталости и интенсивности упражнений для оценки специфики нагрузки. Была введена шкала интенсивности упражнений, содержащая 11 уровней – от 0 до 10 (0 – перерыв в тренировках, 1 – низкая, 10 – высокая), и такая же оценка была дана нагрузке на соревнованиях при участии в забегах.

Выделение бактериальной ДНК и секвенирование 16S рРНК

Участники самостоятельно собирали образцы кала в полиэтиленовые контейнеры для сбора образцов. Затем их немедленно помещали в морозильную камеру, транспортировали в лабораторию в замороженном виде и хранили при температуре -80 °С для дальнейшего ана-

лиза. Общая геномная ДНК из образцов кала была выделена с использованием коммерческого набора для экстракции ДНК (ISOFEAL for Beads Beating, NIPPON GENE CO., LTD., Токио, Япония) в соответствии с инструкциями производителя, экстракты хранили при температуре -30 °С. Область V3–V4 бактериального гена 16S рРНК амплифицировали методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с использованием универсальных праймеров (прямой: 5'-ACACTCTTTCCCTACACGACGCTCTTCCGATCTNNNNCCTACGGGNGGCWGCAG-3'; обратный: 5'-GTGACTGGAGTTCAGACGTGTGCTCTTCCGATCTNNNNNGACTACHVGGGTATCTAATCC-3'). ПЦР проводили в объеме 20 мкл с полимеразой ExTaq HS (TaKaRa BIO INC., Сига, Япония), с использованием 0,5 мкМ прямых и обратных праймеров и 1 нг матричной ДНК. Термоциклирование состояло из начальной денатурации при 94 °С в течение 2 мин, за которой следовали 20 циклов (состоящих из денатурации при 94 °С в течение 30 с, отжига при 55 °С в течение 30 с, элонгации при 72 °С в течение 30 с) и финальной элонгации при 72 °С в течение 5 мин. Образцы были проиндексированы во второй ПЦР с использованием праймеров, содержащих индексную последовательность, и секвенированы на секвенаторе Illumina MiSeq с использованием набора реагентов MiSeq v3 (Illumina, Калифорния, США) с получением парноконцевых прочтений длиной 300 пар оснований. Высокопроизводительное секвенирование было выполнено в компании Bioengineering Lab. Co., Ltd. (Канагава, Япония). Последовательности были проверены на наличие химер с использованием алгоритма uchime (USEARCH V8.1.1861), и предполагаемые химеры были удалены из набора данных. Данные, полученные в ходе секвенирования, были обработаны с использованием программы Quantitative Insights into Microbial Ecology (QIIME V1.9.1). Операционные таксономические единицы были определены на основании кластеризации по признаку 97% сходства с использованием QIIME с параметрами по умолчанию. Для определения таксономии бактерий была использована база данных Greengenes V13_8. Также было оценено β -разнообразие путем анализа прочтений на основе взвешенных и невзвешенных дистанционных матриц UniFrac; впоследствии для образцов был выполнен анализ главных координат (PCoA).

Анализ метаболитов мочи

Среднюю порцию мочи при первом утреннем мочеиспускании собирали в стерильный контейнер с закрывающейся крышкой. Образцы мочи немедленно помещали в морозильную камеру на срок не менее 3 ч во избежание роста бактерий и транспортировали после замораживания. Образцы мочи были проанализированы в Great Plains Laboratory, Inc. (Ленекса, Канзас, США). Метаболиты мочи определяли количественно по их триметилсилиловым или сложным эфирам с использованием газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием, как описано в предыдущем исследовании [17]. Из-за ограниченности имеющихся данных в результате спектрального

анализа были зарегистрированы концентрации только 74 метаболитов. Все концентрации метаболитов были скорректированы по концентрации креатинина (Cr) в моче, чтобы минимизировать вариабельность концентрации мочи.

Статистический анализ

В ряде случаев происходили потери данных или неучастия в забеге, поэтому при каждом анализе использовалось максимальное количество полученных данных (не менее 8 участников). Количество образцов, использованных в каждом анализе, показано на рис. 1Б. Различия в бактериальных таксонах, характеризующих группы, оценивали методом линейного дискриминантного анализа (LDA) размера эффекта (LEfSE) с использованием сервиса на веб-сайте <https://huttenhower.sph.harvard.edu/galaxy/root> [18] и настроек по умолчанию. Перед анализом была проведена диагностическая проверка (критерий нормальности Шапиро–Уилка). Когда была достигнута нормальность и равная дисперсия между группами образцов, был проведен повторный дисперсионный анализ ANOVA с последующей поправкой Бонферрони или применением парного *t*-критерия для выявления значимых различий. Для данных с распределением, отличающимся от нормального, применяли критерий Фридмана с использованием метода множественных сравнений Шеффе. Для α -разнообразия микробиоты кала различия в дисперсии определяли с помощью *F*-критерия Фишера. Для анализа взаимосвязей между микробным составом и метаболитами в моче использовали коэффициенты корреляции Пирсона. Множественные сравнения метаболитов в моче и взаимосвязей микробного состава и метаболитов в моче были скорректированы с использованием метода средней доли ложных отклонений (FDR) [19]. Для определения разницы в уровне воспринимаемой физической нагрузки между обоими периодами применяли *U*-критерий Вилкоксона для связанных выборок. Различия считали значимыми при $p < 0,05$. Результаты определения бактериальных таксонов были представлены в виде диаграмм размаха, показывающих медиану и межквартильный (средний) диапазон (ячейки, содержащие 50% всех значений). Для метаболитов в моче было указано среднее значение и стандартное отклонение. Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения XLSTAT v19.4 (Addinsoft, Париж, Франция) и BellCurve для Excel v.3.21 (Social Survey Research Information Co., Ltd., Токио, Япония).

Результаты

Участники исследования

В общей сложности было отобрано 13 бегунов на длинные дистанции из японского колледжа (9 мужчин, 4 женщины) с 4-недельным периодом предварительного наблюдения, за которым последовал период 4-недельного приема LEX. Исходные характеристики

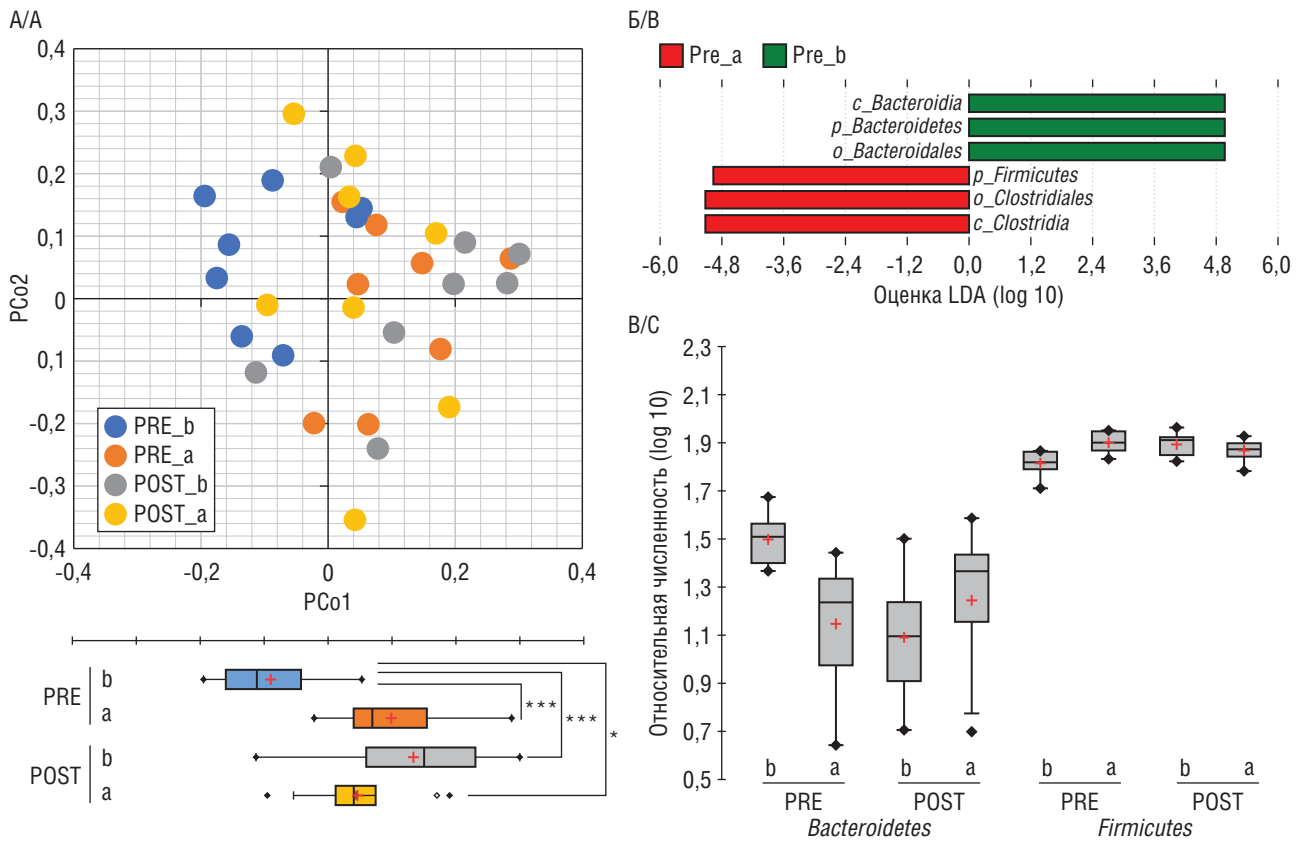


Рис. 2. Разница в составе микробиоты кала до и после забега во время периодов предварительного наблюдения и приема LEX: А – график анализа главных координат (PCoA) (взвешенный анализ UniFrac); Б – график линейного дискриминантного анализа (LDA) величины эффекта (LEfSe) в микробиоте кала в 4 группах (PRE_b, PRE_a, POST_b и POST_a). Указаны оценка LDA (log10) >2 и $p < 0,05$; В – гистограмма относительного распределения филумов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*. PRE: период первичного наблюдения. POST: период приема LEX; b – до забега; а – после забега. На всех диаграммах размаха центральные линии представляют медиану, а края прямоугольника представляют 1-й и 3-й квартили со средним значением (+ красного цвета). Статистическую значимость определяли с помощью повторного дисперсионного анализа ANOVA с поправкой Бонферрони для графика PCoA. * и *** указывают на статистически значимые различия при $p < 0,05$ и $p < 0,001$ соответственно

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.g002>

участников были следующими (средние значения \pm стандартное отклонение): рост, см: мужчины 173,6 \pm 5,1, женщины 158,7 \pm 4,9, доля жировой массы тела (ЖМТ), %: мужчины 9,9 \pm 2,0, женщины 22,9 \pm 3,7, ИМТ, кг/м²: мужчины 19,2 \pm 0,9, женщины 21,3 \pm 1,2. Все участники питались 3 раза в день и придерживались сбалансированного рациона, включающего мясо, рыбу и овощи, и не меняли его в течение периода исследования. Кроме того, 8 (61,5%) из 13 участников употребляли йогурт в течение периода исследования, как и обычно. В течение каждого периода проводилось по 1 официальному забегу. На рис. 1Б показана блок-схема обследования участников. 9 (5 мужчин и 4 женщины) из 13 участников приняли участие в 2 забегах. 2 образца мочи у женщин не были собраны до начала приема LEX из-за физиологических условий, не подходящих для анализа мочи. Из 52 собранных образцов ДНК кала 3 образца от участников-мужчин не соответствовали требованиям, и результатов секвенирования получено не было. В результате для тех, кто участвовал в 2 забегах, были проведены анализы микробиоты кала (образцы

от 5 мужчин и 3 женщин) и метаболитов в моче (образцы от 6 мужчин и 2 женщин). Для анализа взаимосвязей между составом микробиоты кала и метаболитами в моче были включены данные 9 участников, независимо от участия в 2 забегах.

На рис. S1 показаны данные самооценки об общем времени тренировок и пробеге для каждого 4-недельного периода исследования, а также показатель воспринимаемой нагрузки (RPE) для каждого из 2 забегов. По данным спортсменов, как интенсивность тренировок, так и общее время тренировок были выше (примерно на 25 и 17% соответственно) в период предварительного наблюдения до приема LEX, чем в период ее приема.

Общая дистанция первого забега в период до приема LEX составляла 5000 м для мужчин и 3000 м для женщин, а общая дистанция второго забега в период приема LEX составляла от 5,4 до 12,3 км для мужчин и от 3,7 до 8,1 км для женщин. Таким образом, RPE, о котором сообщили спортсмены, был значительно ($p = 0,048$ для анализа микробиоты кала, $p = 0,038$ для анализа метаболитов в моче) выше во втором забеге (в период приема LEX).



Рис. 3. Диаграмма рассеяния маркеров в моче в пространстве первых двух главных компонент (PCA)

Левый график: всего 73 соединения; центральный график: бактериальный маркер – 18 соединений; правый график: метаболический маркер: 46 соединений. PRE_a: до приема LEX (синий замкнутый круг), POST_a: после приема LEX (красный замкнутый круг). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.g003>

Изменения в составе микробиоты кишечника в течение периода исследования

В общей сложности было получено 1 115 654 (1,1 млн) считываний 16S rPHK из образцов кала, предоставленных 8 бегунами, со средним значением считываний $39\ 095 \pm 7899$ (SD), $30\ 933 \pm 11\ 006$, $36\ 016 \pm 12\ 926$ и $33\ 414 \pm 11\ 309$ для PRE_b (период первоначального наблюдения, перед забегом), PRE_a (период первоначального наблюдения, после забега), POST_b (период приема LEX, перед забегом) и POST_a (период приема LEX, после забега) соответственно. Прочтения, соответствующие 12 филумам, 61 семейству и 90 родам, были определены у 8 бегунов. Анализ PCoA, основанный на взвешенных расстояниях UniFrac для последовательностей 16S rPHK, выявил четкую дифференциацию микробных популяций до и после однократного забега (рис. 2A). Однако в течение периода приема LEX изменения, наблюдаемые в микробных популяциях вследствие участия в забегах, были небольшими, и в значительной степени состояние POST_a имело тенденцию возвращаться в состояние PRE_b.

Для выявления значимого изменения численности бактериальных таксонов в зависимости от участия в забеге и приема LEX был проведен анализ LEfSe. Оценка LDA показала более высокие ассоциации филума *Bacteroidetes* (включая класс *Bacteroidia*) и филума *Firmicutes* (включая класс *Clostridia*) с обследованием до и после забега в течение периода первоначального наблюдения (рис. 2B). Относительная численность филума *Bacteroidetes* уменьшилась, а филума *Firmicutes* значительно увеличилась после забега (рис. 2B). Соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (F/B) было значительно ($p=0,038$) выше после забега. Такие тенденции сохранялись даже через 14 дней приема LEX (POST_b) (рис. S2). В конце периода приема LEX (POST_a), несмотря на увеличение RPE (требовались повышенные усилия), о котором сообщили спортсмены, участвующие в забеге в данный период, в ходе анализа

LEfSe не было обнаружено значительных различий между PRE_b и POST_a. Кроме того, соотношение F/B в момент POST_a также имело тенденцию соответствовать показателям, полученным в период предварительного наблюдения до приема LEX (PRE-b).

Дальнейший анализ α -разнообразия микроорганизмов на уровне филумов в образцах кала, не выявил существенных различий в индексе Chao1 и индексе Шеннона. Однако дисперсия индекса Шеннона до и после забега в течение периода предварительного наблюдения значительно различалась (F -критерий: $p=0,001$) (рис. S3). Таким образом, индекс Chao1 отражает предполагаемое богатство структуры сообщества, в то время как индекс Шеннона представляет как богатство, так и равномерность разнообразия видов, указывая на то, что равномерность структуры микробного сообщества, вероятно, будет колебаться до и после забега.

Изменения в метаболитах мочи вследствие приема биологически активной добавки

В моче были проанализированы 73 метаболита на предмет изменений как микробиоты ЖКТ, так и метаболизма, вызванных приемом LEX. Данные соединения включали метаболиты дрожжей и микроскопических грибов (грибков), бактериальные, цикла трикарбоновых кислот в митохондриях, нейромедиаторов и другие метаболиты. Комплексы указанных метаболитов в моче из отдельных образцов мочи были подвергнуты анализу по методу главных компонент (PCA), как показано на рис. 3. Примечательно, что были выявлены значительные различия в уровне метаболитов до и после приема LEX у участников, которые смогли собрать образцы мочи и участвовали в обоих забегах. Различия были также очевидны в случаях 18 бактериальных маркеров и 46 метаболических маркеров. Кроме того, было отмечено, что оцененное по PCA рассеяние бактериальных маркеров агрегировалось до определенной степени после приема LEX по сравнению с метаболическим маркером.

Таблица 1. Изменение содержания метаболитов в моче до и после приема LEX; показаны только те результаты, которые имеют значимые различия<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.t001>

Категория маркера	Компонент	Среднее значение (стандартное отклонение)		Значение <i>p</i> после корректировки FDR
		ммоль/моль креатинина		
		PRE	POST	
Дрожжи и микроскопические грибы	β-Кетоглутаровая кислота	0,06 (0,05)	0,00 (0,01)	0,029
	Винная кислота	0,32 (0,18)	0,07 (0,10)	0,049
	Арабиноза	48,25 (17,17)	17,00 (5,21)	0,016
	Трикарбаллиловая кислота	0,11 (0,08)	0,02 (0,05)	0,024
Бактерии	Миндальная кислота	0,33 (0,12)	0,23 (0,18)	0,037
	4-гидроксигиппуровая кислота	6,79 (3,31)	1,94 (1,15)	0,044
<i>Clostridia</i>	p-Крезол	8,75 (7,37)	2,76 (3,22)	0,027
Цикл трикарбоновых кислот	α-Кетоглутаровая кислота	9,30 (5,03)	5,68 (4,81)	0,005
	Аконитовая кислота	9,78 (1,35)	3,15 (2,10)	0,005
Митохондриальная аминокислота	3-метилглутаровая кислота	0,59 (0,31)	0,21 (0,15)	0,023
	3-гидроксиглутаровая кислота	7,59 (4,65)	2,09 (1,62)	0,029
	3-метилглутаконовая кислота	1,15(0,38)	0,73 (0,42)	0,011
Нейромедиаторы	Гомованилиновая кислота	1,95 (0,43)	0,81 (0,28)	0,006
	Ванилилминдальная кислота	1,41 (0,17)	0,75 (0,36)	0,006
	Хинолиновая кислота	1,58 (0,33)	0,58 (0,28)	<0,001
	Кинуреновая кислота	1,18 (0,25)	0,39 (0,25)	<0,001
Пиримидин	Тимин	0,18 (0,05)	0,09 (0,07)	0,049
Окисление кетонов и жирных кислот	Метилантарная кислота	1,13 (0,28)	0,50 (0,23)	0,004
Витамины	Пантотеновая кислота	1,51 (0,53)	0,49 (0,32)	0,012
	3-гидрокси-3-метилглутаровая кислота	11,13 (2,54)	4,91 (2,30)	0,011
	Метиллимонная кислота	0,57 (0,18)	0,21 (0,10)	0,011
Детоксикация	Пироглутаминовая кислота	21,25 (3,01)	13,14 (4,07)	0,011
	Оротовая кислота	0,31 (0,16)	0,14 (0,12)	0,024
	2-гидроксигиппуровая кислота	0,78 (0,68)	0,21 (0,31)	0,044
Аминокислоты	Фенилпировиноградная кислота	0,85 (0,25)	0,50 (0,43)	0,037
	4-гидроксифенилмолочная кислота	0,22 (0,08)	0,06 (0,03)	0,011
Минеральные вещества	Ортофосфорная кислота	3,58 (0,84) *1	2,67 (1,01)*1	0,039

*1 – моль/моль Cr.

В табл. 1 приведены данные о метаболитах в моче, значимо различающиеся до и после приема LEX в течение 4 нед. Для 27 из 73 соединений наблюдали значительные изменения до и после приема LEX. Например, арабиноза является одним из маркеров дрожжевых микроорганизмов, уровень арабинозы в моче до приема LEX составлял 48,25±17,17 (SD) ммоль/моль Cr, что было выше референсного диапазона [мужчины (≥13 лет): ≤20 ммоль/моль Cr, женщины (≥13 лет): ≤29 ммоль/моль Cr]. Однако средняя концентрация арабинозы в моче после приема LEX значимо снизилась ($p=0,016$) до 17,00±5,21 ммоль/моль Cr, достигнув референсного диапазона. Уровни других маркеров дрожжей и микроскопических грибов (грибков), таких как β-кетоглутаровая кислота, винная кислота и трикарбаллиловая (пропан-1,2,3-трикарбоновая) кислота, также статистически значимо снизились после приема LEX. Кроме того, содержание 3-метилглутаровой и 3-гидроксиглутаровой кислот – 2 маркеров метаболизма аминокислот в митохондриях – также было повышенным до приема LEX по сравнению с установленными рефе-

ренсными уровнями [3-метилглутаровая кислота: мужчины (≥13 лет): 0,02–0,38 ммоль/моль Cr, женщины (≥13 лет): ≤0,76 ммоль/моль Cr, 3-гидроксиглутаровая кислота: мужчины (≥13 лет): ≤4,6 ммоль/моль Cr, женщины (≥13 лет): ≤6,2 ммоль/моль Cr], но после приема LEX наблюдалось значимое снижение (3-метилглутаровая кислота: $p=0,023$, 3-гидроксиглутаровая кислота: $p=0,029$). Помимо этого, после приема LEX наблюдалось значимое снижение концентрации метаболитов цикла трикарбоновых кислот (α-кетоглутаровая кислота: $p=0,005$, аконитовая кислота: $p=0,005$) и метаболитов нейромедиаторов (гомованилиновая кислота: $p=0,006$, ванилилминдальная кислота: $p=0,006$, хинолиновая кислота: $p=0,0003$, кинуреновая кислота: $p=0,0004$).

Связь между микробиотой кишечника и метаболитами в моче

Впоследствии была исследована взаимосвязь между показателями фекальной микробиоты и концентрацией метаболитов в моче. Результаты показали наличие нескольких умеренных корреляций между относитель-

ной численностью микроорганизмов и концентрацией метаболитов. На рис. 4 суммированы эти корреляции. Данные о трикарбаллиловой и карбоновой² кислотах, являющихся маркерами дрожжей и микроскопических грибов, показаны в виде точечных диаграмм (рис. 5), они свидетельствуют о наличии положительной корреляции филума *Firmicutes* с трикарбаллиловой ($r=0,662$, $p=0,003$) и карбоновой кислотами ($r=0,689$, $p=0,002$).

На уровне семейств наблюдались умеренные корреляции с несколькими метаболитами для *Porphyromonadaceae* (рис. 4 и S4). Они отрицательно коррелировали с 3-метилглутаконовой кислотой ($r=-0,609$, метаболит митохондриальной аминокислоты), кинуреновой кислотой ($r=-0,529$, метаболит триптофана) и метаболитами пиримидина (урацил: $r=-0,680$, тимин: $r=-0,625$). Также была выявлена корреляция вида *Parabacteroides distasonis* (филум *Bacteroidetes*, семейство *Porphyromonadaceae*) с несколькими метаболитами (см. рис. 4 и S4). Умеренные корреляции обнаруживались с 3-метилглутаконовой кислотой ($r=0,630$), метаболитами нейромедиаторов (ванилилминдальная кислота: $r=-0,602$, хинолиновая кислота: $r=-0,570$ и кинуреновая кислота: $r=-0,630$) и метаболитами пиримидина (тимин: $r=-0,554$).

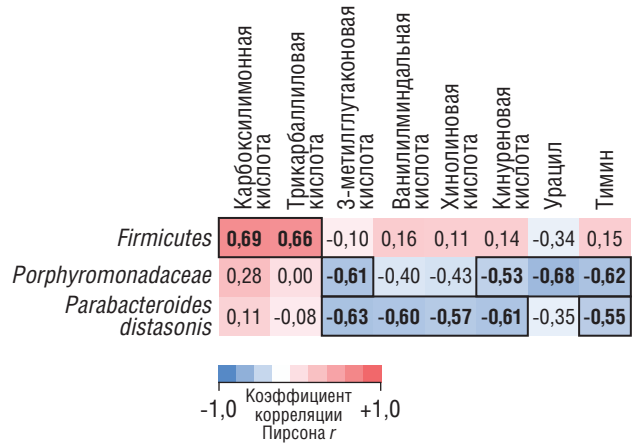


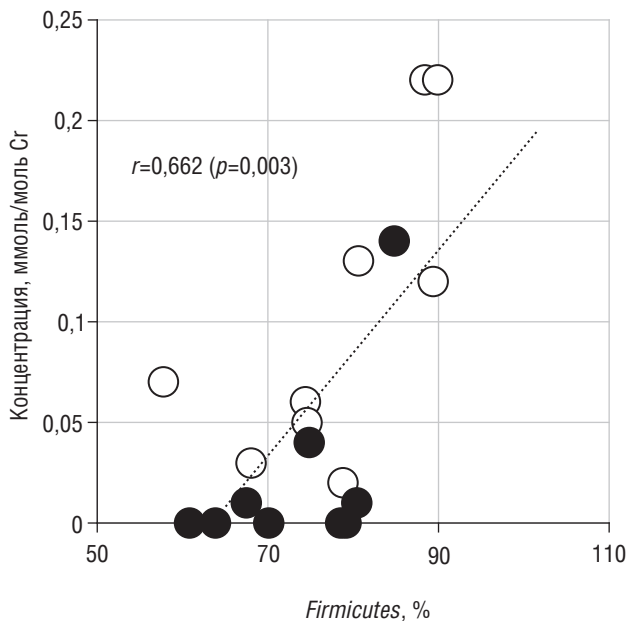
Рис. 4. Тепловая карта корреляций (коэффициент корреляции Пирсона) между микробиотой кала и метаболитами в моче

Цветовая полоса (внизу легенды) представляет корреляцию между каждым элементом. Более темный цвет указывает на то, что коэффициент корреляции постепенно увеличивается. Например, красный цвет показывает положительную корреляцию, в то время как синий – отрицательную. Цифры обозначают коэффициенты корреляции Пирсона (r), а полужирный шрифт означает $p < 0,05$.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.g004>

A/A

Трикарбаллиловая кислота



Б/В

Карбоксилимонная кислота

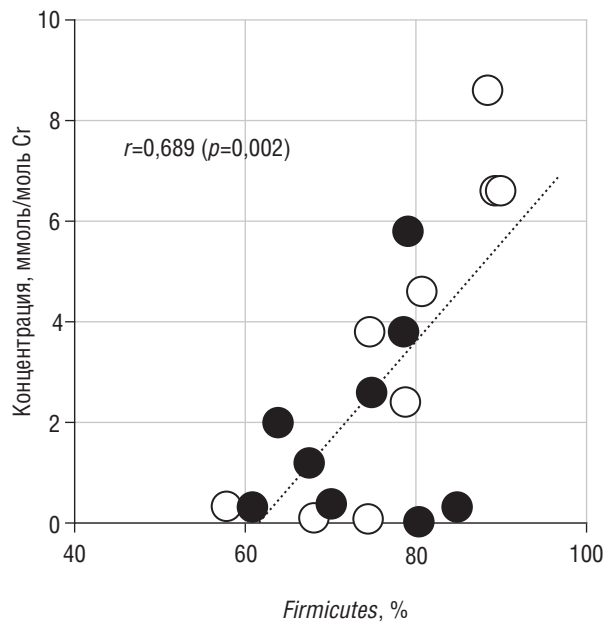


Рис. 5. Корреляции между метаболитами в моче и бактериальным составом на уровне филума. Филум *Firmicutes* в сравнении с трикарбаллиловой кислотой (А) и карбоксилимонной кислотой (Б). Полые и закрашенные круги представляют значения в период предварительного наблюдения (PRE) и в период приема LEX (POST) соответственно. Коэффициенты корреляции Пирсона (r) указаны для каждого графика со значением p . Анализ проводили с использованием данных по 18 пунктам из 2 образцов, предоставленных 9 участниками

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.g005>

² В тексте исходной статьи допущена опечатка – имелась в виду карбоксилимонная кислота (2-гидроксипропан-1,1,2,3-тетракарбоновая кислота). – Прим. ред.

Чтобы выявить значимые изменения численности бактериальных таксонов в ответ на прием LEX, был проведен анализ LEfSe для 11 участников, независимо от того, участвовали они в обоих забегах или нет. Результаты оценки LDA показали значительные различия в бактериальном составе до и после приема LEX (рис. S5). Доля *Odoribacter* (филум *Bacteroidetes*, семейство *Odoribacteraceae*), *Turicibacter* (филум *Firmicutes*, семейство *Turicibacteraceae*) и *P. distasonis* увеличилась, а *Oribacterium* (филум *Firmicutes*, семейство *Lachnospiraceae*) уменьшилась после приема LEX. *P. distasonis* являлся единственным биомаркером, обнаруженным на уровне вида, который имел самую высокую относительную численность среди данных биомаркеров.

Обсуждение

Настоящее пилотное исследование позволяет нам сделать 2 ценных вывода о соревнованиях и приеме БАД спортсменами, выступающими в видах спорта, тренирующих выносливость. Насколько нам известно, это первое исследование, объединяющее анализ изменений микробиоты кишечника и метаболитов в моче спортсменов, развивающих показатели выносливости, при приеме LEX и без него.

Настоящее исследование показало, что у спортсменов, участвовавших в соревнованиях, наблюдались изменения в составе микробиоты кишечника. Также было высказано предположение, что прием LEX подавляет чрезмерный рост дрожжей и микроскопических грибов и улучшает метаболизм, включая цикл трикарбоновых кислот в митохондриях.

Данное исследование имеет несколько ограничений. Во-первых, мы признаем ограничения данного исследования, поскольку в нем отсутствовала контрольная группа, а также возможно, что наблюдаемая эффективность приема LEX объяснялась эффектом плацебо. Помимо этого, ввиду используемого дизайна исследования не удалось определить, произошли ли изменения в микробиоте вследствие приема LEX или тренировок. Следует также отметить, что расписание было скорректировано таким образом, чтобы спортсмены могли участвовать в 2 забегах в течение периода исследования. Тем не менее было сложно согласовать интенсивность соревнований с периодом наблюдения. Во-вторых, недостаточно физиологических данных о физических нагрузках и клинических данных о состоянии ЖКТ. В-третьих, в настоящем исследовании не был проведен углубленный анализ рациона питания участников по многим причинам. Питание и физическая нагрузка являются двумя факторами, которые существенно влияют на микробиоту кишечника [4, 5]. Поэтому необходимо провести рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с учетом влияния физической нагрузки на физиологические данные участников и их рациона, чтобы проанализировать, насколько питание,

включая прием БАД, и физические нагрузки влияют на таксономический состав микробиоты кишечника у спортсменов.

В настоящем исследовании в течение периода предварительного наблюдения (без приема БАД) были отмечены колебания состава микробиоты кишечника на уровне филумов, с уменьшением количества *Bacteroidetes* и увеличением количества *Firmicutes* до и после забега. Важно отметить, что образцы были взяты за день до и через 6 дней после забега, но тенденция сохранялась как минимум 14 дней. Несколько исследований на экспериментальных животных и клинических исследований выявили корреляцию между специфическими изменениями в структуре микробного сообщества кишечника и физической нагрузкой, хотя в них изучали последствия длительных физических нагрузок. В большинстве опубликованных исследований на моделях с мышами изучали комбинированное воздействие физической нагрузки, диетических вмешательств и заболеваний. В исследовании Choi и соавт. (2013) показано, что при использовании бегового колеса у мышей наблюдалось увеличение численности филума *Firmicutes* и уменьшение численности филумов *Tenericutes* и *Bacteroidetes*, что ослабляло изменения в микробиоте кишечника, вызванные пероральным введением полихлорированных бифенилов [20]. Аналогичным образом как у мышей с сахарным диабетом 2 типа, так и у мышей контрольной группы физическая нагрузка приводила к большему обилию видов *Firmicutes* и меньшему количеству родов *Bacteroides/Prevotella*, чем у мышей, ведущих малоподвижный образ жизни [21]. Напротив, Evans и соавт. (2014) описали увеличение филума *Bacteroidetes* и уменьшение филума *Firmicutes* пропорционально расстоянию, которое пробежали мыши, находящиеся на рационе с высоким содержанием жиров [22]. В краткосрочном клиническом исследовании Zhao и соавт. (2018) выявили, что полумарафонский забег вызвал увеличение разнообразия семейств *Coriobacteriaceae* и *Succinivibrionaceae*, которые принадлежат к филумам *Actinobacteria* и *Proteobacteria* соответственно [23]. Поэтому считается, что физическая нагрузка влияет на состав микробиоты кишечника, который может колебаться из-за участия в однократном соревновании. Разница в дисперсии индекса Шеннона до и после забега позволяет предположить, что бактериальный состав относительно нестабилен после забега. Участники настоящего исследования осуществляли ежедневные тренировки, и изменения в микробиоте кишечника на уровне филумов могут быть связаны с жесткими физическими требованиями официального забега и психологическими эффектами соревнований. Интересно, что такое изменение сохраняется в течение относительно длительного периода. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять, как микробиом связан с физической подготовкой спортсменов.

Бегуны на длинные дистанции нуждаются в постоянной энергии в течение регулярных продолжительных

и длительных тренировок. Метаболические потребности скелетных мышц, печени, почек и жировой ткани увеличиваются в течение дня или нескольких дней после бега. Исследования взаимосвязей между составом микробиоты и потреблением пищи выявили множество корреляций. Потребление жира и энергии являлось компонентом, имеющим наибольшие корреляции с бактериальными таксонами [23]. Изменения в бактериальном составе могут быть вызваны регулированием энергетического и гормонального баланса или реакцией на изменения в рационе. Тем не менее спортсмены получают высокую нагрузку во время тренировок ежедневно. Учитывая это, психологическое воздействие соревнования также может быть связано с изменениями бактериального состава в результате однократного участия в соревновании. Кроме того, такие изменения могут оказать существенное влияние на поддержание состояния спортсмена после соревнований. Поэтому необходимо проводить исследование, точно оценивая рацион питания и психическое состояние до и после соревнований.

Изменения состава микроорганизмов до и после забега в период приема LEX были меньшими, чем в период предварительного наблюдения, поскольку бактериальный состав в последний день приема LEX (POST_a) был аналогичен исходному состоянию (PRE_b). Однако прямое сравнение 2 периодов исследования является проблематичным, поскольку отбор образцов после забега происходил в течение более длительного времени (6 дней) в период приема LEX. Более того, возможно, что между периодом предварительного наблюдения (до приема БАД) и периодом приема LEX прошло недостаточно времени, чтобы микробиом вернулся к исходному уровню, что потенциально могло исказить наблюдаемые результаты. Необходимо также учитывать, что интенсивность физических упражнений могла незначительно различаться в зависимости от периода наблюдения, что потенциально могло повлиять на микробиоту. Однако, поскольку изменения микробиоты в период POST_b не сохраняются (т.е. возвращаются к исходному микробному составу перед забегом), можно ожидать, что прием LEX способен подавлять изменения в кишечной микробиоте, возникающие в результате участия в официальных соревнованиях.

В настоящем исследовании также были изучены изменения метаболитов в моче до и после приема LEX. К сожалению, необходимо воздерживаться от употребления спортивных напитков и фруктов, которые влияют на метаболиты в моче, за день до сбора мочи и с учетом поддержания состояния перед забегом. Анализ метаболитов в моче за день до соревнований не мог быть проведен одновременно со сбором образцов кала. Перед приемом LEX концентрация арабинозы (в среднем 48,25 ммоль/моль Cr) была значительно выше референсного диапазона. Арабиноза является маркером видов *Candida* (дрожжи), и повышение уровня арабинозы в моче коррелирует с чрезмерным

ростом дрожжей [24]. После приема LEX уровень арабинозы в моче значительно снизился. Кроме того, также наблюдалось значительное снижение таких маркеров дрожжевых микроорганизмов и грибов, как концентрация β -кетоглутаровой, винной и трикарбаллиловой кислот [25–27]. В целом данные результаты свидетельствуют о том, что непрерывный прием LEX подавляет чрезмерный рост дрожжей и микроскопических грибов.

У людей микроскопические грибы и дрожжи колонизируют кишечник вскоре после рождения [28]. Фекальный кишечный микробиом человека отличается низким разнообразием бактериального состава, и в нем преобладают дрожжи, включая *Saccharomyces*, *Malassezia* и *Candida* [29]. Изучение взаимосвязи между рационом и ростом микроскопических грибов выявило, что *Candida* в изобилии встречается в ответ на недавнее потребление углеводов [30]. Присутствие грибов связано с обострением ряда заболеваний человека, включая воспалительные заболевания кишечника и рак толстой и прямой кишки [31–33]. Также сообщалось, что рост грибов в кишечнике вовлечен в воспалительный ответ и усиливает аллергическую реакцию [34]. Спортсмены, участвующие в видах спорта, требующих выносливости, регулярно тренируются в беге на длинные дистанции (для участников настоящего исследования средняя месячная дистанция бега составляла около 260 км), и такая чрезмерная физическая нагрузка может снизить устойчивость микробиоты кишечника, что приводит к росту дрожжей и микроскопических грибов. Чрезмерный рост грибов в кишечнике способствует системному воспалению и усилению усталости, что влияет на поддержание физического состояния спортсмена. Прием LEX может подавлять чрезмерный рост микроскопических грибов и может быть эффективным для ежедневной подготовки.

Из 9 маркеров, связанных с ростом бактерий, 3 показали значимое снижение после приема LEX. Ими являются метаболиты тирозина и фенилаланина. Данные результаты предполагают, что избыточный рост специфических бактерий, в том числе клостридий, и микробный дисбиоз подавляются. Кроме того, изменения в метаболитах в моче, отражающие уровни нейромедиаторов, наблюдались в отношении метаболизма фенилаланина, тирозина или триптофана. Недавно мы сообщили о том, что прием LEX снижает уровень индоксилсульфата в моче, метаболита триптофана, образующегося в результате метаболизма микробиоты кишечника [12]. Предполагается, что изменения указанных метаболитов также, возможно, опосредованы микробиотой кишечника.

Еще одним заметным изменением метаболитов в моче до и после приема LEX являются маркеры митохондриальных метаболитов, включая метаболиты цикла трикарбонных кислот. Уровень 9 маркеров до приема LEX находился в пределах установленного диапазона, но концентрация 5 соединений значительно снизилась после приема LEX. Мы предполагаем, что непрерывный прием LEX улучшает митохондриальный метаболизм, что при-

водит к поддержанию накопления энергии и доступности субстрата для процессов ассимиляции, таких как липогенез. 3-метилглутаровая и 3-метилглутаконовая кислоты являются метаболитами лейцина – мощного стимулятора синтеза белка путем стимуляции мишени рапамицина в клетках млекопитающих (mTOR) [35]. Учитывая эти моменты, поддержание среды ЖКТ может способствовать устранению усталости и восстановлению мышц за счет модуляции воспаления при ежедневных тренировках.

Витамины группы В участвуют в процессе цикла трикарбоновых кислот в качестве кофакторов/ферментов, таких как ФАД (В₂) и НАД (В₃), в качестве компонентов ацетил-КоА (В₅) или в качестве коэнзима Q₁₀ (В₅) [36]. В отношении витаминов значимые изменения наблюдались в содержании пантотеновой кислоты (В₅), 3-гидрокси-3-метилглутаровой кислоты (предшественник кофермента Q₁₀) и метиллимонной кислоты (индикатор биотина). Хотя витамины группы В всасываются через тонкую кишку, они также могут поступать в результате биосинтеза микробиотой кишечника. В целом предполагается, что активация митохондриального метаболизма и цикла трикарбоновых кислот при приеме LEX может быть опосредована микробиотой кишечника.

Затем была проанализирована взаимосвязь между составом микробиоты кишечника и метаболитами в моче. Были обнаружены положительные корреляции между филумом *Firmicutes* и маркерами дрожжей и микроскопических грибов, включая трикарбаллиловую и карбоксиллимонную кислоты. Предполагается, что дисбаланс микробиома кишечника может вызвать чрезмерный рост дрожжей и грибов, что было продемонстрировано ранее. К примеру, применение антибиотиков у мышей приводит к значительному росту грибов [34, 37], что позволяет предположить, что сбалансированный состав микробиоты контролирует распространенность микроскопических грибов в кишечнике. В составе микробиоты кишечника человека филумы *Firmicutes* и *Bacteroidetes* являются двумя основными доминирующими [38]. Соотношение *Firmicutes* и *Bacteroidetes* было хорошо изучено в микробиоте кишечника человека и мыши. Многочисленные исследования показывают, что соотношение F/B коррелирует с ожирением и другими заболеваниями [39–42]. Также предполагается, что баланс филумов *Firmicutes* и *Bacteroidetes* влияет на рост микроскопических грибов у спортсменов.

Parabacteroides distasonis – единственный вид бактерий, который, как было обнаружено, коррелирует с метаболитами в моче на уровне вида. Бактерии рода *Parabacteroides*, включая *P. distasonis*, являются грамотрицательными анаэробными бактериями и определяются как 1 из 18 основных представителей микробиоты кишечника человека [43]; таким образом, считается, что указанный род участвует в важных физиологических функциях организма. Распространенность *P. distasonis* относительно ниже у пациентов с ожирением, неалкогольной жировой болезнью печени, воспалительными заболеваниями кишечника

и рассеянным склерозом [44–47]. Более того, было показано, что лечение живыми *P. distasonis* у мышей оказывает противовоспалительное действие, снижает увеличение массы тела, улучшает гомеостаз глюкозы, корректирует связанные с ожирением нарушения и индуцирует регуляторные Т-лимфоциты из наивных CD4⁺-Т-клеток [48, 49]. Было также высказано предположение, что данные эффекты регулируются *P. distasonis* посредством янтарной кислоты и вторичной выработки желчных кислот или подавления сигналов TLR4 и АКТ [49]. Данные результаты подтверждают, что *P. distasonis* кишечника является многообещающим симбиотом, который может модулировать метаболизм организма, потенциально облегчая метаболическую дисфункцию. В настоящем исследовании многие метаболиты в моче коррелировали с составом *P. distasonis*, предполагая связь с метаболизмом лейцина, фенилаланина, тирозина и триптофана. Являясь компонентом микробиоты кишечника, бактерия *P. distasonis* также может являться важным маркером физической подготовки спортсменов, поскольку она также связана с противовоспалительными реакциями.

Для справки: изменения в составе *P. distasonis* вследствие приема LEX значительно увеличиваются по сравнению с периодом до и после приема LEX, независимо от того, участвовали ли спортсмены в 2 забегах или нет. Хотя было предложено использовать *P. distasonis* в качестве пробиотика, важнее определить пищевые ингредиенты, которые будут регулировать эндогенную бактерию *P. distasonis*, чем использовать введение этих бактерий как таковых.

В заключение следует отметить, что настоящее исследование дает представление о влиянии соревнований и перорального приема LEX на здоровье спортсменов, участвующих в видах спорта, требующих выносливости, уделяя особое внимание составу их микробиома. Наши данные показывают, что однократный официальный забег на длинные дистанции может незамедлительно вызвать поразительные изменения состава микробиоты кишечника. Данные изменения также потенциально могут сохраняться в течение относительно длительного периода времени. Анализ метаболитов в моче показал, что у участников также может происходить чрезмерный рост дрожжей и микроскопических грибов в ЖКТ. Таким образом, прием LEX может оказать общее положительное влияние и в этом аспекте.

Полученные данные свидетельствуют о том, что прием LEX может, помимо этого, улучшить митохондриальный метаболизм и метаболизм аминокислот и способствовать эффективному поддержанию ежедневного метаболического гомеостаза у спортсменов. Кроме того, наблюдалась взаимосвязь между ростом микроскопических грибов и преобладанием филума *Firmicutes*, а бактерия *P. distasonis*, которая связана со многими метаболитами в моче, также может быть важным показателем состояния спортсмена. Тем не менее в дальнейших исследованиях необходимо прояснить влияние соревновательных мероприятий на микробиом кишечника спортсменов

спорта высших достижений и изучить варианты смягчения неблагоприятного воздействия на ЖКТ, например, как в случае приема LEX.

Вспомогательная информация

Онлайн-версия статьи содержит дополнительные материалы:

Рис. S1. Физические нагрузки в период первоначального наблюдения и в период приема LEX

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.s001>

Рис. S2. Изменения в соотношении *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в микробиоте кала

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.s002>

Рис. S3. Изменения α -разнообразия микробиоты кала на уровне филумов

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.s003>

Рис. S4. Графики корреляции бактериального состава кала и метаболитов в моче

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.s004>

Рис. S5. Различия в численности микробных таксонов до и после приема LEX

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262906.s005>

Благодарность

Авторы благодарны всем спортсменам, принявшим участие в исследовании. Кроме того, признательны компаниям California Nutrients, Inc. и Bioengineering Lab. Co., Ltd. за техническую помощь в проведении анализа мочи и высокопроизводительного секвенирования соответственно. Документ на английском языке был проверен профессиональной службой (Enago) и редактором, который является носителем английского языка.

Литература/References

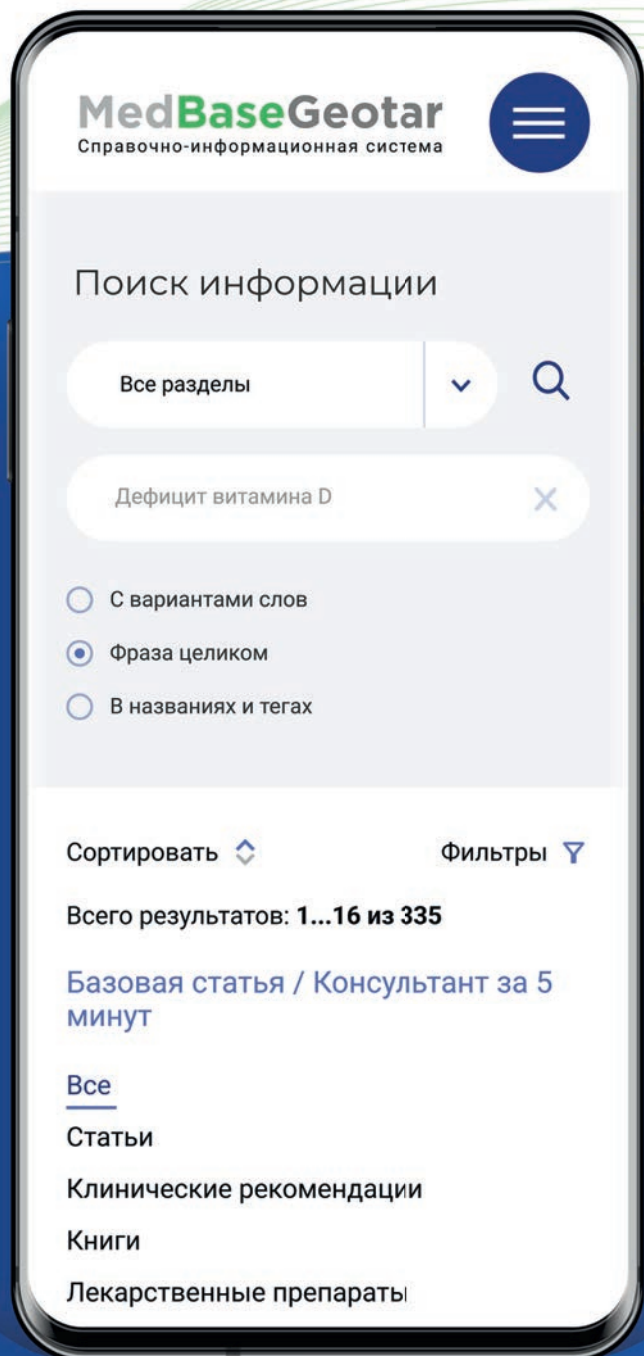
- Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ*. 2018; 361: k2179. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179> Epub 2018 Jun 15. PMID: 29899036; PubMed Central PMCID: PMC6000740.
- Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B., Belobrajdic D.P., Feng Q.J., Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients*. 2020; 12. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020381> Epub 2020 Feb 07. PMID: 32023943; PubMed Central PMCID: PMC7071260.
- Durack J., Lynch S.V. The gut microbiome: relationships with disease and opportunities for therapy. *J Exp Med*. 2019; 216: 20–40. DOI: <https://doi.org/10.1084/jem.20180448> Epub 2018 Oct 17. PMID: 30322864; PubMed Central PMCID: PMC6314516.
- Kolodziejczyk A.A., Zheng D., Elinav E. Diet-microbiota interactions and personalized nutrition. *Nat Rev Microbiol*. 2019; 17: 742–53. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-019-0256-8> Epub 2019 Sept 22. PMID: 31541197.
- Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut*. 2018; 67: 625–33. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627> Epub 2017 Apr 01. PMID: 28360096.
- Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut*. 2014; 63: 1913–20. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541> Epub 2014 Jul 16. PMID: 25021423.
- Estaki M., Pither J., Baumeister P., Little J.P., Gill S.K., Ghosh S., et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome*. 2016; 4: 42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7> Epub 2016 Aug 10. PMID: 27502158; PubMed Central PMCID: PMC4976518.
- Kulecka M., Fraczek B., Mikula M., Zeber-Lubecka N., Karczmariski J., Paziewska A., et al. The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endurance athletes from sedentary controls. *Gut Microbes*. 2020; 11 (5): 1374–84. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1758009> Epub 2020 May 14. PMID: 32401138; PubMed Central PMCID: PMC7524299.
- Mohr A.E., Jager R., Carpenter K.C., Kerksick C.M., Purpura M., Townsend J.R., et al. The athletic gut microbiota. *J Int Soc Sports Nutr*. 2020; 17: 24. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-020-00353-w> Epub 2020 May 14. PMID: 32398103; PubMed Central PMCID: PMC7218537.
- Rawson E.S., Miles M.P., Larson-Meyer D.E. Dietary supplements for health, adaptation, and recovery in athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018; 28: 188–99. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.2017-0340> Epub 2018 Jan 19. PMID: 29345167.
- Sivamaruthi B.S., Kesika P., Chaiyasut C. Effect of probiotics supplementations on health status of athletes. *Int J Environ Res Public Health*. 2019; 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16224469> Epub 2019 Nov 27. PMID: 31766303; PubMed Central PMCID: PMC6888046.
- Fukuchi M., Yasutake T., Matsumoto M., Mizuno R., Fujita K., Sasuga Y. Effect of lactic acid bacteria-fermented soy milk extract (LEX) on urinary 3-oxidoxy sulfate in Japanese healthy adult women: an open-label pilot study. *Nutr Diet Suppl*. 2020; 12: 301–309. DOI: <https://doi.org/10.2147/nds.S281180>
- Fukui M., Fujino T., Tsutsui K., Maruyama T., Yoshimura H., Shinohara T., et al. The tumor-preventing effect of a mixture of several lactic acid bacteria on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinogenesis in mice. *Oncol Rep*. 2001; 8: 1073–8. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.8.5.1073> Epub 2001 Aug 10. PMID: 11496319.
- Takahashi S., Kawamura T., Kanda Y., Taniguchi T., Nishizawa T., Iiai T., et al. Activation of CD1d-independent NK1.1+ T cells in the large intestine by Lactobacilli. *Immunol Lett*. 2006; 102: 74–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.07.003> Epub 2005 Aug 19. PMID: 16107279.
- Mach N., Fuster-Botella D. Endurance exercise and gut microbiota: a review. *J Sport Health Sci*. 2017; 6: 179–97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jshs.2016.05.001> Epub 2017 Jun 01. PMID: 30356594; PubMed Central PMCID: PMC6188999.
- Lamprecht M., Frauwallner A. Exercise, intestinal barrier dysfunction and probiotic supplementation. *Med Sport Sci*. 2012; 59: 47–56. DOI: <https://doi.org/10.1159/000342169> Epub 2012 Oct 19. PMID: 23075554.
- Shaw W., Kassen E., Chaves E. Increased urinary excretion of analogs of Krebs cycle metabolites and arabinose in two brothers with autistic features. *Clin Chem*. 1995; 41: 1094–104. Epub 1995 Aug 01. PMID: 7628083.
- Segata N., Izard J., Waldron L., Gevers D., Miropolsky L., Garrett W.S., et al. Metagenomic biomarker discovery and explanation. *Genome Biol*. 2011; 12 (6): R60. DOI: <https://doi.org/10.1186/gb2011-12-6-r60> Epub 2011 Jun 28. PMID: 21702898; PubMed Central PMCID: PMC3218848.
- Benjamini Y., Hochberg Y. Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J R Stat Soc Series B Stat Methodol*. 1995; 57: 289–300. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.2517-6161.1995.tb02031.x>
- Choi J.J., Eum S.Y., Rampersaud E., Daunert S., Abreu M.T., Toborek M. Exercise attenuates PCB-induced changes in the mouse gut microbiome. *Environ Health Perspect*. 2013; 121: 725–30. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1306534> Epub 2013 May 02. PMID: 23632211; PubMed Central PMCID: PMC3672930.
- Lambert J.E., Myslicki J.P., Bomhof M.R., Belke D.D., Shearer J., Reimer R.A. Exercise training modifies gut microbiota in normal and diabetic mice. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015; 40: 749–52. DOI: <https://doi.org/10.1139/apnm-2014-0452> Epub 2015 May 13. PMID: 25962839.
- Evans C.C., LePard K.J., Kwak J.W., Stancukas M.C., Laskowski S., Dougherty J., et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One*. 2014; 9: e92193. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092193> Epub 2014 Mar 29. PMID: 24670791; PubMed Central PMCID: PMC3966766.
- Zhao X., Zhang Z., Hu B., Huang W., Yuan C., Zou L. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol*. 2018; 9: 765. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00765> Epub 2018. May 08. PMID: 29731746; PubMed Central PMCID: PMC5920010.
- Shaw W., Baptist J., Geenens D. Immunodeficiency, gastrointestinal candidiasis, wheat and dairy sensitivity, abnormal urine arabinose, and

- autism: a case study. *N Am J Med Sci.* 2010; 3. DOI: <https://doi.org/10.7156/v3i1p001>
25. Chen Q., Qiao Y., Xu X.J., You X., Tao Y. Urine organic acids as potential biomarkers for autism-spectrum disorder in Chinese children. *Front Cell Neurosci.* 2019; 13: 150. DOI: <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00150> Epub 2019 May 23. PMID: 31114480; PubMed Central PMCID: PMC6502994.
 26. Kimura Y., Tani S., Hayashi A., Ohtani K., Fujioka S., Kawano T., et al. Nematicidal activity of 5-hydroxymethyl-2-furoic acid against plant-parasitic nematodes. *Z Naturforsch C J Biosci.* 2007; 62: 234–238. DOI: <https://doi.org/10.1515/znc-2007-3-413> Epub 2007 Jun 05. PMID: 17542490.
 27. Lord R.S., Bralley J.A. Clinical applications of urinary organic acids. Part 2. Dysbiosis markers. *Altern Med Rev.* 2008; 13: 292–306. Epub 2009 Jan 21. PMID: 19152477.
 28. Stewart C.J., Nelson A., Scribbins D., Marrs E.C., Lanyon C., Perry J.D., et al. Bacterial and fungal viability in the preterm gut: NEC and sepsis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98: F298–303. DOI: <https://doi.org/10.1136/archdischild-2012-302119> Epub 2013 Feb 22. PMID: 23426613.
 29. Nash A.K., Auchtung T.A., Wong M.C., Smith D.P., Gesell J.R., Ross M.C., et al. The gut mycobiome of the Human Microbiome Project healthy cohort. *Microbiome.* 2017; 5: 153. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0373-4> Epub 2017 Nov 28. PMID: 29178920; PubMed Central PMCID: PMC5702186.
 30. Hoffmann C., Dollive S., Grunberg S., Chen J., Li H., Wu G.D., et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. *PLoS One.* 2013; 8: e66019. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066019> Epub 2013 Jun 27. PMID: 23799070; PubMed Central PMCID: PMC3684604.
 31. Hoarau G., Mukherjee P.K., Gower-Rousseau C., Hager C., Chandra J., Retuerto M.A., et al. Bacteriome and mycobiome interactions underscore microbial dysbiosis in familial Crohn's disease. *mBio.* 2016; 7. DOI: <https://doi.org/10.1128/mBio.01250-16> Epub 2016 Sept 22. PMID: 27651359; PubMed Central PMCID: PMC5030358.
 32. Luan C., Xie L., Yang X., Miao H., Lv N., Zhang R., et al. Dysbiosis of fungal microbiota in the intestinal mucosa of patients with colorectal adenomas. *Sci Rep.* 2015; 5: 7980. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep07980> Epub 2015 Jan 24. PMID: 25613490; PubMed Central PMCID: PMC4648387.
 33. Sokol H., Leducq V., Aschard H., Pham H.P., Jegou S., Landman C., et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut.* 2017; 66: 1039–48. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2015-310746> Epub 2016 Feb 05. PMID: 26843508; PubMed Central PMCID: PMC5532459.
 34. Kim Y.G., Udayanga K.G., Totsuka N., Weinberg J.B., Nunez G., Shibuya A. Gut dysbiosis promotes M2 macrophage polarization and allergic airway inflammation via fungi-induced PGE(2). *Cell Host Microbe.* 2014; 15: 95–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2013.12.010> Epub 2014 Jan 21. PMID: 24439901; PubMed Central PMCID: PMC3957200.
 35. Drummond M.J., Rasmussen B.B. Leucine-enriched nutrients and the regulation of mammalian target of rapamycin signalling and human skeletal muscle protein synthesis. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2008; 11: 222–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282fa17fb> Epub 2008 Apr 12. PMID: 18403916; PubMed Central PMCID: PMC5096790.
 36. Kennedy D.O. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy – a review. *Nutrients.* 2016; 8: 68. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8020068> Epub 2016 Feb 02. PMID: 26828517; PubMed Central PMCID: PMC4772032.
 37. Dollive S., Chen Y.Y., Grunberg S., Bittinger K., Hoffmann C., Vandivier L., et al. Fungi of the murine gut: episodic variation and proliferation during antibiotic treatment. *PLoS One.* 2013; 8: e71806. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0071806> Epub 2013 Aug 27. PMID: 23977147; PubMed Central PMCID: PMC3747063.
 38. Qin J., Li R., Raes J., Arumugam M., Burgdorf K.S., Manichanh C., et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature.* 2010; 464: 59–65. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature08821> Epub 2010 Mar 06. PMID: 20203603; PubMed Central PMCID: PMC3779803.
 39. Ley R.E., Backhed F., Turnbaugh P., Lozupone C.A., Knight R.D., Gordon J.I. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2005; 102: 11 070–5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0504978102> Epub 2005 Jul 22. PMID: 16033867; PubMed Central PMCID: PMC1176910.
 40. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006; 444: 1022–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/4441022a> Epub 2006 Dec 22. PMID: 17183309.
 41. Mariat D., Firmesse O., Levenez F., Guimaraes V., Sokol H., Dore J., et al. The Firmicutes/Bacteroidetes ratio of the human microbiota changes with age. *BMC Microbiol.* 2009; 9: 123. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123> Epub 2009 Jun 11. PMID: 19508720; PubMed Central PMCID: PMC2702274.
 42. Stojanov S., Berlec A., Strukelj B. The influence of probiotics on the Firmicutes/Bacteroidetes ratio in the treatment of obesity and inflammatory bowel disease. *Microorganisms.* 2020; 8: 1751. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms8111715> Epub 2020 Nov 04. PMID: 33139627; PubMed Central PMCID: PMC7692443.
 43. Falony G., Joossens M., Vieira-Silva S., Wang J., Darzi Y., Faust K., et al. Population-level analysis of gut microbiome variation. *Science.* 2016; 352: 560–4. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aad3503> Epub 2016 Apr 30. PMID: 27126039.
 44. Cekanaviciute E., Yoo B.B., Runia T.F., Debelius J.W., Singh S., Nelson C.A., et al. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T cells and exacerbate symptoms in mouse models. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2017; 114: 10 713–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1711235114> Epub 2017 Sept 13. PMID: 28893978; PubMed Central PMCID: PMC5635915.
 45. Del Chierico F., Nobili V., Vernocchi P., Russo A., De Stefanis C., Gnani D., et al. Gut microbiota profiling of pediatric nonalcoholic fatty liver disease and obese patients unveiled by an integrated metabolomics-based approach. *Hepatology.* 2017; 65: 451–64. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.28572> Epub 2016 Mar 31. PMID: 27028797.
 46. Verdam F.J., Fuentes S., de Jonge C., Zoetendal E.G., Erbil R., Greve J.W., et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21: E607–15. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20466> Epub 2013 Mar 26. PMID: 23526699.
 47. Zitomersky N.L., Atkinson B.J., Franklin S.W., Mitchell P.D., Snapper S.B., Comstock L.E., et al. Characterization of adherent Bacteroidales from intestinal biopsies of children and young adults with inflammatory bowel disease. *PLoS One.* 2013; 8: e63686. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063686> Epub 2013 Jun 19. PMID: 23776434; PubMed Central PMCID: PMC3679120.
 48. Cuffaro B., Assouhoun A.L.W., Boutillier D., Sukenikova L., Desramaut J., Boudebouze S., et al. In vitro characterization of gut microbiota-derived commensal strains: selection of Parabacteroides distasonis strains alleviating TNBS-induced colitis in mice. *Cells.* 2020; 9: 2104. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells9092104> Epub 2020 Sept 20. PMID: 32947881; PubMed Central PMCID: PMC7565435.
 49. Wang K., Liao M., Zhou N., Bao L., Ma K., Zheng Z., et al. Parabacteroides distasonis alleviates obesity and metabolic dysfunctions via production of succinate and secondary bile acids. *Cell Rep.* 2019; 26: 222–35.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.12.028> Epub 2019 Jan 04. PMID: 30605678.

MedBaseGeotar

справочно-информационная система

Крупнейшая электронная база актуальных медицинских знаний



- **Современные медицинские книги по всем специальностям**
- **Актуальные клинические рекомендации**
- **Стандарты медицинской помощи**
- **Полный справочник лекарственных средств**



mbasegeotar.ru

Нужна информация
по лекарственному препарату?
Мы ее вам предоставим!



ЛС ГЭ О ТАР

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
СПРАВОЧНИК



Научные публикации



Действующие вещества



Торговые названия



МКБ-10 | АТХ | КФУ | Компании ▾

Непатентованные наименования от 'якорцев' до 'янтарная'

А Б В Г Д Ж З И Й К Л М Н О П Р С Т У Ф Х Ц Ч Ш Э Я 1 L R



Якорцев стелющихся травы экстракт

- Другие гиполлипидемические средства
- Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукции

МКБ-10 +

Входит в состав:

Трибестан® таблетки внутрь



Янтарная кислота

- Другие метаболиты

МКБ-10 +

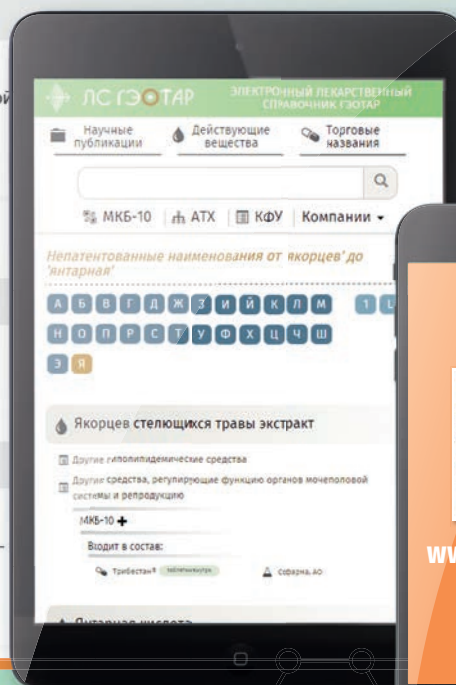


Янтарная кислота + Лимонная кислота

- Антигипоксанты и антиоксиданты
- Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсикомании

МКБ-10 +

Входит в состав:



Самый полный и достоверный
справочник в свободном доступе для врачей:

Официальные инструкции Минздрава РФ

Обновление информации в онлайн-режиме

Интеграция с образовательными модулями
и библиотеками врача, студента

Полные описания всех зарегистрированных
препаратов и действующих веществ

Бесплатный доступ для врачей и студентов

www.lsgeotar.ru