

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

---

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

---

VOPROSY PITANIYA  
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 85

№ 3, 2016

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

**Батурин Александр Константинович** (г. Москва)  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии питания и генодиагности-  
ки алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

**Бойцов Сергей Анатольевич** (г. Москва)  
доктор медицинских наук, профессор, директор ГНИЦ профилактической медицины Минздрава России

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

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

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

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

**Голухова Елена Зеликовна** (г. Москва)  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением неинвазивной  
аритмологии Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБНУ «Научный центр сердечно-  
сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАН

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

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

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

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

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

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

**Медведева Ирина Васильевна** (г. Тюмень)  
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, проректор ГБОУ ВПО «Тюменская  
государственная медицинская академия» Минздрава России

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

**Никитюк Дмитрий Борисович** (г. Москва)  
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивного питания, врио директора  
ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

**Онищенко Геннадий Григорьевич** (г. Москва)  
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, помощник Председателя Правительства РФ

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

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

**Савенкова Татьяна Валентиновна** (г. Москва)  
доктор технических наук, профессор, заместитель директора ГНУ «НИИ кондитерской промышленности»

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

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

## РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

## Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 3, 2016

Выходит 6 раз в год.  
Основан в 1932 г.

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

Все права защищены.

Никакая часть издания  
не может быть воспроизведена  
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание  
рекламных материалов  
несут рекламодатели.

### Адрес редакции

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

### Научный редактор

Вржесинская О.А.: (495) 698-53-47,  
red@ion.ru

### Подписные индексы

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

Сайт журнала: <http://vp.geotar.ru>

### Издатель

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

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

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Отдел подписки:  
Хабибулина Зульфия, [habibulina@geotar.ru](mailto:habibulina@geotar.ru)

Тираж 3000 экземпляров.  
Формат 60x90 1/8.  
Печать офсетная.  
Печ. л. 18.

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

© ООО Издательская группа  
«ГЭОТАР-Медиа», 2016

**Scientific and practical journal  
«Problems of Nutrition» N 3, 2016**

6 times a year.  
Founded in 1932.

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

All rights reserved.

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

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

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

**Address of the editorial office**

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

**Science editor**

Vrzhesinskaya O.A.: (495) 698-53-47,  
red@ion.ru

**Subscription index**

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

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

**Publisher**

GEOTAR-Media Publishing Group  
Sadovnicheskaya st.  
9/4, Moscow  
115035, Russia  
Phone: (495) 921-39-07  
[www.geotar.ru](http://www.geotar.ru)

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

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

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

Circulation of 3000 copies.  
Format 60x90 1/8.  
Offset printing. 18 sh.

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

© GEOTAR-Media Publishing Group,  
2016

**Viktor A. Tutelyan** (Moscow, Russia)  
Editor-in-Chief, Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific supervisor of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

**Roman A. Khanferyan** (Moscow, Russia)  
Deputy Editor-in-Chief, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Immunology of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

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

**Aleksander I. Archakov** (Moscow, Russia)  
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Institute of Biomedical Chemistry named after V.N. Orekhovich

**Alexander K. Baturin** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Nutrition Epidemiology and Gene Diagnostics of Alimentary-dependent Diseases of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

**Sergey A. Boytsov** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of National Research Center for Preventive Medicine

**Rudolf Valenta** (Vienna, Austria)  
Professor, Head of the Laboratory for Allergy Research of Division of Immunopathology at the Dept. of Pathophysiology and Allergy Research at the Center for Pathophysiology, Infectology and Immunology of Medical University of Vienna

**Cecilio Vidal** (Murcia, Spain)  
Professor, Head of the Department of Biochemistry of University of Murcia

**Minkail M.G. Gapparov** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of Russian Academy of Sciences, Chief Researcher of the Laboratory of Clinical Biochemistry, Immunology and Allergology of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

**Pavel G. Georgiev** (Moscow, Russia)  
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Biological Sciences, Professor, Director of Institute of Gene Biology of Russian Academy of Sciences

**Elena Z. Golukhova** (Moscow, Russia)  
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Non-Invasive Arrhythmology at the V.I. Burakovskiy Institute of Cardiac Surgery of Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery

**Anatolii I. Grigorjev** (Moscow, Russia)  
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-President of the Russian Academy of Sciences

**Friedhelm Diel** (Fulda, Germany)  
Professor, Director of Institute for Environment and Health

**Nina V. Zaytseva** (Perm', Russia)  
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies

**Vasily A. Isakov** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Gastroenterology and Hepatology of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

**Alla A. Kochetkova** (Moscow, Russia)  
Doctor of Technical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Biotechnology and Specialized Preventive Products of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

**Andrey B. Lisitsyn** (Moscow, Russia)  
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of The Gorbатов's All-Russian Meat Research Institute

**Irina V. Medvedeva** (Tyumen' Russia)  
Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-Chancellor of Tyumen State Medical Academy

**Magan Naresh** (London, United Kingdom)  
Professor of Applied Mycology Cranfield Soil and Agrifood Institute

**Dmitry B. Nikityuk** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Sports Nutrition, Director of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

**Gennady G. Onishchenko** (Moscow, Russia)  
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor

**Anna Yu. Popova** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing

**Tamara S. Popova** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Experimental Pathology of the N.V. Sklifosovskiy's Research Institute of Emergency Medicine

**Tatiana V. Savenkova** (Moscow, Russia)  
Doctor of Technical Sciences, Professor, Deputy Director of All-Russian Scientific Research Institute of the Confectionery Industry

**Boris P. Sukhanov** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Food Hygiene and Toxicology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

**Sergey A. Khotimchenko** (Moscow, Russia)  
Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Toxicology and safety assessments of nanotechnology, deputy Director of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology

EDITORIAL COUNCIL

**Bakirov A.B.** (Ufa, Russia)  
**Bessonov V.V.** (Moscow, Russia)  
**Borovik T.E.** (Moscow, Russia)  
**Branca F.** (Switzerland, WHO)  
**Bykov I.M.** (Krasnodar, Russia)  
**Vasilyev A.V.** (Moscow, Russia)  
**Dotsenko V.A.** (St. Petersburg, Russia)  
**Zastenskaya I.** (Germany)  
**Kodentsova V.M.** (Moscow, Russia)  
**Kon' I.Ya.** (Moscow, Russia)  
**Koreshkov V.N.** (Moscow, Russia)  
**Kuzmin S.V.** (Ekaterinburg, Russia)  
**Mazo V.K.** (Moscow, Russia)  
**Makarov V.N.** (Michurinsk, Russia)

**Maskelyunas I.** (Lithuania)  
**Pogozheva A.V.** (Moscow, Russia)  
**Prodanchuk N.G.** (Kiev, Ukraine)  
**Scriabin K.G.** (Moscow, Russia)  
**Sharmanov T.S.** (Alma-Ata, Kazakhstan)  
**Sichik S.I.** (Minsk, Belarus)  
**Khensel A.** (Germany)  
**Spirichev V.B.** (Moscow, Russia)  
**Shabrov A.V.** (St. Petersburg, Russia)  
**Sharafetdinov Kh.Kh.** (Moscow, Russia)  
**Sheveleva S.A.** (Moscow, Russia)  
**Shevyreva M.P.** (Moscow, Russia)  
**Eller C.I.** (Moscow, Russia)

## ОБЗОРЫ

**Бессонов В.В., Зайцева Л.В.**

Трансизомеры жирных кислот: риски для здоровья и пути снижения потребления

## ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Балакина А.С., Трусов Н.В., Авренева Л.И., Гусева Г.В., Аксенов И.В., Кравченко Л.В., Тутельян В.А.**Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена *Nrf2* и активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы при их раздельном и совместном действии

## ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Шумакова А.А., Шипелин В.А., Ефимочкина Н.Р., Минаева Л.П., Быкова И.Б., Маркова Ю.М., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Гмошинский И.В., Ханферьян Р.А., Хотимченко С.А., Шевелева С.А., Тутельян В.А.**

Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. IV. Влияние на микробиоту кишечника, иммунологические показатели

**Бейникова И.В., Терехин С.П., Муравлёва Л.Е., Молотов-Лучанский В.Б., Бакирова Р.Е., Ключев Д.А., Сныгина В.А.**

Характеристика показателей окислительного метаболизма при острой интоксикации, вызванной суррогатами алкоголя

**Егоренкова Н.П., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Левин Л.Г., Сото Х.С., Аристархова Т.В., Батурин А.К.**

Изучение энергетического обмена у лиц с полиморфизмом Trp64Arg гена β3-адренорецепторов

**Петров И.М., Дороднева Е.Ф., Петрова Ю.А., Медведева И.В.**

Групповое профилактическое консультирование при коррекции избыточной массы тела и нарушений состава суточного рациона: результаты 5-летнего проспективного наблюдения

**Шилина Н.М., Селиванова Г.А., Брагинская С.Г., Гмошинская М.В., Конь И.Я., Фатеева Е.М., Сафронова А.И., Тоболева М.А., Ларионова З.Г., Куркова В.И.**

Частота избыточной массы тела и ожирения у московских беременных и принципы алиментарной коррекции этих состояний

**Горбачев Д.О., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Сазонова О.В., Гильмиярова Ф.Н., Гусякова О.А.**

Оценка витаминного статуса работников Самарской ТЭЦ по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови

**Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Терентьев Г.И., Ершова К.С., Мальцева О.А.**

Контроль содержания высокотоксичных N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин) в детских кашах

**Каргина О.И., Белоконова Н.А., Тиунова Е.Ю., Астрыхина И.И., Савина С.Е.**

Буферная емкость молочных смесей, восстановленных разными типами питьевых вод

## МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

**Радченко Е.Н., Низов А.А., Иванова А.Ю., Сидорова Ю.С., Абрамова Л.С., Мазо В.К.**

Селеновый статус и возможности его диетической коррекции у больных с острым инфарктом миокарда с зубцом Q

## REVIEW

**Bessonov V.V., Zaytseva L.V.**

Trans isomers of fatty acids: health risks and ways to reduce consumption

## PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY NUTRITION

**Balakina A.S., Trusov N.V., Avrenova L.I., Guseva G.V., Aksenov I.V., Kravchenko L.V., Tutelyan V.A.**Effect of rutin and hesperidin on the expression of *Nrf2* gene and the activity of hemoxygenase-1 and NAD(P)H-quinone oxidoreductase at their separate and combined action

## HYGIENE OF NUTRITION

**Shumakova A.A., Shipelin V.A., Efimochkina N.R., Minaeva L.P., Bykova I.B., Markova Yu.M., Trushina E.N., Mustafina O.K., Gmshinsky I.V., Khanferyan R.A., Khotimchenko S.A., Sheveleva S.A., Tutelyan V.A.**

Toxicological evaluation of colloidal nano-sized silver stabilized polyvinylpyrrolidone. IV. Influence on intestinal microbiota, immune indexes

**Beynikova I.V., Terekhin S.P., Muravlyova L.E., Molotov-Luchanskiy V.B., Bakirova R.E., Klyuev D.A., Snygina V.A.**

Characteristics of oxidative metabolism parameters at acute intoxication induced by surrogate alcohol

**Egorenkova N.P., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Peskova E.V., Makurina O.N., Levin L.G., Soto Kh.S., Aristarkhova T.V., Baturin A.K.**

The study of energy balance in individuals with the Trp64Arg polymorphism of the β3-adrenoreceptor gene

**Petrov I.M., Dorodneva E.F., Petrova Yu.A., Medvedeva I.V.**

Group preventive consulting influence on body mass correction and nutrition disorders. 5-year prospective survey

**Shilina N.M., Selivanova G.A., Braginskaya S.G., Gmshinskaya M.V., Kon' I.Ya., Fateeva E.M., Safronova A.I., Tobileva M.A., Larionova Z.G., Kurkova V.I.**

The prevalence of overweight and obesity in moscow pregnant women and principles of alimentary correction of these conditions

**Gorbachev D.O., Beketova N.A., Kodentsova V.M., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Sazonova O.V., Gilmiyarova F.N., Gusyakova O.A.**

Assessment of vitamin status of the workers of Samara thermal power plant according to data on vitamin intake and their levels in blood

**Zaytseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Terentyev G.I., Ershova K.S., Maltseva O.A.**

Control of highly toxic N-nitrosamines (N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine) content in baby's cereals

**Kargina O.I., Belokonova N.A., Tiunova E.Yu., Astrykhina I.I., Savina S.E.**

Buffer capacity of infant formulas diluted with different types of water

## MICRONUTRIENTS IN NUTRITION

**Radchenko E.N., Nizov A.A., Ivanova A.Yu., Sidorova Yu.S., Abramova L.S., Mazo V.K.**

The estimation of selen content in blood serum and the diet correction in patients with acute Q-wave myocardial infarction

<b>Хамагаева И.С., Щекотова А.В., Хазагаева С.Н., Столярова А.С.</b>	<b>104</b>	<b>Khamagaeva I.S., Shchekotova A.V., Khazagaeva S.N., Stolyarova A.S.</b>	<b>104</b>
Исследование механизма связывания железа казеиновыми фосфопептидами		Investigation of the mechanism of bivalent iron binding by casein phosphopeptides	
<b>СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ</b>		<b>NUTRITION OF SPORTSMEN</b>	
<b>Быков А.Т., Литвин Ф.Б., Баранов В.В., Жигало В.Я., Зезюля В.С.</b>	<b>111</b>	<b>Bykov A.T., Litvin F.B., Baranov V.V., Zhigalo V.Ya., Zezyulya V.S.</b>	<b>111</b>
Оценка влияния молочной ферментированной сыворотки на морфофункциональный статус и работоспособность спортсменов при интенсивных физических нагрузках		The influence of fermented dairy whey on morphofunctional indices and physical training of sportsmen	
<b>БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ</b>		<b>BIOLOGICALLY ACTIVE SUBSTANCES IN FOODS</b>	
<b>Борисова А.В., Макарова Н.В.</b>	<b>120</b>	<b>Borisova A.V., Makarova N.V.</b>	<b>120</b>
Антиоксидантная активность <i>in vitro</i> пряностей, используемых в питании человека		<i>In vitro</i> antioxidant activity of spices used in human nutrition	
<b>Табакаева О.В., Табакаев А.В.</b>	<b>126</b>	<b>Tabakaeva O.V., Tabakaev A.V.</b>	<b>126</b>
Биологически активные вещества потенциально промысловых бурых водорослей Дальневосточного региона		Biologically active agents of potential trade brown seaweed of the Far East Region	
<b>ЮБИЛЕЙ</b>		<b>ANNIVERSARY</b>	
<b>Зайцева Нина Владимировна</b>	<b>133</b>	<b>Zaytseva Nina Vladimirovna</b>	<b>133</b>
(к 70-летию со дня рождения)		(to the 70 <sup>th</sup> anniversary of the birth)	
<b>ИНФОРМАЦИЯ</b>	<b>135</b>	<b>INFORMATION</b>	<b>135</b>
Резолюция XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи»		Resolution XVI All-Russian congress of nutritionists and nutritionists with international participation "Fundamental and applied aspects nutrition and dietetics. The quality of food"	
<b>ПАМЯТИ ЮРИЯ ГРИГОРЬЕВИЧА ГРИГОРОВА</b>		<b>MEMORY OF YURIY GRIGOR'EVICH GRIGOROV</b>	
<b>Григоров Юрий Григорьевич (1931–2010)</b>	<b>137</b>	<b>Grigorov Yuriy Grigor'evich (1931–2010)</b>	<b>137</b>
(к 85-летию со дня рождения)		(to the 85 <sup>th</sup> anniversary of the birth)	
<b>К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ</b>	<b>140</b>	<b>INFORMATION FOR AUTHORS</b>	<b>140</b>

**Для корреспонденции**

Бессонов Владимир Владимирович – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
 Телефон: (495) 698-57-36  
 E-mail: bessonov@ion.ru

В.В. Бессонов<sup>1</sup>, Л.В. Зайцева<sup>2</sup>

## Трансизомеры жирных кислот: риски для здоровья и пути снижения потребления

Trans isomers of fatty acids: health risks and ways to reduce consumption

V.V. Bessonov<sup>1</sup>, L.V. Zaytseva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

<sup>2</sup> НО «Союз производителей пищевой продукции Таможенного союза», Москва

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

<sup>2</sup> Union of Food Producers of the Customs Union, Moscow

*В обзоре представлен анализ данных по оценке воздействия на организм человека различных трансизомеров жирных кислот (ТЖК). Анализ научной литературы показывает, что биологическое воздействие зависит от вида ТЖК. Введение в гигиеническое нормирование содержания ТЖК должно быть основано на научных данных, какие из них необходимо рассматривать в качестве опасных для человека. В обзоре приведены данные, обосновывающие исключение некоторых ТЖК (руменовая и вакценовая кислоты) из общего суммарного содержания ТЖК при ограничении их потребления. Доказано, что эти кислоты могут быть отнесены к функциональным факторам питания, препятствующим риску развития различных заболеваний. Руменовая и 10-транс-12-цис-октадекадиеновая кислоты также могут использоваться в лекарственной терапии. Вследствие положительной биологической активности у двух изомеров октадекадиеновой кислоты с конъюгированными связями из определения ТЖК, принятого Комиссией Кодекс Алиментариус и используемого в официальных документах ряда стран, были исключены все ТЖК с конъюгированными связями. Обзорный материал, приведенный в статье, подтверждает тезис о том, что введение запрета на содержание ТЖК или их ограничение на законодательном уровне является более эффективным методом по сравнению с обязательной маркировкой. Проведение нормирования содержания ТЖК по определенным веществам обосновано с точки зрения аналитической химии, поскольку в практику контроля внедрен метод, позволяющий определять 28 индивидуальных ТЖК с одной, двумя и тремя двойными связями. В статье также обсуждаются различные способы снижения содержания ТЖК в пищевой продукции.*

**Ключевые слова:** трансизомеры жирных кислот, биологическая ценность, риск для здоровья, снижение потребления трансизомеров жирных кислот, законодательное регулирование трансизомеров жирных кислот

*The review presents the analysis of data to assess the health effects of various trans fatty acids. The analysis of the scientific literature indicates that a biological effect is dependent on the type of trans fatty acid. Based on the presented analysis it is shown that the introduction of hygienic rationing content of trans fatty acids (TFAs) should be differentiated according to which of TFAs should be considered to be hazardous to humans. The review presents data justifying the exclusion of some TFAs (rumenic and vaccenic acid) from the total combined content of trans fatty acids while limiting their consumption. These acids are proven to be attributed to functional food factors preventing the risk of various diseases. Rumenic acid and 10-trans-12-cis-octadecadienoic acid may also be used in drug therapy. Due to the positive biological activity of the two isomers of octadecadienoic acid with conjugated bonds, TFAs with conjugated bonds were excluded from the definition of TFAs adopted the Codex Alimentarius Commission and used in official documents of a number of countries. Overview material presented in the article confirms the thesis that the ban on the content of TFAs, or limitation on the legislative level, is a more effective method compared to mandatory labeling. Conducting a valuation of TFAs contents of certain substances is justified from the point of view of analytical chemistry, since the practice of monitoring implemented a method to determine the individual ENG 28 one, two and three double bonds. The article also discussed the various methods for reducing the content of TFAs in food products.*

**Keywords:** *trans fatty acids, biological role, the health risks, the reduction of consumption of trans fatty acids, regulation of trans fatty acids*

В последние десятилетия во всем мире активно развернулась борьба по снижению содержания транс-изомеров жирных кислот (ТЖК) в пищевых продуктах. Основным источником ТЖК в пищевых продуктах являются частично гидрированные (искусственно отвержденные) жидкие растительные масла, которые используются в производстве пищевых продуктов в качестве замены животных жиров, включая молочный жир, при производстве маргаринов, спредов и жиров специального назначения для кондитерской, хлебобулочной промышленности, предприятий общественного питания.

Выводы о связи потребления ТЖК с риском развития ряда заболеваний (сердечно-сосудистых, онкологических, ожирения, сахарного диабета 2 типа, овуляторного бесплодия, а также целого ряда заболеваний нервной, иммунной системы и желудочно-кишечного тракта) [1, 2] сделаны на основании крупномасштабных популяционных исследований. В 2003 г. ВОЗ рекомендовано снизить потребление ТЖК до 1% от суточной калорийности рациона, что соответствует 2% от общего потребления жиров. Наиболее жестко подошла к регулированию содержания транс-изомеров в пищевых продуктах Дания, позже к ней присоединились Швейцария, Австрия, Исландия, Норвегия, Турция, Венгрия. В этих странах в законодательном порядке предусмотрен запрет на выпуск пищевой продукции с содержанием ТЖК более 2% от содержания жира в продукте. С 2016 г. аналогичный закон будет действовать в Латвии. Отдельно действует запрет на использование жиров, содержащих транс-изомеры, в ряде штатов и городов США (штат Филадельфия, Нью-Йорк, Чикаго, Сиэтл). Кроме

того, в США, Канаде, странах ЕС, Аргентине, Австралии, Бразилии содержание ТЖК обязательно указывается на этикетке пищевых продуктов с широким проведением информационной кампании об их вреде через средства массовой информации с участием научных и здравоохранительных организаций. Накопленный опыт и новые данные по влиянию отдельных позиционных и геометрических изомеров ТЖК позволяют скорректировать методы воздействия на снижение их содержания в пищевой продукции.

### **Влияние отдельных транс-изомеров жирных кислот на здоровье человека**

В натуральных растительных маслах, животных жирах и жирах морских млекопитающих в основном содержатся жирные кислоты с двойной связью в цис-конфигурации (остатки жирных кислот располагаются по одну сторону от двойной связи). Образование их геометрических изомеров, транс-изомеров (остатки жирных кислот располагаются по разные стороны от двойной связи), в процессе гидрирования растительных масел обусловлено их большей термодинамической стабильностью по сравнению с цис-изомерами жирных кислот. Кроме того, процесс гидрогенизации сопровождается образованием позиционных изомеров ТЖК, различающихся расположением двойной связи относительно карбоксильной группы. Однако в небольшом количестве ТЖК встречаются в жирах некоторых морских млекопитающих, бактериях, ряде семян, а также жирах жвачных животных, к которым относится молочный

жир [3]. Образование ТЖК у жвачных животных связано с метаболизмом полиненасыщенных жирных кислот из кормов, включающим реакции гидрогенизации/дегидрогенизации. Очень важным фактом является то, что ТЖК, образующиеся при промышленном гидрировании растительных масел (промышленные ТЖК), и ТЖК, присутствующие в жирах жвачных животных (природные ТЖК), различаются качественным составом и количественным содержанием отдельных изомеров. В связи с этим очень важно изучать влияние индивидуальных ТЖК на здоровье человека.

Поскольку потребление ТЖК в первую очередь связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности от них, именно изучению этого вопроса уделяется наибольшее внимание. Выделение индивидуальных ТЖК и совершенствование методов анализа их влияния на изменение биохимических параметров в организме человека позволило установить, что среди трансизомеров олеиновой кислоты (9-цис-октадеценовая) наибольшее влияние на развитие ССЗ оказывает 10-транс-октадеценовая кислота [4], а не элаидиновая (9-транс-октадеценовая), как считалось ранее. Показано, что потребление 10-транс-октадеценовой кислоты в составе сливочного масла увеличивает отложение липидов в аорте [5]. Потребление с пищей обоих изомеров (9-транс-С18:1 и 10-транс-С18:1), выделенных из сливочного масла, коррелировало с увеличением риска возникновения атеросклероза [6, 7]. Таким образом, 10-транс-октадеценовая и элаидиновая кислоты оказывают негативное влияние на организм человека при их потреблении в составе пищевого продукта независимо от их источника: гидрированные масла или жиры жвачных животных.

Что же касается влияния полиненасыщенных жирных кислот, то ди- и триненасыщенные жирные кислоты, содержащие двойные связи в трансконфигурации, даже при очень низкой концентрации имеют очень высокую корреляцию с риском развития ССЗ. Недавно было показано, что трансизомеры октадекадиеновой кислоты (С 18:2) с изолированными связями имеют более высокую корреляцию с ССЗ, чем трансизомеры октадеценовой кислоты (С 18:1) [8]. При этом наибольший эффект на развитие ССЗ оказывают цис-, трансизомеры октадекадиеновой кислоты [9, 10]. Также установлено, что 9-транс, 12-транс-октадекадиеновая кислота оказывает ингибирующее влияние на  $\Delta 6$ -десатуразу, ключевой фермент в реакциях биотрансформации полиненасыщенных жирных кислот: линолевой кислоты в арахидоновую кислоту и  $\alpha$ -линоленовой кислоты в эйкозапентаеновую кислоту, которые далее участвуют в образовании простагландинов и лейкотриенов [11–13]. Нарушение биосинтеза полиненасыщенных жирных кислот у детей негативно влияет на развитие неврологической структуры их мозга и ретина [14–16].

Обособленное место среди трансизомеров олеиновой кислоты занимает вакценовая кислота (11-транс-

октадеценовая кислота), получившая свое название от слова «*vaca*» (от лат. корова), так как доминирует в ТЖК, обнаруженных в молочном жире. Вакценовая кислота является предшественником руменово́й кислоты (9-цис-11-транс-октадекадиеновая). Последняя получила свое название вследствие преобладания ее (72,6–91,2%) среди ТЖК с конъюгированными связями в жирах жвачных животных (от англ. *ruminants*) [17]. Отмечается, что руменовая кислота и ее предшественник вакценовая кислота оказывают эффект против нескольких типов онкологических заболеваний. В организме человека поступающая с молочными продуктами вакценовая кислота на 19–25% способна трансформироваться в руменовую кислоту [18, 19].

Более сложная ситуация сложилась с определением биологического воздействия ТЖК с конъюгированными (сопряженными) связями. В недавнем обзоре приведено сравнение 47 образцов жиров жвачных животных и синтетических препаратов ТЖК с конъюгированными связями [20]. В результате сделан вывод, что ТЖК с изолированными и с конъюгированными связями оказывают негативный эффект на липопротеиды крови независимо от их источника. Однако это исследование было бы корректным, если бы сравнивали индивидуальные ТЖК жвачных животных.

Наиболее полно изучено влияние на организм таких индивидуальных трансизомеров октадекадиеновых кислот с конъюгированными связями, как руменовая кислота и 10-транс-12-цис-октадекадиеновая кислота. У этих изомеров была обнаружена положительная биологическая активность. Руменовая кислота – единственный изомер из 56 присутствующих в жирах жвачных животных ТЖК с конъюгированными связями, у которого не обнаружено негативного воздействия на организм человека. Была продемонстрирована эффективность применения этой кислоты для предотвращения развития химически индуцированной кожной папилломы, рака желудка, двенадцатиперстной кишки, груди [18, 19, 21–24]. Бóльшим эффектом обладала натуральная руменовая кислота, выделенная из молочного жира, по сравнению с синтетической.

Установлено, что 10-транс-12-цис-октадекадиеновая кислота, присутствующая в молочном жире в минорных количествах (<1,5%), способствует снижению массы тела за счет улучшения процессов энергетического обмена, снижения размера адипоцитов и скорости их образования в жировой ткани, регуляции ферментов липогенеза [25–27]. Также этот изомер может участвовать в выработке устойчивости к инсулину у мужчин, страдающих ожирением [28, 29]. Показано, что этот изомер более эффективен для предотвращения рака толстой кишки по сравнению с руменово́й кислотой [30]. Однако длительное потребление 10-транс-12-цис-изомера октадекадиеновой кислоты в отличие от руменово́й кислоты может, напротив, стимулировать опухолеобразование [31], а также оказывать негативное воздействие на липиды крови и способствовать развитию атеросклероза [32, 33]. Поэтому для данного

изомера октадекадиеновой кислоты нужно точно оценивать дозу и длительность его потребления. Само же применение данного изомера в качестве лекарственного препарата должно происходить только под строгим наблюдением врача.

Таким образом, некоторые ТЖК, содержащиеся в животных жирах, такие как руменовая и вакценовая кислоты, могут быть отнесены к функциональным факторам питания, препятствующим рискам развития различных заболеваний. Руменовая и 10-транс-12-цис-октадекадиеновая кислоты также могут использоваться в лекарственной терапии.

Вследствие наличия положительной биологической активности у двух изомеров октадекадиеновой кислоты с конъюгированными связями из определения ТЖК, принятого Комиссией Кодекс Алиментариус и используемого в официальных документах ряда стран (Германия, Канада, США), были исключены все ТЖК с конъюгированными связями: «Трансизомеры жирных кислот – это все геометрические изомеры моно- и полиненасыщенных жирных кислот, имеющие неконъюгированные углерод–углерод двойные связи, разделенные по крайней мере одной метиленовой группой в трансконфигурации».

В маслах семян некоторых растений, таких как горькая тыква, катальпа, вишня, гранат, календула, содержатся диконъюгированные триеновые жирные кислоты (2 двойные связи сопряженные, третья изолированная), обладающие сильными цитотоксическими свойствами [34, 35].

С развитием наших знаний о биологическом воздействии индивидуальных ТЖК потребуются внесение корректив в определение ТЖК с исключением из него изомеров, не представляющих опасности для здоровья.

### **Пути поступления трансизомеров жирных кислот в организм человека**

Существуют 4 основных источника поступления ТЖК в организм человека: частично гидрированные растительные масла в составе потребляемых пищевых продуктов; процессы нагревания пищевой продукции, содержащей ненасыщенные жирные кислоты; продукты, содержащие жиры жвачных животных; синтезированные ТЖК в качестве диетических добавок [изомеры линолевой кислоты с конъюгированными связями – конъюгированная линолевая кислота (КЛК)] [1, 36]. Состав и содержание индивидуальных ТЖК в каждом источнике варьируются и зависят от механизма их образования.

### **Частично гидрированные масла**

Основным источником ТЖК в нашем питании в последние десятилетия являются частично гидрированные растительные масла, используемые при производстве широкого спектра пищевой продукции. Так, со-

держание ТЖК в некоторых заменителях масла какао, использующихся для производства глазури, кондитерских плиток, конфет, может превышать 50% [37–40]. На состав и содержание ТЖК, образующихся в процессе гидрогенизации растительных масел, оказывает влияние не только исходный жирнокислотный состав масел, но и условия процесса: катализатор, температура, продолжительность. Однако основная часть ТЖК представлена изомерами октадеценовой кислоты (от 4-транс до 16-транс-С18:1) с преобладанием изомеров 9-транс-С18:1 (элаидиновая кислота); 10-транс-С18:1, а также 11-транс-С18:1 (вакценовая кислота) [36, 40]. Содержание диеновых и триеновых трансизомеров варьирует в зависимости от содержания линолевой и линоленовой кислот в исходных маслах, но все изомеры гидрированных масел имеют только отдельные двойные связи (табл. 1).

Таким образом, частично гидрированные масла в основном содержат те ТЖК, потребление которых коррелирует с риском развития ССЗ и смертностью от них. Вследствие этого необходимо обратить внимание на маркировку содержания ТЖК во всей пищевой продукции, изготавливаемой с использованием маргарина, жиров специального назначения, заменителей масла какао и других масложировых ингредиентов на основе частично гидрированных масел.

### **Трансизомеры жирных кислот, образующиеся в процессе нагревания масел и жиров**

В процессах дезодорации растительных масел образуется до 3% ТЖК, являющихся в основном геометрическими изомерами линолевой и линоленовой кислот [1, 36]. Дезодорация при температурах 200–240 °С под вакуумом (<3 мбар) и времени процесса не более 60 мин препятствует образованию ТЖК (до 1%) и позволяет в максимальной степени сохранять исходные токоферолы. Незначительные количества ТЖК могут также образовываться в процессе жарения во фритюре при температурах выше 200 °С. В этих случаях происходит только изомеризация связи из цис- в трансконфигурацию без перемещения двойной связи вдоль углеводородной цепи. В перечисленных процессах нагревания растительных масел количество образующихся трансизомеров линоленовой кислоты в 13–14 раз выше, чем изомеров линолевой кислоты [1, 36].

Также в этих процессах образуются минорные количества циклических изомеров жирных кислот. Таким образом, в процессе дезодорации растительных масел, а также при жарении во фритюре образуется 1–3% ТЖК, сходных с теми, что обнаружены в частично гидрированных маслах. Эти процессы являются постоянным источником ТЖК, поступающих в организм человека. Следовательно, нужно обратить особое внимание на необходимость вынесения на маркировку содержания ТЖК в дезодорированных растительных маслах и пищевой продукции, подвергнутой жарению во фритюре.

**Таблица 1.** Различия в трансизомерах жирных кислот частично гидрированных масел и жиров жвачных животных [36]

Трансизомеры жирных кислот	Частично гидрированные масла	Жиры жвачных животных	
Мононенасыщенные	18:1>>>16:1>20:1	18:1>16:1>20:1	
Диеновые:	ц/т-18:2>>ц/т-16:2>ц/т-20:2	ц/т-18:2, ц/т-20:2 и т.д.	
		связи отдельные	связи сопряженные
цис-, транс-	9-цис-12-транс-18:2 9-транс-12-цис-18:2 9-цис-13-транс-18:2 8-транс-12-цис-18:2 9-транс-15-цис-18:2 10-транс-15-цис-18:2	8-транс-12-цис-18:2/ 9-цис-13-транс-18:2  8-цис-13-транс-18:2/ 11-транс-15-цис-18:2  9-транс-12-цис-18:2/ 9-цис-12-транс-18:2	9-цис-11-транс 7-транс-9-цис 11-цис-13-транс 9-транс-11-цис 8-транс-10-цис 10-транс-12-цис 11-транс-13-цис
транс-, транс-	9-транс-12-транс-18:2	9-транс-12-транс-18:2 9-транс-15-транс-18:2	6-транс-8-транс/ 9-транс-11-транс  7-транс-9-транс/ 10-транс-12-транс  8-транс-10-транс/ 11-транс-13-транс
Триеновые:			
цис-, цис-, транс-	ц/ц/т-18:3=т/ц/ц-18:3> ц/т/ц18:3	9-цис-11-транс-15-цис-18:3/ 9-цис-13-транс-15-цис-18:3	
цис-, транс-, транс-	9-транс-12-цис-15-транс-18:3 (следы)	цис,транс,транс-18:3 (следы) 9-цис-11-транс-15-транс 9-транс-11-транс-15-цис	

*Примечание.* ТЖК в столбцах расположены в соответствии с уменьшением их массовой доли.

**Трансизомеры жирных кислот, синтезированные в качестве диетических добавок**

В связи с обнаружением позитивного эффекта у руменовой кислоты (9-цис-11-транс-октадекадиеновой кислоты) и отсутствием у нее отрицательных воздействий на организм человека было начато производство синтетических КЛК. Однако синтетические КЛК в отличие от КЛК молочных жиров представлены смесью равных количеств только двух изомеров: 9-цис-11-транс-октадекадиеновой кислоты и 10-транс-12-цис-октадекадиеновой кислоты. В то время как в жирах жвачных животных в ТЖК с конъюгированными связями преобладает руменовая кислота, а 10-транс-12-цис-октадекадиеновая кислота присутствует лишь в минорных количествах. Кроме того, у 10-транс-12-цис-октадекадиеновой кислоты обнаружены отрицательные эффекты на здоровье [31–33].

Следовательно, синтетические КЛК нужно принимать только под контролем врача. Использование синтетических КЛК в качестве обогащающих добавок для пищевой продукции считаем преждевременным. В связи с этим необходимо разработать механизм законодательного регулирования поступления на рынок РФ пищевой продукции, обогащенной синтетическими КЛК.

**Трансизомеры жирных кислот, синтезированные в рубце жвачных животных**

Основные источники ТЖК естественного происхождения – молочные и мясные продукты жвачных животных. Преобладание тех или иных ТЖК в жирах жвачных животных зависит от соотношения различных ненасыщенных жирных кислот в их рационе. Однако в отличие от химической гидрогенизации, которая ведет к получению рандомизированной (случайной) смеси изомеров, двойные связи, образовавшиеся в жирах жвачных животных при участии целлюлолитических ферментов рубца, располагаются в специфических позициях, и их профиль определяется преимущественным рационом питания животного: фураж или кормовой концентрат.

В недавно опубликованном обзоре Нуэллы Алдай и соавт. [36] приведены данные по жирнокислотному составу жиров молока и мяса жвачных животных. В них идентифицированы трансизомеры гексадеценовой (C16:1), октадеценовой (C18:1) и эйкозеновой кислот (C20:1) при количественном преобладании изомеров C18:1. Трансизомеры C16:1 имеют двойную связь в положениях от 3 до 15 при преобладании 9-транс-гексадеценовой кислоты; трансизомеры C18:1 имеют двойную связь в положениях от 4 до 17 при преоб-

ладании 11-транс-октадеценовой кислоты (вакценовая кислота); трансизомеры C20:1 имеют двойную связь в положениях от 6 до 17 при преобладании 13-транс-, 15-транс- и 16-транс-эйкозеновых кислот. Однако последние данные, полученные для образцов говядины из Канады (Алберта) и США (Онтарио и Огайо), а также ягнят из Испании показали преобладание в ТЖК этих образцов 10-транс-октадеценовой кислоты, при этом руменовая кислота уже не преобладала среди изомеров с конъюгированными связями [36, 41, 42].

Увеличение количества 10-транс-октадеценовой кислоты было отмечено в жирах молочных коров, в сале и мускулах рогатого скота при высоком содержании в их рационе линолевой кислоты (растительные масла или их семена) и низком содержании пищевых волокон, при снижении в рационе фуража и увеличении кормовых концентратов, а также при увеличении в кормах содержания легкоусвояемых углеводов, например из ячменя [36]. Смещение в сторону образования 10-транс-октадеценовой кислоты усиливается при сочетании нескольких факторов, например одновременно высокое содержание в рационе животных легкоусвояемых углеводов и масел/масличных семян с высоким содержанием линолевой кислоты. В этих условиях изомеры 10-транс-и 11-транс-октадеценовой кислот преобладают над всеми остальными ТЖК с одной двойной связью.

Два других критерия, которые приводят к увеличению общего содержания ТЖК у жвачных животных, – это присутствие в диете рыбьих жиров и ионофорных антибиотиков, в частности моненсина [36]. Увеличение содержания ТЖК в жирах в первом случае напрямую не связано с потреблением эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот, но опосредованно приводит к аккумуляции уже образованных ТЖК. Ионофорные антибиотики используют в качестве добавок к кормам для улучшения их усвояемости, а также увеличения продуктивности, ускорения роста мясного и молочного скота. Кроме того, моненсин используется в птицеводстве и кролиководстве для лечения и профилактики кокцидиоза. К ионофорным антибиотикам очень чувствительны целлюлолитические микроорганизмы, задействованные в процессах биотрансформации кормов, что приводит к увеличению общего содержания ТЖК в жирах животных. Однако ионофорные антибиотики неспецифично ингибируют целлюлолитические микроорганизмы, поэтому не изменяют качественный состав ТЖК.

В жирах жвачных животных идентифицированы транс-изомеры октадеценовой кислоты как с конъюгированными (отсутствуют в частично гидрированных маслах), так и с раздельными двойными связями (см. табл. 1). Из диеновых изомеров с раздельными двойными связями преобладают 8-транс-12-цис- и 9-цис-13-транс-изомеры, обнаруженные также в частично гидрированных маслах, но в меньшем количестве. Наоборот, в частично гидрированных маслах среди этой группы изо-

меров преобладают 9-транс-12-цис- и 9-цис-12-транс-изомеры, также присутствующие в жирах жвачных животных, но в меньших количествах. При наличии в кормах высокого содержания линоленовой кислоты в молоке и мускульных тканях жвачных животных идентифицированы 9-цис-11-транс-15-цис-октадекатриеновая, 9-цис-13-транс-15-цис-октадекатриеновая, 9-цис-11-транс-15-транс-октадекатриеновая и 9-транс-11-транс-15-цис-октадекатриеновая кислоты (см. табл. 1). В зависимости от рациона питания животных суммарное содержание ТЖК с двумя и тремя двойными связями варьирует от 1,3 до 4,0 г на 100 г молочных жиров и от 0,8 до 4,5 г на 100 г жиров мускульных тканей [36]. При обогащении кормов рыбьими жирами в жирах жвачных животных также идентифицированы ТЖК с 20 и 22 атомами углерода.

Количество биологически активной руменовой кислоты (9-цис-11-транс-октадеценовой) в молочном жире зависит как от породы коров, так и от потребляемых ею кормов. Больше количество руменовой кислоты содержится в молоке пастбищных коров [43, 44].

Совершенствование наших знаний о влиянии индивидуальных ТЖК на здоровье человека, а также о зависимости их профиля от питания жвачных животных поможет избежать нежелательного ТЖК-профиля в конечных мясных и молочных продуктах и, наоборот, увеличить присутствие в них полезных руменовой и вакценовой кислот естественного происхождения. Стимулировать производителей сельскохозяйственной продукции в пользу проведения исследований по влиянию рационов вскармливания на количество и состав ТЖК в жирах жвачных животных поможет обязательное вынесение содержания ТЖК на этикетку молочной и мясной продукции.

Сравнение индивидуальных ТЖК промышленного и естественного происхождения (см. табл. 1) свидетельствует о том, что их качественный состав характеризуется присутствием одинаковых изомеров (за исключением ТЖК с конъюгированными связями), однако количественное содержание различно. Это еще раз подтверждает необходимость указывать ТЖК в составе любой пищевой продукции, содержащей жировую фракцию.

### **Пути снижения содержания трансизомеров жирных кислот в пищевой продукции**

После рекомендаций ВОЗ 2003 г. по снижению потребления ТЖК менее 1% от общей калорийности дневного рациона [45] в 2011 г. было рекомендовано ограничить содержание частично гидрированных масел в пищевой продукции [46]. Стратегия достижения цели, поставленной ВОЗ, в разных странах мира различается и базируется на ограничении содержания ТЖК на законодательном уровне или добровольно, и/или на обязательной маркировке ТЖК в пищевой продукции (табл. 2).

**Таблица 2.** Требования в различных странах Европейского союза, касающиеся содержания трансизомеров жирных кислот в пищевой продукции

Страна	Степень выполнения	Дата принятия	Требования по содержанию трансизомеров жирных кислот
Дания	Обязательные	Январь, 2004 г.	Мах 2% от содержания жира – применяется к продуктам, поступающим конечным потребителям
Австрия	Обязательные	Январь, 2009 г.	Мах 2% от содержания жира. Мах 4% от содержания жира для продуктов с содержанием жира менее 20%
Швейцария	Обязательные	Январь, 2009 г.	Мах 2% от содержания жира
Исландия	Обязательные	Август, 2011 г.	Мах 2% от содержания жира
Венгрия	Обязательные	1 января 2016 г.	Мах 2% (не более 2 г на 100 г) от общего содержания жира в конечном продукте Исключения для многокомпонентных продуктов: 1) мах 4% (4 г на 100 г) при общем содержании жира в продукте менее 20%; 2) мах 10% (10 г на 100 г) при общем содержании жира в продукте менее 3%
Латвия			
Норвегия	Обязательные		Мах 2% (не более 2 г на 100 г) от общего содержания жира в конечном продукте. Без исключений
Турция	Обязательные		Мах 2% (не более 2 г на 100 г) от общего содержания жира в конечном продукте. Если продукт содержит менее 1% ТЖК, то может быть маркирован «TFA free» (без ТЖК)
Бельгия		В стадии обсуждения	Предложено мах 2% от содержания жира + пальмовое и кокосовое масла
Великобритания	Добровольные	2011 г.	Обязательства промышленности: мах 2% от содержания жира, ограничение частичной гидрогенизации
Германия	Добровольные	Июнь, 2012 г.	Обязательства промышленности: мах 2% от содержания жира в продукте. Нет ограничения для маргаринов, используемых при производстве пищевой продукции
Испания	Добровольные		Обязательства промышленности
Словения	Добровольные		Обязательства промышленности
Румыния	Добровольные		Обязательства промышленности: в школьном питании мах 20% жиров при мах содержании насыщенных 5% и ТЖК 1%

В Дании, Австрии, Швейцарии, Норвегии, Исландии, Венгрии и Турции на законодательном уровне установлено ограничение по содержанию ТЖК менее 2% от общего содержания жира в пищевых продуктах, поступающих конечным потребителям.

После длительных консультаций и обсуждений Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами США (FDA) в июне 2015 г. приняло решение о запрете использования частично гидрированных масел с высоким содержанием ТЖК при производстве пищевых продуктов, действовавшим ранее только в отдельных штатах и городах, с предоставлением переходного периода на 3 года (РИА Новости, 16.06.15; ADVIS.RU, 19.06.15).

Министерство здравоохранения Латвии разработало правила, ограничивающие максимально допустимое количество ТЖК в пищевых продуктах на уровне не более 2 г на 100 г общего содержания жира. С допущением: в продуктах с жирностью менее 20% ТЖК не долж-

ны превышать 4 г на 100 г общего содержания жира, а в продуктах с жирностью менее 3% – 10 г на 100 г общего содержания жира. Правила будут распространяться на все продукты питания – отечественные и импортные. Новые нормы должны вступить в силу 1 января 2016 г., переходный период будет действовать до 1 января 2018 г.

В настоящее время российским законодательством в рамках Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 024/2011 «Технический регламент на масложировую продукцию» ограничивается содержание ТЖК только в отдельных видах масложировой продукции: до 20% для твердых маргаринов и жиров специального назначения, до 8% для заменителей молочного жира, мягких и жидких маргаринов, спредов и топленых смесей растительно-сливочных и растительно-жировых с поэтапным снижением содержания ТЖК до 2% от жировой фазы к 2018 г. В остальных видах масложировой продукции, как и другой пищевой продукции, содержание ТЖК

не ограничивается. Требование о вынесении на этикетку продукта содержания ТЖК распространяется исключительно на масложировую продукцию.

В целом ряде стран (США, Канада, страны ЕС, Аргентина, Австралия, Бразилия, Великобритания, Корея, Тайвань) содержание ТЖК указывается в обязательном порядке в маркировке пищевых продуктов [1]. Пальма первенства в этом вопросе принадлежит Канаде. Здесь еще с конца 1980-х годов ряд компаний на добровольной основе начали указывать содержание ТЖК на этикетках упакованной пищевой продукции. В январе 2003 г. в стране был принят закон об обязательном указании ТЖК (отдельно от насыщенных жиров) в составе пищевых продуктов при наличии в них жировой фазы. В результате введения правил по маркировке потребление ТЖК в Канаде снизилось с 9–12 до 2,2 г/сут на человека [47].

International Margarine Association of the Countries of Europe (IMACE) заявила, что применение с 2004 г. добровольных мер по снижению содержания трансизомеров в маргарине, продаваемом на территории ЕС, уже привело к уменьшению уровня ТЖК в этом продукте на 76%. Организация поддержала идею обязательной маркировки ТЖК независимо от их источника на упаковке пищевых продуктов [48].

При существенных успехах обязательной маркировки в процессе снижения потребления ТЖК в составе пищевых продуктов имеются следующие недостатки. Во-первых, эти меры связаны с упакованной продукцией, тогда как в сфере общественного питания потребитель никак не информирован о содержании ТЖК в составе блюд, что позволяет использовать при их приготовлении частично гидрированные масла с высоким содержанием ТЖК. Во-вторых, обязательная маркировка по наличию ТЖК часто исключает маркировку молочной и мясной продукции. Игнорировать ТЖК жвачных животных тоже некорректно, ведь их состав напрямую зависит от рациона питания животных. Кроме того, складывается ошибочное мнение, что ТЖК жвачных животных оказывают другое физиологическое воздействие на организм человека по сравнению с ТЖК промышленного происхождения. Тогда как на настоящий момент только у двух трансизомерных кислот, руменовой (содержится только в жирах жвачных животных) и вакценовой (содержится во всех источниках ТЖК промышленного и естественного происхождения), установлено позитивное воздействие на организм человека при отсутствии негативных эффектов. Совершенствование законодательства в области маркировки ТЖК должно быть направлено на решение этих вопросов.

С 2014 г. в Израиле на упаковках пищевых продуктов как местного, так и импортного производства жирностью  $\geq 2\%$ , должен быть указан полный список содержащихся в нем ТЖК, холестерина и насыщенных жирных кислот независимо от источника их происхождения [49].

На основании накопленного материала по различным методам снижения содержания ТЖК в пищевой

продукции ВОЗ в 2014 г. пришла к заключению, что введение запрета на содержание ТЖК или их ограничение на законодательном уровне более эффективно по сравнению с обязательной маркировкой. В связи с этим европейское отделение ВОЗ призвало к полному запрету на содержание ТЖК промышленного происхождения в пищевых продуктах как к части европейского плана «European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020» [50]. Исключить ТЖК из состава молочных и мясных продуктов невозможно, однако можно регулировать их жирнокислотный профиль за счет изменения рационов кормления животных. При этом маркировка ТЖК во всех пищевых продуктах, содержащих жировую фазу, независимо от источника их происхождения необходима для информирования потребителя о возможных рисках и должна быть такой же обязательной, как указание содержания сахара, соли, общих и насыщенных жиров.

Для вынесения на этикетку любой пищевой продукции содержания в ней ТЖК необходимо решить следующие вопросы: ввести термин «трансизомеры жирных кислот» и определиться с нижним уровнем содержания ТЖК в продукте, означющим «отсутствие ТЖК». На данный момент в мировом сообществе нет единства ни по одному из вышеперечисленных вопросов.

В Австралии, Новой Зеландии и Франции принято следующее определение ТЖК: «Трансжирные кислоты означают общее количество ненасыщенных жирных кислот, в которых одна или более двойных связей находятся в трансконфигурации и декларируются как трансжиры». Подобное определение принято Европейским агентством по пищевой безопасности (European Food Safety Authority, EFSA). При таком подходе не делается различий между ТЖК из различных источников, что, конечно, верно, но при этом не выделяются руменовая и вакценовая кислоты, оказывающие противоположное другим ТЖК действие.

Из определения, принятого Комиссией Кодекс Алиментариус, а также определениям ТЖК в Германии, Канаде и США исключены изомеры с конъюгированными связями. Однако последние исследования позволили установить доказанное полезное биологическое воздействие при отсутствии отрицательных эффектов только у руменовой кислоты. Тогда как другой изомер, 10-транс-12-цис-октадекадиеновая кислота, может оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие. Воздействие на организм остальных трансизомеров жирных кислот с конъюгированными связями пока не выяснено. Вследствие этого удаление из определения всех ТЖК с конъюгированными связями до выяснения их влияния на организм человека некорректно, но допустимо исходя из современного состояния вопроса.

Также отсутствует единый критерий для определения нижнего предела содержания ТЖК в пищевых продуктах для их маркировки «trans free» (свободные от ТЖК).

Согласно закону о маркировке, принятому в США, содержание ТЖК на этикетке в обязательном порядке должно указываться отдельно от графы «пищевая ценность продукта» [1]. ТЖК животного происхождения не отделяются от ТЖК промышленного происхождения и также должны указываться в маркировке молочных и мясных продуктов (изомеры с конъюгированными связями не включены в понятие ТЖК). Закон по маркировке разрешает при наличии <math><0,5\text{ г ТЖК на }100\text{ г}</math> продукта маркировать его как «0 г ТЖК». Закон о маркировке, принятый в Канаде, также предусматривает указание содержания ТЖК в составе всех пищевых продуктов при их наличии [1]. Продукт с содержанием ТЖК менее 0,2 г/100 г разрешается маркировать как «free of trans fat» (свободный от ТЖК). В странах ЕС отсутствует понятие «trans free» продуктов. Так, на этикетке швейцарского шоколада можно увидеть надпись, что содержание в нем ТЖК на уровне тысячных долей процента.

В России решение вопросов, связанных со снижением потребления населением ТЖК в составе пищевых продуктов, пока находится в стадии разработки. Большим успехом стало законодательное ограничение содержания ТЖК в некоторых видах масложировой продукции промышленного производства до 2% от жировой фазы к 2018 г., активно поддержанное передовыми производителями. Однако до сих пор не предусмотрено никаких других механизмов, способствующих снижению содержания ТЖК в остальных видах пищевой продукции, включая молочную и мясную. Более того, в российском законодательстве, с одной стороны, отсутствует определение термина «трансизомеры жирных кислот», с другой, согласно требованиям к маркировке пищевой продукции (Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки»), – ТЖК указываются в сумме с насыщенными жирными кислотами, тогда как последние в отличие от первых необходимы для нормальной работы организма и могут привести к негативным последствиям только при их потреблении свыше рекомендуемой суточной нормы (6–9% от общей калорийности дневного рациона). Объединение ТЖК с насыщенными жирами является нарушением прав потребителя, введением его в заблуждение, что противоречит основным целям технических регламентов.

Принятие межгосударственного стандарта ГОСТ 31754-2012 по определению массовой доли ТЖК в пищевых продуктах различными методами, гармонизированного с методиками ISO, в настоящее время позволяет определять до 28 индивидуальных ТЖК с одной, двумя и тремя двойными связями [51]. Это огромный

шаг вперед, так как до этого, согласно действовавшему российскому законодательству (Федеральный закон № 90-ФЗ «Технический регламент на масложировую продукцию»), содержание ТЖК в масложировой продукции определялось только в пересчете на метилэлаидат, т.е. учитывалось содержанием только элаидиновой кислоты. Однако принятый стандарт не позволяет определять ТЖК с конъюгированными связями. Кроме того, широкое внедрение стандартизированных методов требует современного оборудования, градуировочных стандартов индивидуальных ТЖК, специально обученного персонала на всех масложировых предприятиях отрасли, а не только в сертификационных центрах и крупных научно-исследовательских институтах и лабораториях.

С учетом накопленного мирового опыта в плане снижения потребления населением ТЖК различного происхождения, а также имеющейся в России инструментально-аналитической базы считаем, что в кратчайшие сроки необходимо внести изменения в Технические регламенты Таможенного союза в части:

1. Определения термина «трансизомеры ненасыщенных жирных кислот» (ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»). За основу предлагаем взять определение Комиссии Кодекс Алиментариус, исключив из него вакценовую кислоту.

2. Указания в маркировке всех пищевых продуктов жирностью 2% и более содержания ТЖК отдельно от насыщенных жиров (ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки») с введением переходного периода для адаптации производителей к новым требованиям маркировки. На данном этапе из определения ТЖК будут выпадать ТЖК с конъюгированными связями (нет стандартизированных методов их определения) и вакценовая кислота (на основании исключения ее из термина ТЖК). Это, безусловно, сделает натуральную молочную и мясную продукцию более привлекательной, чем их суррогаты.

3. Введения понятия «ТЖК отсутствуют» или «без ТЖК» с определением нижнего предела содержания ТЖК. В этой части могут быть использованы подходы, применяемые в США.

Предлагаемые законодательные инициативы должны сопровождаться образованием населения о вредном влиянии ТЖК на здоровье человека путем проведения специальных передач на радио и телевидении, публикации научных и научно-популярных статей в журналах и газетах различного уровня.

*Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-16-00055).*

## Сведения об авторах

*Бессонов Владимир Владимирович* – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)  
E-mail: [bessonov@ion.ru](mailto:bessonov@ion.ru)

Зайцева Лариса Валентиновна – доктор технических наук, руководитель департамента НО «Союз производителей пищевой продукции Таможенного союза» (Москва)

E-mail: lavaza@bk.ru

## Литература

1. Зайцева Л.В., Нечаев А.П., Бессонов В.В. Транс-изомеры жирных кислот: история вопроса, актуальность проблемы, пути решения. М.: ДеЛи плюс, 2012. 56 с.
2. Зайцева Л.В., Нечаев А.П. Биохимические аспекты потребления транс-изомеров жирных кислот // *Вопр. диетологии*. 2012. Т. 2, № 4. С. 17–23.
3. Ackman R.G. Has a long-term coexistence adapted us to cope with trans fatty acids? // *J. Food Lipids*. 1997. Vol. 4. P. 295–318.
4. Mozaffarian D., Aro A., Willet W.C. Health effects of trans-fatty acids: Experimental and observational evidence // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 63. P. S5–S21.
5. Roy A., Chardigny J.M., Bauchart D., Ferlay A. et al. Butters rich either in trans-10-C18:1 or in trans-11-C18:1 plus cis-9,trans-11 CLA differentially affect plasma lipids and aortic fatty streak in experimental atherosclerosis in rabbits // *Animal*. 2007. Vol. 1. P. 467–476.
6. Bauchart D., Roy A., Lorenz S., Chardigny J.M. et al. Butters varying in trans 18:1 and cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid modify plasma lipoproteins in the hypercholesterolemic rabbit // *Lipids*. 2007. Vol. 42. P. 123–133.
7. Dupasquier C.M., Patenaude A.F., Blackwood D.P., Chouinard Y. et al. Elaidic and vaccenic trans fatty acids have different effects on atherosclerotic development in low density lipoprotein receptor deficient (LDLr2/2) mice // *Ann. Nutr. Metab.* 2007. Vol. 51. P. 266.
8. Jakobsen M.U., Overvad K. Observational epidemiological studies on intake of trans fatty acids and risk of ischaemic heart disease // *Trans Fatty Acids in Human Nutrition*. 2nd ed. Bridgewater, UK: The Oily Press, 2009. P. 255–306.
9. Baylin A., Kabagambe E.K., Ascherio A., Spiegelman D. et al. High 18:2 trans-fatty acids in adipose tissue are associated with increased risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. P. 1186–1191.
10. Lemaitre R.N., King I.B., Mozaffarian D., Sotoodehnia N. et al. Plasma phospholipids trans fatty acids, fatal ischemic heart disease, and sudden cardiac death in older adults: The cardiovascular health study // *Circulation*. 2006. Vol. 114. P. 209–215.
11. Anderson R.L., Fullmer C.S.J., Hollenbach E.J. Effects of the trans isomers of linoleic acids on the metabolism of linoleic acid in rats // *J. Nutr.* 1975. Vol. 105. P. 393–400.
12. Hwang D.H., Kinsella J.E. The effects of trans-trans-methyl linoleate on the concentration of prostaglandins and their precursors in rat // *Prostaglandins*. 1979. Vol. 17. P. 543–559.
13. Shimp J.L., Bruckner G., Kinsella J.E. The effects of dietary trilinolein on fatty acids and acyl desaturases in rat liver // *J. Nutr.* 1982. Vol. 112. P. 722–735.
14. Carlson S.E., Neuringer M. Polyunsaturated fatty acid status and neurodevelopment: a summary and critical analysis of the literature // *Lipids*. 1999. Vol. 34. P. 171–178.
15. Clandinin M.T. Brain development and assessing the supply of polyunsaturated fatty acids // *Lipids*. 1999. Vol. 34. P. 131–137.
16. Innis S.M., Sprecher H., Hachey D., Edmond J., Anderson R.E. Neonatal polyunsaturated fatty acid metabolism // *Lipids*. 1999. Vol. 34. P. 139–149.
17. Lock A.L., Bauman D.E. Modifying milk fat composition of dairy cows to enhance fatty acids beneficial to human health // *Lipids*. 2004. Vol. 39. P. 1197–1206.
18. Kuhnt K., Moeckel P., Jahreis G. Trans-11 18:1 is effectively  $\Delta^9$ -desaturated compared with trans-12 18:1 in human // *Br. J. Nutr.* 2006. Vol. 95. P. 752–761.
19. Turpeinen A.M., Mutanen M., Aro A., Salminen I. et al. Bioconversion of vaccenic acids to conjugated linoleic acid in humans // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76. P. 504–510.
20. Brouwer I.A., Wanders A.J., Katan M.B. Trans fatty acids and cardiovascular health: Research completed? // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 67. P. 541–547.
21. Chujo H., Yamasaki M., Nou S., Koyanagi N. et al. Effect of conjugated linoleic acid on growth factor-induced proliferation of human breast cancer cells // *Cancer Lett.* 2003. Vol. 202. P. 81–87.
22. Miller A., McGrath E., Stanton C., Devery R. Vaccenic acid (t11-18:1) is converted to c9,t11-CLA in MCF-7 and SW 480 cancer cells // *Lipids*. 2003. Vol. 38. P. 623–632.
23. Miller A., Stanton C., Murphy J., Devery R. Conjugated linoleic acid (CLA)-enriched milk fat inhibits growth and modulates CLA-responsive biomarkers in MCF-7 and SW 480 human cancer cell lines // *Br. J. Nutr.* 2003. Vol. 90. P. 877–885.
24. Parodi P.W. Milk fat in human nutrition // *Aust. J. Dairy Tech.* 2004. Vol. 59. P. 3–59.
25. Choi Y., Kim Y.C., Han Y.B., Park Y. et al. The trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes // *J. Nutr.* 2000. Vol. 130. P. 1920–1924.
26. Moon H.S., Lee H.G., Chung C.G., Guo D.D. et al. Leptin-induced matrix metalloproteinase-2 secretion is suppressed by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid // *Biochim. Biophys. Res. Commun.* 2007. Vol. 356. P. 955–960.
27. Park Y., Pariza M.W. Lipoxygenase inhibitors inhibit heparin releasable lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes and enhance bodyweight reduction mice by conjugated linoleic acid // *Biochim. Biophys. Acta* 2001. Vol. 1534. P. 27–33.
28. Riserus U., Amer P., Brismar K., Vessby B. Treatment with dietary trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid isomers causes isomer-specific insulin resistance in obese men with metabolic syndrome // *Diabetes Care*. 2002. Vol. 25. P. 1516–1521.
29. Riserus U., Vessby B., Amer P., Zethelius B. Supplementation with trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity // *Diabetologia*. 2004. Vol. 47. P. 1016–1019.
30. Kemp M.Q., Brandon D.J., Romagnolo D.F. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through a p53-dependant mechanism: effect on expression of G1-restriction point in breast and colon cancer cells // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. P. 3670–3677.
31. Rajakangas J., Basu S., Salminen I., Mutanen M. Adenoma growth stimulation by the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) is associated with changes in mucosal NF- $\kappa$ B and cyclin D1 protein levels in the Min mouse // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133. P. 1943–1948.
32. Kostogryz R.B., Maslak E., Franczyk-farow M., Gajda M. et al. Effects of trans-10,cis-12 and cis-9,trans-11 CLA on atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2011. Vol. 113. P. 572–583.
33. Tricon S., Burdge G.C., Kew S., Banerjee T. et al. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004. Vol. 80. P. 614–620.
34. Igarashi M., Miyazawa T. Preparation and fractionation of conjugated trienes from  $\alpha$ -linolenic and their growth-inhibitory effects on human tumor cells and fibroblasts // *Lipids*. 2005. Vol. 40. P. 109–113.
35. Suzuki R., Nogushi R., Ota T., Masayuki A. et al. Cytotoxic effect of conjugated trienoic fatty acids on mouse tumor and monocytic leukemia cells // *Lipids*. 2001. Vol. 36. P. 477–482.
36. Aldai N., de Renobales M., Barron L.J.R., Kramer J.K.G. What are the trans fatty acids issues in foods after discontinuation of industrially

- produced trans fats? Ruminant products, vegetable oils, and synthetic supplements // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2013. Vol. 115. P. 1378–1401.
37. Кулакова С.Н., Викторова Е.В., Левачев М.М. Транс-изомеры жирных кислот в пищевых продуктах // *Масла и жиры.* 2008. № 3. С. 11–12.
  38. Магомедов Г.О., Мирошникова Т.Н. Заменители масла какао лауринового и нелауринового типов. Анализ, достоинства, недостатки // *Кондитерское производство.* 2010. № 4. С. 8–10.
  39. Скокан Л.Е., Рысева Н.В., Линовская Н.В. Об использовании жиров – заменителей масла какао нелауриновой группы в производстве кондитерской глазури // *Кондитерское производство.* 2010. № 4. С. 12–13.
  40. Craig-Schmidt M.C., Rong Y. Evolution of world consumption of trans fatty acids // *Trans Fatty Acids in Human Nutrition.* 2nd ed. Bridgewater, UK : The Oily Press, 2009. P. 329–380.
  41. Aldai N., Dugan M.E.R., Rolland D.C., Kramer J.K.G. Survey of fatty acid composition of Canadian beef: 1. Backfat and longissimus lumborum muscle // *Can. J. Anim. Sci.* 2009. Vol. 89. P. 315–329.
  42. Leheska J.M., Thompson L.D., Howe J.C., Hentges E. et al. Effects of conventional and grass feeding systems on the nutrient composition of beef // *J. Anim. Sci.* 2008. Vol. 88. P. 3575–3585.
  43. Auldust M.J., Kay J.K., Thompson N.A., Napper A.R., Kolver E.S. Brief communication. Concentration of conjugated linoleic acid in milk from cows grazing pasture or fed a total mixed ration for an entire lactation // *Proc. N. Z. Soc. Anim. Prod.* 2002. Vol. 62. P. 240–247.
  44. Lock A.L., Garnsworthy P.C. Seasonal variation in milk conjugated linoleic acid and delta(9)-desaturase activity in dairy cows // *Livest. Prod. Sci.* 2003. Vol. 79. P. 47–59.
  45. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Report of Joint WHO/FAO Expert Consultation // WHO Technical Report Series 916. Geneva, 2003.
  46. World Health Organization. A comprehensive global monitoring framework including indicators and a set of voluntary global targets for prevention and control of noncommunicable disease // *Second WHO Discussion Paper.* Geneva, 2012. URL: [http://www.int/nmh/events/2012/discussion\\_peper2\\_20120322.pdf](http://www.int/nmh/events/2012/discussion_peper2_20120322.pdf)
  47. Friesen R., Innis S.M. Trans fatty acids in human milk in Canada declined with the introduction of trans fat food labeling // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. P. 2559–2561.
  48. IMACE position on trans fatty acids Brussels, April 2015. URL: <http://imace.org/wp-content/uploads/2015/09/FINAL-IMACE-position-TFA-April-20154.pdf>
  49. Public Health Regulations (Food) (Nutritional Labeling), Israel Ministry of Health. 1st February 2014. URL: <http://www.health.gov.il/LegislationLibrary/health-mazon09A.pdf>
  50. Scott-Thomas C. WHO targets a trans fat-free Europe. *Breaking News on Food & Beverage Development – Europe.* Foodnavigator.com. 19.09.2014.
  51. Межгосударственный стандарт ГОСТ 31754-2012 (ISO 13884:2003, NEQ; ISO 15304:2002, NEQ) «Масла растительные, жиры животные и продукты их переработки. Методы определения массовой доли трансизомеров жирных кислот». М. : Стандартинформ, 2014.

## References

1. Zaytseva L.V., Nechaev A.P., Bessonov V.V. Trans isomers of fatty acids: the history of the issue, the urgency of problems and solutions. Moscow: DeLee Plus, 2012: 56 p. (in Russian)
2. Zaytseva L.V., Nechaev A.P. Biochemical aspects of the consumption of trans-fatty acids. *Voprosy dietologii [Questions of Nutrition].* 2012; Vol. 2 (4): 17–23. (in Russian)
3. Ackman R.G. Has a long-term coexistence adapted us to cope with trans fatty acids? *J Food Lipids.* 1997; Vol. 4: 295–318.
4. Mozaffarian D., Aro A., Willet W.C. Health effects of trans-fatty acids: Experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2009; Vol. 63: S5–21.
5. Roy A., Chardigny J.M., Bauchart D., Ferlay A., et al. Butters rich either in trans-10-C18:1 or in trans-11-C18:1 plus cis-9,trans-11 CLA differentially affect plasma lipids and aortic fatty streak in experimental atherosclerosis in rabbits. *Animal.* 2007; Vol. 1: 467–76.
6. Bauchart D., Roy A., Lorenz S., Chardigny J.M., et al. Butters varying in trans 18:1 and cis-9,trans-11 conjugated linoleic acid modify plasma lipoproteins in the hypercholesterolemic rabbit. *Lipids.* 2007; Vol. 42: 123–133.
7. Dupasquier C.M., Patenaude A.F., Blackwood D.P., Chouinard Y., et al. Elaidic and vaccenic trans fatty acids have different effects on atherosclerotic development in low density lipoprotein receptor deficient (LDLr2/2) mice. *Ann Nutr Metab.* 2007; Vol. 51: 266.
8. Jakobsen M.U., Overvad K. Observational epidemiological studies on intake of trans fatty acids and risk of ischaemic heart disease In: *Trans Fatty Acids in Human Nutrition.* 2nd ed. Bridgewater, UK: The Oily Press, 2009: 255–306.
9. Baylin A., Kabagambe E.K., Ascherio A., Spiegelman D., et al. High 18:2 trans-fatty acids in adipose tissue are associated with increased risk of nonfatal acute myocardial infarction in Costa Rican adults. *J Nutr.* 2003; Vol. 133: 1186–91.
10. Lemaitre R.N., King I.B., Mozaffarian D., Sotoodehnia N., et al. Plasma phospholipids trans fatty acids, fatal ischemic heart disease, and sudden cardiac death in older adults: The cardiovascular health study. *Circulation.* 2006; Vol. 114: 209–15.
11. Anderson R.L., Fullmer C.S.J., Hollenbach E.J. Effects of the trans isomers of linoleic acids on the metabolism of linoleic acid in rats. *J Nutr.* 1975; Vol. 105: 393–400.
12. Hwang D.H., Kinsella J.E. The effects of trans-trans-methyl linoleate on the concentration of prostaglandins and their precursors in rat. *Prostaglandins.* 1979; Vol. 17: 543–59.
13. Shimp J.L., Bruckner G., Kinsella J.E. The effects of dietary trilinolein on fatty acids and acyl desaturases in rat liver. *J Nutr.* 1982; Vol. 112: 722–35.
14. Carlson S.E., Neuringer M. Polyunsaturated fatty acid status and neurodevelopment: a summary and critical analysis of the literature. *Lipids.* 1999; Vol. 34: 171–8.
15. Clandinin M.T. Brain development and assessing the supply of polyunsaturated fatty acids. *Lipids.* 1999; Vol. 34: 131–7.
16. Innis S.M., Sprecher H., Hachey D., Edmond J., Anderson R.E. Neonatal polyunsaturated fatty acid metabolism. *Lipids.* 1999; Vol. 34: 139–49.
17. Lock A.L., Bauman D.E. Modifying milk fat composition of dairy cows to enhance fatty acids beneficial to human health. *Lipids.* 2004; Vol. 39: 1197–206.
18. Kuhnt K., Moeckel P., Jahreis G. Trans-11 18:1 is effectively Δ9-desaturated compared with trans-12 18:1 in human. *Br J Nutr.* 2006; Vol. 95: 752–61.
19. Turpeinen A.M., Mutanen M., Aro A., Salminen I., et al. Bioconversion of vaccenic acids to conjugated linoleic acid in humans. *Am J Clin Nutr.* 2002; Vol. 76: 504–10.
20. Brouwer I.A., Wanders A.J., Katan M.B. Trans fatty acids and cardiovascular health: Research completed? *Eur J Clin Nutr.* 2013; Vol. 67: 541–7.
21. Chujo H., Yamasaki M., Nou S., Koyanagi N., et al. Effect of conjugated linoleic acid on growth factor-induced proliferation of human breast cancer cells. *Cancer Lett.* 2003; Vol. 202: 81–7.
22. Miller A., McGrath E., Stanton C., Devery R. Vaccenic acid (t11-18:1) is converted to c9,t11-CLA in MCF-7 and SW 480 cancer cells. *Lipids.* 2003; Vol. 38: 623–32.
23. Miller A., Stanton C., Murphy J., Devery R. Conjugated linoleic acid (CLA)-enriched milk fat inhibits growth and modulates CLA-responsive biomarkers in MCF-7 and SW 480 human cancer cell lines. *Br J Nutr.* 2003; Vol. 90: 877–85.
24. Parodi P.W. Milk fat in human nutrition. *Aust J Dairy Tech.* 2004; Vol. 59: 3–59.

25. Choi Y., Kim Y.C., Han Y.B., Park Y., et al. The trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid downregulates stearoyl-CoA desaturase 1 gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *J Nutr.* 2000; Vol. 130: 1920–4.
26. Moon H.S., Lee H.G., Chung C.G., Guo D.D., et al. Leptin-induced matrix metalloproteinase-2 secretion is suppressed by trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Res Commun.* 2007; Vol. 356: 955–60.
27. Park Y., Pariza M.W. Lipoxygenase inhibitors inhibit heparin releasable lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes and enhance bodyweight reduction mice by conjugated linoleic acid. *Biochim Biophys Acta* 2001; Vol. 1534: 27–33.
28. Riserus U., Amer P., Brismar K., Vessby B. Treatment with dietary trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid isomers causes isomer-specific insulin resistance in obese men with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2002; Vol. 25: 1516–21.
29. Riserus U., Vessby B., Amer P., Zethelius B. Supplementation with trans-10, cis-12 conjugated linoleic acid induces hyperproinsulinemia in obese men: close association with impaired insulin sensitivity. *Diabetologia.* 2004; Vol. 47: 1016–9.
30. Kemp M.Q., Brandon D.J., Romagnolo D.F. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through a p53-dependant mechanism: effect on expression of G1-restriction point in breast and colon cancer cells. *J Nutr.* 2003; Vol. 133: 3670–7.
31. Rajakangas J., Basu S., Salminen I., Mutanen M. Adenoma growth stimulation by the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid (CLA) is associated with changes in mucosal NF- $\kappa$ B and cyclin D1 protein levels in the Min mouse. *J Nutr.* 2003; Vol. 133: 1943–8.
32. Kostogryz R.B., Maslak E., Franczyk-farow M., Gajda M., et al. Effects of trans-10,cis-12 and cis-9,trans-11 CLA on atherosclerosis in apoE/LDLR-/- mice. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2011; Vol. 113: 572–83.
33. Tricon S., Burdge G.C., Kew S., Banerjee T., et al. Opposing effects of cis-9,trans-11 and trans-10,cis-12 conjugated linoleic acid on blood lipids in healthy humans. *Am J Clin Nutr.* 2004; Vol. 80: 614–20.
34. Igarashi M., Miyazawa T. Preparation and fractionation of conjugated trienes from  $\alpha$ -linolenic and their growth-inhibitory effects on human tumor cells and fibroblasts. *Lipids.* 2005; Vol. 40: 109–13.
35. Suzuki R., Nogushi R., Ota T., Masayuki A., et al. Cytotoxic effect of conjugated trienoic fatty acids on mouse tumor and monocytic leukemia cells. *Lipids.* 2001; Vol. 36: 477–82.
36. Aldai N., de Renobales M., Barron L.J.R., Kramer J.K.G. What are the trans fatty acids issues in foods after discontinuation of industrially produced trans fats? Ruminant products, vegetable oils, and synthetic supplements. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2013; Vol. 115: 1378–1401.
37. Kulakova S.N., Viktorov E.V., Levachev M.M. Trans-fatty acids in foods. [Oils and Fats]. 2008; Vol. 3: 11–2. (in Russian)
38. Magomedov G.O., Miroshnikova T.N. Lauric cocoa butter substitutes and non-lauric types. Analysis, advantages, disadvantages. [Confectionery]. 2010; Vol. 4: 8–10. (in Russian)
39. Skokan L.E., Ryseva N.V., Linovskiy N.V. On the use of fat - cocoa butter substitutes in the production of non-lauric group confectionary glaze. *Confectionery.* 2010; Vol. 4: 12–3. (in Russian)
40. Craig-Schmidt M.C., Rong Y. Evolution of world consumption of trans fatty acids In: *Trans Fatty Acids in Human Nutrition.* 2nd ed. Bridgewater, UK: The Oily Press, 2009: 329–380.
41. Aldai N., Dugan M.E.R., Rolland D.C., Kramer J.K.G. Survey of fatty acid composition of Canadian beef: 1. Backfat and longissimus lumborum muscle. *Can J Anim Sci.* 2009; Vol. 89: 315–29.
42. Leheska J.M., Thompson L.D., Howe J.C., Hentges E., et al. Effects of conventional and grass feeding systems on the nutrient composition of beef. *J Anim Sci.* 2008; Vol. 88: 3575–85.
43. Auldust M.J., Kay J.K., Thompson N.A., Napper A.R., Kolver E.S. Brief communication. Concentration of conjugated linoleic acid in milk from cows grazing pasture or fed a total mixed ration for an entire lactation. *Proc N Z Soc Anim Prod.* 2002; Vol. 62: 240–7.
44. Lock A.L., Garnsworthy P.C. Seasonal variation in milk conjugated linoleic acid and delta(9)-desaturase activity in dairy cows. *Livest Prod Sci.* 2003; Vol. 79: 47–59.
45. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic disease. Report of Joint WHO/FAO Expert Consultation In: *WHO Technical Report Series 916.* Geneva, 2003.
46. World Health Organization. A comprehensive global monitoring framework including indicators and a set of voluntary global targets for prevention and control of noncommunicable disease In: *Second WHO Discussion Paper.* Geneva, 2012. URL: [http://www.int/nmh/events/2012/discussion\\_peper2\\_20120322.pdf](http://www.int/nmh/events/2012/discussion_peper2_20120322.pdf)
47. Friesen R., Innis S.M. Trans fatty acids in human milk in Canada declined with the introduction of trans fat food labeling. *J Nutr.* 2006; Vol. 136: 2559–61.
48. IMACE position on trans fatty acids Brussels, April 2015. URL: <http://imace.org/wp-content/uploads/2015/09/FINAL-IMACE-position-TFA-April-20154.pdf>
49. Public Health Regulations (Food) (Nutritional Labeling), Israel Ministry of Health. 1st February 2014. URL: <http://www.health.gov.il/LegislationLibrary/health-mazon09A.pdf>
50. Scott-Thomas C. WHO targets a trans fat-free Europe. *Breaking News on Food & Beverage Development – Europe.* Foodnavigator.com. 19.09.2014.
51. Interstate standard GOST 31754-2012 (ISO 13884: 2003, NEQ; ISO 15304: 2002, NEQ) «Vegetable oils, animal fats and derived products. Methods for determination of trans fatty acids». Moscow: Standartinform, 2014. (in Russian)

## Для корреспонденции

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

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

## Влияние рутина и гесперидина на экспрессию гена *Nrf2* и активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы при их раздельном и совместном действии

Effect of rutin and hesperidin on the expression of *Nrf2* gene and the activity of hemoxygenase-1 and NAD(P)H-quinone oxidoreductase at their separate and combined action

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

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

Флавоноиды рутин (Р) и гесперидин (Гес) обладают широким спектром биологической активности, основу которой составляют выраженные антирадикальные свойства и способность повышать активность антиоксидантных ферментов, в том числе активность гемоксигеназы-1 (ГО-1) и NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы (ХР). Полагают, что главным регулятором активности ГО-1 и ХР является транскрипционный фактор *Nrf2*. Целью настоящей работы было изучение влияния Р и Гес на экспрессию гена и белка *Nrf2*, на активность и экспрессию мРНК и белка ГО-1 и ХР при их раздельном и совместном действии. Включение в рацион крыс-самцов линии Вистар (с исходной массой тела 180–200 г) в течение 14 дней Р (400 мг на 1 кг массы тела) и Гес (400 мг на 1 кг массы тела) раздельно или совместно не оказывало токсического или прооксидантного действия, которое оценивали по уровню в печени малонового диальдегида, гидроперекисей липидов, восстановленного и окисленного глутатиона. Р и в меньшей степени Гес вызывали возрастание активности ГО-1 и ХР. Их совместное действие на активность ГО-1 практически не отличалось от раздельного эффекта флавоноидов. Комбинированное действие Р и Гес на активность ХР носило аддитивный характер. По данным вестерн-блоттинга, изменения уровня белка ГО-1, ХР и *Nrf2* при действии Р и Гес раздельно или совместно не являлись статистически значимыми. Результаты полимеразной цепной реакции в режиме реального времени показали наличие небольших, хотя и статистически значимых, изменений уровня экспрессии генов *Nrf2* (*Nrf2*), ГО-1 (*Htoх1*) и ХР (*NQO1*) как при раздельном, так и при совместном действии Р и Гес. Таким образом, полученные результаты показали, что высокие дозы Р и Гес раздельно или совместно не оказывают значительного влияния на

экспрессию гена и белка транскрипционного фактора *Nrf2* и что обнаруженное возрастание активности *HO-1* и *XP* не связано с усилением экспрессии генов *Hmox1* и *NQO1*.

**Ключевые слова:** рутин, гесперидин, *Nrf2*, гемоксигеназа-1, хинонредуктаза

*Flavonoids rutin (R) and hesperidin (Hes) have a broad spectrum of the biological activity based on their antiradical properties and ability to increase the activity of antioxidant enzymes, including the activity of heme oxygenase-1 (HO-1) and NAD(P)H-quinone oxidoreductase (QR). It is supposed that the main regulator of the activity of HO-1 and QR is the transcription factor Nrf2. The purpose of the study was to determine the effects of R and Hes on the expression of Nrf2 gene and protein, on the activity and mRNA and protein expression of HO-1 and QR at their separate and combined action. Administration in diet of male Wistar rats (with initial body weight 180–200 g) R (400 mg/kg b.w.) and Hes (400 mg/kg b.w.) during 14 days separately or in combination had no toxic or pro-oxidant effect, which were assessed by the level of liver MDA, hydroperoxides of lipids, reduced and oxidized glutathione. R and, to a lesser extent, Hes caused increased activity of HO-1 and QR. Their combined effect on the activity of HO-1 did not differ from the separate effect of each flavonoid. The combined action of R and Hes on the activity of QR was additive. According to Western blotting, changes in HO-1, Nrf2 and QR protein levels under the action of R and Hes separately or in combination were not statistically significant. The results of real time PCR demonstrated the presence of small, but statistically significant, changes in the level of expression of the genes Nrf2 (Nrf2), HO-1 (Hmox1) and QR (NQO1) both for separate and combined action of R and Hes. Thus, the obtained results showed that high-dose of R and Hes separately and in combination didn't significantly affect the gene and protein expression of transcription factor Nrf2 and that the increased activity of HO-1 and QR was not associated with the increased expression of Hmox1 and NQO1 genes.*

**Keywords:** rutin, hesperidin, heme oxygenase-1, NAD(P)H-quinone oxidoreductase

**Р**утин (Р) и гесперидин (Гес) являются основными представителями двух наиболее изученных подклассов флавоноидов – флавонолов и флаванолов. Они имеют близкую структуру, оба содержат в качестве гликозильного остатка рутинозу (6-О-*L*-рамнозил-*D*-глюкозу), оба в толстой кишке подвергаются последовательному действию бактериальных ферментов –  $\alpha$ -*L*-рамнозидазы и  $\beta$ -глюкозидазы – с образованием агликонов кверцетина и гесперидина, метаболизм которых в энтероцитах осуществляется одними и теми же ферментами – UDP-глюкуронозилтрансферазами и сульфотрансферазами [1, 2]. Р и Гес, как и их агликоны – кверцетин и гесперидин, обладают широким спектром биологической активности, в основе которой находятся выраженные антиоксидантные свойства [3–5]. В разных модельных системах *in vitro* Р и Гес проявляют антирадикальную активность, сравнимую или превосходящую активность таких природных антиоксидантов, как витамины Е и С [6]. В то же время в исследованиях *in vivo* в условиях окислительного стресса разной этиологии было обнаружено, что антиоксидантная активность Р и Гес связана

не только с их антирадикальными свойствами, но и со способностью активировать антиоксидантные ферменты [4, 7–9].

В настоящее время установлено, что главным регулятором активности антиоксидантных ферментов является транскрипционный фактор *Nrf2* [10–13]. Он инициирует экспрессию генов, содержащих в промоторной области регуляторный элемент ARE (антиоксидант-респонсивный элемент). В цитоплазме клетки *Nrf2* связан с репрессивным белком Кеар1, который регулирует его убиквитинирование и деградацию и определяет его низкую базальную экспрессию, достаточную для поддержания внутриклеточного гомеостаза. В условиях окислительного стресса действие оксидантов и электрофилов приводит к модификации (окислению или алкилированию) специфических тиолов цистеина в молекулах Кеар1 и *Nrf2*, подавлению убиквитинирования *Nrf2*, освобождению и транслокации его в ядро, где он связывается с ARE генов-мишеней.

К *Nrf2*/ARE-регулируемым генам относятся гены большого числа антиоксидантных ферментов и многих ферментов детоксикации (II фазы метаболизма ксенобио-

тиков), в том числе NAD(P)H-хиноноксидоредуктазы (ХР) и гемоксигеназы-1 (ГО-1). ХР и ГО-1 часто относят к ферментам II фазы метаболизма ксенобиотиков, но они имеют важное значение и для антиоксидантной защиты клетки. Так, ХР представляет собой флавопротеин, который катализирует восстановление широкого спектра эндогенных и экзогенных хинонов, хинониминов и некоторых азотсодержащих соединений, используя в качестве доноров атома водорода NADH или NADPH. Антиоксидантная активность ХР реализуется за счет ингибирования окислительно-восстановительных циклических трансформаций хинонов, что снижает возможность генерации активных форм кислорода (супероксидного аниона и перекиси водорода), и обеднения пула тиолов. Кроме того, ХР участвует в метаболизме двух природных хинонов-антиоксидантов – убихинона (коэнзима Q) (восстанавливая его в активный убихинол) и  $\alpha$ -токоферола (восстанавливая его хинон в гидрохинон с высокой антиоксидантной активностью) [10, 14, 15].

ГО-1 является лимитирующим звеном превращения прооксидантного гема в билирубин, оказывающий антирадикальное действие в отношении супероксидных и пероксильных радикалов. Общее свойство индукторов этого фермента – способность вызывать окислительный стресс. Многие авторы отмечают, что активность ГО-1 является одним из самых чувствительных индикаторов клеточного повреждения и индукция ее приводит к усилению антиоксидантной и противовоспалительной функций клетки, тем самым определяя степень способности ее к выживанию [10, 11].

Природными индукторами сигнальной системы Nrf2/ARE являются многие полифенолы и в первую очередь соединения, содержащие -ОН группы в орто- и пара-положении [16]. К их числу относят флавоноиды кверцетин, Гес, а также эпигаллокатехингаллат. Предполагают, что способностью активировать Nrf2 обладают не сами фенольные индукторы, а высокореактивные продукты их окисления – хиноны, активно взаимодействующие с тиоловыми группами, в том числе с критическими тиолами цистеина Keap1 [11, 17].

Следует отметить, что в настоящее время происходит интенсивное накопление данных о свойствах и молекулярных механизмах биологической активности отдельных флавоноидов и имеются лишь единичные сведения об их взаимодействии при совместном поступлении в организм. Учитывая близкую структуру, общие пути метаболизма и наличие общих мишеней действия Р и Гес, **целью** настоящей работы было изучение их влияния на экспрессию гена *Nrf2*, на активность ГО-1 и ХР, экспрессию мРНК и белка ГО-1 и ХР при их раздельном и совместном поступлении.

## Материал и методы

Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 180–200 г. Крысы были разделены на 4 группы по 8 животных в каждой и со-

держались по 2–3 особи в клетке (“Techniplast”, Италия). В работе придерживались нормативов содержания лабораторных животных в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или в иных научных целях (Страсбург, 1986 г.).

Крысы контрольной группы в течение 14 дней получали стандартный полусинтетический рацион, крысы 1-й опытной группы – тот же рацион с включением Р (“Sigma-Aldrich”, США) в количестве 400 мг на 1 кг массы тела, животные 2-й опытной группы получали рацион с включением Гес (“Sigma-Aldrich”, США) в том же количестве, крысы 3-й опытной группы – рацион, содержащий Р и Гес в количестве 400 мг каждого на 1 кг массы тела. Животные получали питьевую воду без ограничений и корм ежедневно в одно и то же время в режиме свободного доступа из расчета 15 г сухого корма на крысу. Контроль за поедаемостью корма и состоянием животных проводили ежедневно, контроль массы тела – через день.

В гомогенатах печени определяли содержание малонового диальдегида (МДА) [18], гидроперекисей липидов [19], восстановленного и окисленного глутатиона [20]. В микросомальной и цитозольной фракциях, выделенных из печени, определяли, соответственно, активность ГО-1 [21] и ХР [22].

## Полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией в режиме реального времени

При подготовке к проведению обратной транскрипции (ОТ) из печени выделяли общую РНК по методу [23] с помощью реагента “TRI Reagent” (“Sigma-Aldrich”, США). Концентрацию РНК определяли на спектрофотометре “NanoDrop 1000” (“Thermo Scientific”, США).

Для проведения ОТ готовили смесь общим объемом 25 мкл, состоящую из 5 мкл 5-кратного буфера для M-MuLV обратной транскриптазы («СибЭнзим», РФ), 5 мкл смеси дезоксинуклеотид-трифосфатов (2,5 мМ каждый) («СибЭнзим», РФ), 4 мкл 83 мкМ oligo(dT)-праймера («Литех», РФ), 4,57 мкл DEPC-воды (“Thermo Scientific”, США), 0,63 мкл (25Е) ингибитора РНКаз RiboLock (“Thermo Scientific”, США), 0,8 мкл (160Е) M-MuLV обратной транскриптазы («СибЭнзим», РФ) и 5 мкл РНК (0,4 мкг/мкл). Реакцию ОТ проводили на приборе “CFX 96” (“Bio-Rad”, США) при 37 °С в течение 1 ч. Полученную в реакции ОТ комплементарную ДНК (кДНК) использовали для оценки экспрессии генов ХР (*NQO1*), ГО-1 (*Hmox1*), *Nrf2* (*Nrf2*) и  $\beta$ -актина (*Actb*) методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени. Реакционная смесь для ПЦР общим объемом 25 мкл содержала 12,5 мкл 2-кратного iQ SYBR Green Supermix (“Bio-Rad”, США) (100 мМ KCl, 40 мМ Трис-HCl pH 8,4, 0,4 мМ дезоксинуклеотид-трифосфаты, 50 ед/мл iTaq ДНК-полимераза, 6 мМ MgCl<sub>2</sub>, интеркалирующий краситель SYBR Green I, 20 нМ флуоресцеин и стабилизаторы), по 2,5 мкл прямого и обратного праймеров к исследуемому гену (концентрация праймеров

1 ОЕ/мл) («Литех», РФ), 5 мкл воды без нуклеаз (“Thermo Scientific”, США) и 2,5 мкл кДНК в разведении 1:10. Последовательность праймеров представлена в табл. 1.

Аmplификацию проводили на приборе «CFX 96» (“Bio-Rad”, США). Реакцию ПЦР для всех изучаемых генов проводили по следующей схеме: активация iTaq ДНК-полимеразы при 95 °С в течение 3 мин; 40 циклов, каждый из которых состоял из денатурации при 95 °С в течение 15 с для *Actb* и *Nrf2*; 20 с – *NQO1* и 5 с – *Hmox1*, отжига праймеров (58 °С, 15 с для *Actb*; 58 °С, 20 с – *Nrf2*; 60 °С, 30 с – *NQO1* и *Hmox1*) и синтеза продукта при 72 °С в течение 45 с – для *Actb*, 27 с – *Nrf2*; 30 с – *NQO1* и 10 с – *Hmox1*; после окончания циклов проводили контроль специфичности праймеров с помощью анализа кривой плавления (melt curve) в диапазоне 50–95 °С (шаг 0,5 °С по 10 с каждый).

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

### Вестерн-блоттинг

Субклеточное фракционирование проводили по стандартному методу. Ткань гомогенизировали в стеклянном гомогенизаторе Поттера–Эльвейма с тефлоновым пестиком в трехкратном объеме раствора 0,25 М сахарозы и 0,001 М ЭДТА, pH 7,2–7,4, при 1200 об/мин в течение 90 с. Для освобождения от неразрушившихся клеток гомогенат центрифугировали при 100g в течение 5 мин. Полученную надосадочную фракцию центрифугировали при 1000g в течение 10 мин. Осадок дважды ресуспендировали в трехкратном объеме буфера и центрифугировали при 600g в течение 10 мин. Объединенные надосадочные фракции после каждого центрифугирования составили цитоплазматическую фракцию. Ядерную фракцию получали путем ресуспендирования осадка в 4-кратном объеме буфера при 900 об/мин в течение 60 с. Полученные фракции хранили при -20 °С.

В цитоплазматической фракции определяли уровень белков ГО-1, XP, *Nrf2*, в ядерной – уровень белка *Nrf2*. Общее содержание белка в пробах определяли по методу Брэдфорда с использованием коммерческого реагента согласно инструкции производителя (“Sigma-Aldrich”, США). Образцы ядерной и цитоплазматической фракции, содержащие соответственно по 10 и 20 мкг белка, подвергали электрофоретическому разделению в 10% полиакриламидном геле при 200В в течение 50 мин (“Mini-Protean Tetra Cell”, “Bio-Rad”, США) с последующим переносом на поливинилидендифторидную (PVDF) мембрану при 20В в течение 30 мин (“Trans-Blot SD Cell”, “Bio-Rad”, США). Мембраны инкубировали в 5% растворе обезжиренного сухого молока («Bio-Rad»,

Таблица 1. Последовательности праймеров

Ген	Нуклеотидная последовательность праймеров
<i>Actb</i>	F CgTTgACATCCgTAAAgACCTC R TAggAgCCAgggCAGTAATCT
<i>Nrf2</i>	F GACCTAAAgCACAgCCAACACAT R CТCAATCggCTTgAATgTTTgTC
<i>NQO1</i>	F gTgAgAAgAgCCGTgATTgT R CCTgTgATgTCgTTCTTggA
<i>Hmox1</i>	F ACCCCACCAAgTTCAAACAg R gAgCAGgAAggCggTCTTAg

США) в TBST буфере (“Bio-Rad”, США) в течение 50 мин при комнатной температуре, затем оставляли на ночь при 4 °С в растворе соответствующих антител в TBST буфере [разведение *Nrf2* (“Santa Cruz Biotechnology”, США) – 1:100, SP-1 (“Sigma-Aldrich”, США) – 1:250, ГО-1 (“Sigma-Aldrich”, США) – 1:100, XP (“Sigma-Aldrich”, США) – 1:400, глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (ГАФДГ) (“Sigma-Aldrich”, США) – 1:10000, актина (“Sigma-Aldrich”, США) – 1:250]. После 5-кратного промывания в TBST буфере мембраны обрабатывали раствором IgG-HRP (“Bio-Rad”, США) (разведение 1:3000) и Streptactin-HRP (“Bio-Rad”, США) (разведение 1:20 000) в TBST буфере в течение 45 мин при комнатной температуре. После 6-кратного промывания в TBST буфере мембраны обрабатывали в течение 5 мин смесью субстратов “Immun-Star HRP” (“Bio-Rad”, США) и далее оценивали интенсивность хемилюминесценции на системе геледокументирования “ChemIDoc XRS” (“Bio-Rad”, США) с помощью программы Quantity One (“Bio-Rad”, США). При этом уровни экспрессии белков *Nrf2*, ГО-1 и XP нормализовали относительно уровня экспрессии белков сравнения: актина, ГАФДГ и SP-1. Данные представляли в виде средних значений из трех независимых определений.

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

### Результаты и обсуждение

Включение в рацион Р и Гес как по отдельности, так и совместно не оказывало какого-либо влияния на общее состояние животных, массу тела и относительную массу печени. С целью выявления возможного прооксидантного действия Р и Гес, точнее продуктов их окисления, в печени крыс определяли содержание некоторых маркеров окислительного стресса. Полученные результаты показали, что индивидуальное или совмест-

**Таблица 2.** Влияние рутина и гесперидина на маркеры окислительного стресса при их отдельном и совместном действии

Показатель	Группа животных, рацион			
	контрольная, базальный	1-я опытная, +Р	2-я опытная, +Гес	3-я опытная, +Р +Гес
МДА, нмоль/г ткани	64,5±3,8	72,1±2,0	65,0±5,6	77,1±5,3
Гидроперекиси липидов, мкмоль/г ткани	0,32±0,01	0,35±0,00	0,33±0,01	0,32±0,02
Глутатион восстановленный, мкмоль/г ткани	4,10±0,10	4,41±0,22	4,18±0,14	3,75±0,30
Глутатион окисленный, мкмоль/г ткани	0,58±0,02	0,58±0,02	0,62±0,02	0,56±0,03
Глутатион восстановленный/окисленный	7,07±0,24	7,66±0,48	6,82±0,36	6,77±0,55

**Таблица 3.** Влияние рутина и гесперидина на активность гемоксигеназы-1 и NAD(P)H-хинооксидоредуктазы при их отдельном и совместном действии

Показатель	Группа животных, рацион			
	контрольная, базальный	1-я опытная, +Р	2-я опытная, +Гес	3-я опытная, +Р +Гес
ГО-1, мкмоль/мин×мг белка	7,36±0,23 <sup>a</sup>	9,45±0,60 <sup>b</sup>	9,14±0,93 <sup>a, b</sup>	8,57±0,59 <sup>a, b</sup>
ХР, мкмоль/мин×мг белка	0,18±0,02 <sup>a</sup>	0,29±0,04 <sup>b</sup>	0,23±0,07 <sup>a, b</sup>	0,32±0,05 <sup>b</sup>

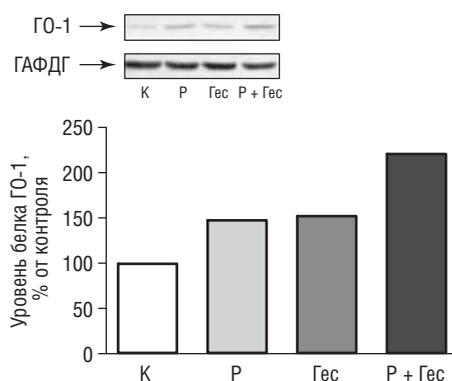
Примечание. Различия между значениями, обозначенными a, b, статистически значимы (p<0,05).

ное воздействие Р и Гес не приводило к достоверным изменениям уровня МДА, гидроперекисей липидов, количества восстановленного и окисленного глутатиона и их соотношения (табл. 2).

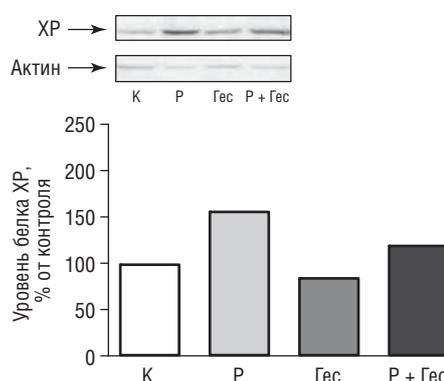
У крыс, получавших рацион с Р или с Гес, обнаруживали умеренное возрастание активности ГО-1 – на 28% (p<0,05) и на 24% (p>0,05) соответственно (табл. 3). У животных 3-й опытной группы, получавших Р вместе с Гес, активность ГО-1 превышала контрольный уровень на 16% (p>0,05) и была ниже активности фермента у крыс 1-й и 2-й опытных групп. Р (1-я опытная группа) вызывал увеличение активности ХР на 61% (p<0,05), а Гес (2-я опытная группа) – на 28% (p>0,05). При совместном действии Р и Гес (3-я опытная группа) активность ХР возрастала на 78% (p<0,05) от контроля, что превышало активность фермента у крыс 1-й (на 10%) и 2-й опытных групп (на 39%).

Результаты вестерн-блот-анализа показали, что уровень белка ГО-1 в печени увеличивался в равной степени (в 1,5 раза) при введении Р или Гес в рацион, и более чем в 2 раза при их совместном введении (рис. 1). Содержание белка ХР также возрастало при действии Р (на 57%), но не изменялось существенно относительно контроля у крыс, получавших с рационом Гес или Гес вместе с Р (рис. 2).

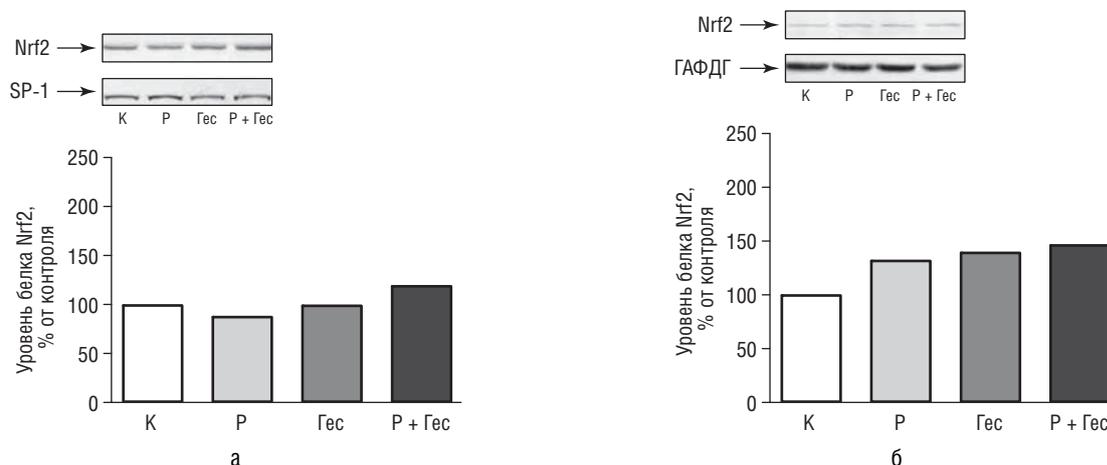
Не обнаружено каких-либо различий между группами в уровне белка Nrf2 в ядерной фракции печени крыс (рис. 3а). В то же время во фракции цитозоля отмечалось умеренное возрастание содержания белка Nrf2: у крыс, получавших Р, на 32%, у получавших Гес – на 40% и у получавших Р и Гес – на 46% (рис. 3б). Во всех случаях изменения уровня белка Nrf2 и изученных ферментов оставались статистически недостоверными.



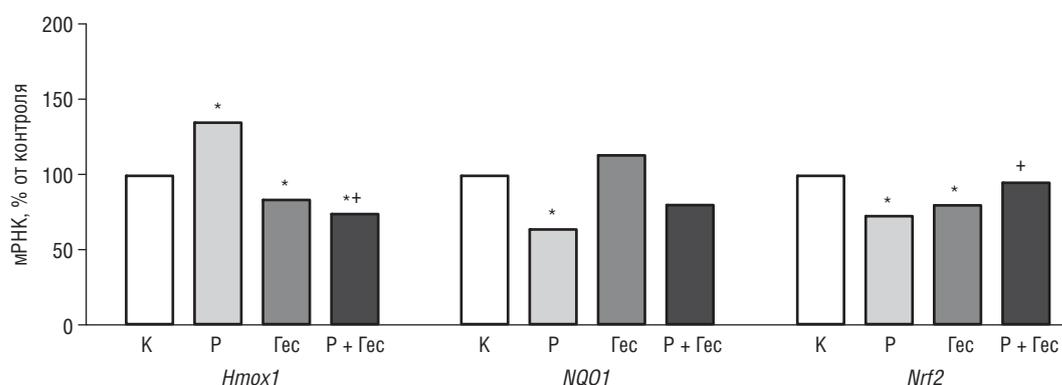
**Рис. 1.** Вестерн-блот-анализ белка гемоксигеназы-1 и содержание белка гемоксигеназы-1 в печени крыс при отдельном и совместном действии рутина и гесперидина



**Рис. 2.** Вестерн-блот-анализ белка NAD(P)H-хинооксидоредуктазы и содержание белка NAD(P)H-хинооксидоредуктазы в печени крыс при отдельном и совместном действии рутина и гесперидина



**Рис. 3.** Вестерн-блот-анализ белка Nrf2 и содержание белка Nrf2 в ядерной (а) и цитозольной (б) фракциях печени крыс при раздельном и совместном действии рутин и гесперидина



**Рис. 4.** Влияние рутин и гесперидина на экспрессию матричной рибонуклеиновой кислоты *Hmox1*, *NQO1* и *Nrf2* при их раздельном и сочетанном поступлении

\* – статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой; + – статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й опытной группой.

По данным ПЦР, содержание мРНК *Hmox1* в печени крыс, получавших рацион с Р, возросло на 35% и практически не отличалось от контрольного уровня у крыс, получавших рацион с Гес (рис. 4). Несмотря на возрастание количества белка ГО-1 при совместном включении в рацион Р и Гес, экспрессия мРНК *Hmox1* снижалась на 26% относительно контроля и на 45% относительно уровня в печени крыс, получавших только Р (рис. 4). Содержание мРНК *NQO1* в печени уменьшалось значительно – на 36% относительно контроля при включении в рацион Р, но не отличалось существенно от контрольного уровня у крыс, получавших Гес или совместно Р с Гес (см. рис. 4). Как Р, так и Гес снижали незначительно, хотя и достоверно, уровень мРНК *Nrf2* в печени соответственно на 27 и 20%. При совместном действии Р и Гес уровень экспрессии мРНК *Nrf2* не отличался от контрольного и был достоверно выше уровня у крыс, получавших только Р (см. рис. 4).

Таким образом, проведенные исследования показали, что даже в больших дозах Р и Гес не оказывают токсиче-

ского или прооксидантного действия на крыс, что подтверждает наши предыдущие данные и данные других авторов [24–26]. При этом Р и в меньшей степени Гес вызвали возрастание активности ГО-1 и ХР. Способность Р и кверцетина индуцировать активность ГО-1 у здоровых интактных крыс показана лишь в единичных исследованиях. Так, дозозависимое возрастание активности ГО-1 обнаруживали у крыс, получавших с рационом Р в дозе 40 и 400 мг на 1 кг массы тела [24]. Длительное введение крысам кверцетина в количестве 100 мг/кг массы тела вызывало избирательное увеличение более чем в 2 раза активности ГО-1 в печени [27]. В то же время в ряде исследований, проведенных как *in vivo*, так и *in vitro* с использованием разных линий клеток, показано, что в условиях окислительного стресса антиоксидантное и противовоспалительное действие Р и кверцетина связано непосредственно с их способностью индуцировать активность ГО-1 [8, 28, 29].

Результаты изучения молекулярных механизмов индуцирующего действия кверцетина на активность ГО-1,

полученные в исследованиях *in vitro*, свидетельствуют о том, что оно опосредовано главным образом активирующим влиянием кверцетина на транскрипционный фактор Nrf2. Так, в клетках нормальной печени человека L02 при индуцированном окислительном стрессе разной этиологии наблюдали усиление транслокации Nrf2 в ядро наряду с усилением экспрессии гена *Hmox1* [30]. Аналогично, в клетках злокачественной мезотелиомы кверцетин индуцировал экспрессию белка Nrf2 и гена *Nrf2*, усиливал его транслокацию в ядро, что сопровождалось индукцией экспрессии мРНК *Hmox1* и белка ГО-1 [31].

Индуцирующее действие Р (400 мг на 1 кг массы тела) на активность ХР при его включении в рацион крыс было обнаружено и в наших предыдущих исследованиях [25]. Способность кверцетина индуцировать активность, экспрессию белка ХР и мРНК *NQO1* также показана *in vitro* на культурах клеток MCF-7 и HepG2 [15, 32]. В этих же экспериментах *in vitro* получены доказательства связи индуцированной кверцетином активации ХР с усилением экспрессии гена и белка Nrf2.

В отличие от результатов, полученных *in vitro*, в настоящей работе не выявлена зависимость индуцирующего действия Р на активность ГО-1 и ХР от его влияния на фактор Nrf2 как на уровне экспрессии мРНК *Nrf2*, так и на уровне экспрессии белка Nrf2 в цитоплазме и ядерной фракции.

Значительно менее изученным остается влияние Гес на активность Nrf2 и Nrf2-регулируемых ферментов. В исследовании у старых крыс со сниженными (по сравнению с молодыми) показателями антиоксидантного статуса введение Гес в дозе 100 мг на 1 кг массы тела в течение 90 дней восстанавливало уровень активности антиоксидантных ферментов миокарда до уровня у молодых крыс, что сопровождалось усилением экспрессии мРНК *Nrf2* и белка Nrf2 [33]. При этом Гес не оказывал какого-либо влияния на изученные показатели у молодых крыс.

Наличие связи между индуцирующим действием Гес на активность ГО-1 и Nrf2 показано в двух работах, про-

веденных на клетках нормальной печени человека L02 [34, 35]. В клетках, подвергавшихся действию H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> или трет-бутил гидропероксида, Гес усиливал транслокацию Nrf2 в ядро и индуцировал активность ГО-1 и экспрессию мРНК *Hmox1* и ферментного белка.

В отличие от данных, полученных на клеточных культурах, в наших исследованиях у крыс, получавших Гес в течение 2 нед, выявлено небольшое недостоверное возрастание активности ГО-1 и ХР при отсутствии существенного изменения экспрессии их генов и экспрессии гена и белка Nrf2.

Данные о комбинированном действии Р и Гес на активность ГО-1 и ХР и других антиоксидантных ферментов, так же как и сведения о взаимном влиянии этих флавоноидов на их биодоступность и метаболизм в организме, фактически отсутствуют. Полученные нами результаты показали, что совместное действие Р и Гес приводит к небольшому уменьшению индивидуальных эффектов Р и Гес на активность ГО-1 и экспрессию гена *Hmox1*. В отличие от ГО-1 активность ХР при совместном поступлении Р и Гес превышала активность фермента у крыс, получавших только Р или Гес, что можно оценить как аддитивность их эффектов. Это взаимодействие, однако, не прослеживалось на уровне экспрессии мРНК *NQO1* и белка ХР.

Таким образом, можно заключить, что *in vivo* Р и Гес в высоких дозах как при раздельном, так и при совместном включении в рацион крыс не проявляли прооксидантную активность и не оказывали значительного влияния на экспрессию гена и белка транскрипционного фактора Nrf2 и обнаруженное при этом возрастание активности ГО-1 и ХР не связано с усилением экспрессии генов *Hmox1* и *NQO1*. Эти результаты значительно отличаются от данных, полученных *in vitro*. Можно предположить, что, наряду с различиями в действующих концентрациях *in vitro* и *in vivo*, важную роль играет тот факт, что, попадая в организм, Р и Гес быстро метаболизируются и в крови выявляют почти исключительно их метаболиты: кверцетин и гесперитин [1, 36, 37], биологическая активность которых не изучена.

## Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Балакина Анастасия Станиславовна – аспирант

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

Трусов Никита Вячеславович – научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: nikkitosu@yandex.ru

Авреньева Людмила Ивановна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: avrenyeva@ion.ru

Гусева Галина Владимировна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: mailbox@ion.ru

Аксенов Илья Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: aksenov@ion.ru

Кравченко Лидия Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: kravchenko@ion.ru

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

E-mail: tutelyan@ion.ru

## Литература

1. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флаваноны: пищевые источники, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотиков // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 5. С. 4–23.
2. Amaretti A., Raimondi S., Leonardi A. et al. Hydrolysis of the rutinose-conjugates flavonoids rutin and hesperidin by the gut microbiota and bifidobacteria // *Nutrients*. 2015. Vol. 7, N 4. P. 2788–2800.
3. Chua L.S. A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities // *J. Ethnopharmacol.* 2013. Vol. 150, N 3. P. 805–817.
4. Parhiz H., Roohbakhsh A., Soltani F. et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models // *Phytother. Res.* 2015. Vol. 29, N 3. P. 323–331.
5. Roohbakhsh A., Parhiz H., Soltani F. et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases // *Life Sci.* 2015. Vol. 124. P. 64–74.
6. Yang J., Guo J., Yuan J. In vitro antioxidant properties of rutin // *LWT Food Sci. Technol.* 2008. Vol. 41. P. 1060–1066.
7. Kamel K.M., Abd El-Raouf O.M., Metwally S.A. et al. Hesperidin and rutin, antioxidant citrus flavonoids, attenuate cisplatin-induced nephrotoxicity in rats // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* 2014. Vol. 28, N 7. P. 312–319.
8. Liu S., Hou W., Yao P. et al. Heme oxygenase-1 mediates the protective role of quercetin against ethanol-induced rat hepatocytes oxidative damage // *Toxicol. In Vitro*. 2012. Vol. 26, N 1. P. 74–80.
9. Wang J., Zhu H., Yang Z., Liu Z. Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats // *Indian J. Pharmacol.* 2013. Vol. 45, N 4. P. 395–398.
10. Ляхович В.В., Вавилин В.А., Зенков Н.К., Меньщикова Е.Б. Активная защита при окислительном стрессе. Антиоксидант – респонсивный элемент // *Биохимия*. 2006. Т. 71, № 9. С. 1183–1197.
11. Турпаев К.Т. Сигнальная система Keap1-Nrf2. Механизм регуляции и значение для защиты клеток от токсического действия ксенобиотиков и электрофильных соединений // *Биохимия*. 2013. Т. 78, № 2. С. 147–166.
12. Kobayashi A., Kang M.I., Watai Y. et al. Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1 // *Mol. Cell Biol.* 2006. Vol. 26, N 1. P. 221–229.
13. Ma Q., He X. Molecular basis of electrophilic and oxidative defense: promises and perils of Nrf2 // *Pharmacol. Rev.* 2012. Vol. 64, N 4. P. 1055–1081.
14. Dinkova-Kostova A.T., Talalay P. NAD(P)H:quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector // *Arch. Biochem. Biophys.* 2010. Vol. 501, N 1. P. 116–123.
15. Tanigawa S., Fujii M., Hou D.X. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin // *Free Radic. Biol. Med.* 2007. Vol. 42, N 11. P. 1690–1703.
16. Dinkova-Kostova A.T., Wang X.J. Induction of the Keap1/Nrf2/ARE pathway by oxidizable diphenols // *Chem. Biol. Interact.* 2011. Vol. 192, N 1–2. P. 101–106.
17. Lemmens K.J., Vrolijk M.F., Bouwman F.G. et al. The minor structural difference between the antioxidants quercetin and 4'-O-methylquercetin has a major impact on their selective thiol toxicity // *Int. J. Mol. Sci.* 2014. Vol. 15, N 5. P. 7475–7484.
18. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Anal. Biochem.* 1979. Vol. 95, N 2. P. 351–358.
19. Hermes-Lima M., Willmore W.G., Storey K.B. Quantification of lipid peroxidation in tissue extracts based on Fe(III)xylenol orange complex formation // *Free Radic. Biol. Med.* 1995. Vol. 19, N 3. P. 271–280.
20. Anderson M.E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples // *Methods Enzymol.* 1985. Vol. 113. P. 548–555.
21. McNally S.J., Ross J.A., James Garden O., Wigmore S.J. Optimization of the paired enzyme assay for heme oxygenase activity // *Anal. Biochem.* 2004. Vol. 332, N 2. P. 398–400.
22. Benson A.M., Hunkeler M.J., Talalay P. Increase of NAD(P)H:quinone reductase by dietary antioxidants: possible role in protection against carcinogenesis and toxicity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1980. Vol. 77, N 9. P. 5216–5220.
23. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step of RNA isolation by aced guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction // *Anal. Biochem.* 1987. Vol. 162. P. 156–159.
24. Кравченко Л.В., Авреньева Л.И., Аксенов И.В и др. Изучение влияния рутина на защитный потенциал крыс // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 3. С. 22–30.
25. Ускова М.А., Кравченко Л.В., Авреньева Л.И., Тутельян В.А. Влияние пробиотика *Lactobacillus casei* 114001 на биологическую активность рутина // *Бюл. Экспер. биол.* 2010. Т. 149, № 5. С. 510–515.
26. Wiegand H., Boesch-Saadatmandi C., Regos I. et al. Effects of quercetin and catechin on hepatic glutathione-S transferase (GST), NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1), and antioxidant enzyme activity levels in rats // *Nutr. Cancer.* 2009. Vol. 61, N 5. P. 717–722.
27. Tang Y., Tian H., Shi Y. et al. Quercetin suppressed CYP2E1-dependent ethanol hepatotoxicity via depleting heme pool and releasing CO // *Phytomedicine.* 2013. Vol. 20, N 8–9. P. 699–704.
28. Liu C.M., Ma J.Q., Xie W.R. et al. Quercetin protects mouse liver against nickel-induced DNA methylation and inflammation associated with the Nrf2/HO-1 and p38/STAT1/NF-κB pathway // *Food Chem. Toxicol.* 2015. Vol. 82. P. 19–26.
29. Pan P.H., Lin S.Y., Wang Y.Y. et al. Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats // *Free Radic. Biol. Med.* 2014. Vol. 73. P. 106–116.
30. Ji L.L., Sheng Y.C., Zheng Z.Y. et al. The involvement of p62-Keap1-Nrf2 antioxidative signaling pathway and JNK in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity // *Free Radic. Biol. Med.* 2015. Vol. 85. P. 12–23.
31. Lee Y.J., Lee D.M., Lee S.H. Nrf2 expression and apoptosis in quercetin-treated malignant mesothelioma cells // *Mol. Cells.* 2015. Vol. 38, N 5. P. 416–425.
32. Valerio L.G. Jr, Kepa J.K., Pickwell G.V., Quattrochi L.C. Induction of human NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene expression by the flavonol quercetin // *Toxicol. Lett.* 2001. Vol. 119, N 1. P. 49–57.
33. Elavarasan J., Velusamy P., Ganesan T. et al. Hesperidin-mediated expression of Nrf2 and upregulation of antioxidant status in senescent rat heart // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64, N 10. P. 1472–1482.

34. Chen M., Gu H., Ye Y. et al. Protective effects of hesperidin against oxidative stress of tert-butyl hydroperoxide in human hepatocytes // *Food Chem. Toxicol.* 2010. Vol. 48, N 10. P. 2980–2987.
35. Chen M.C., Ye Y.Y., Ji G., Liu J.W. Hesperidin upregulates heme oxygenase-1 to attenuate hydrogen peroxide-induced cell damage in hepatic L02 cells // *J. Agric. Food Chem.* 2010. Vol. 58, N 6. P. 3330–3335.
36. Manach C., Morand C., Demigné C. et al. Bioavailability of rutin and quercetin in rats // *FEBS Lett.* 1997. Vol. 409. P. 12–16.
37. Matsumoto H., Ikoma Y., Sugiura M. et al. Identification and quantification of the conjugated metabolites derived from orally administered hesperidin in rat plasma // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52, N 21. P. 6653–6659.

## References

1. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biological active substances of plant origin. Flavanones: dietary sources, bioavailability, the influence on xenobiotic metabolizing enzymes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (5): 4–23. (in Russian).
2. Amaretti A., Raimondi S., Leonardi A., et al. Hydrolysis of the rutinose-conjugates flavonoids rutin and hesperidin by the gut microbiota and bifidobacteria. *Nutrients*. 2015; Vol. 7 (4): 2788–800.
3. Chua L.S. A review on plant-based rutin extraction methods and its pharmacological activities. *J Ethnopharmacol.* 2013; Vol. 150 (3): 805–17.
4. Parhiz H., Roohbakhsh A., Soltani F., et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytother Res.* 2015; Vol. 29 (3): 323–31.
5. Roohbakhsh A., Parhiz H., Soltani F., et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life Sci.* 2015; Vol. 124: 64–74.
6. Yang J., Guo J., Yuan J. In vitro antioxidant properties of rutin. *LWT Food Sci Technol.* 2008; Vol. 41: 1060–6.
7. Kamel K.M., Abd El-Raouf O.M., Metwally S.A., et al. Hesperidin and rutin, antioxidant citrus flavonoids, attenuate cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *J Biochem Mol Toxicol.* 2014; Vol. 28 (7): 312–9.
8. Liu S., Hou W., Yao P., et al. Heme oxygenase-1 mediates the protective role of quercetin against ethanol-induced rat hepatocytes oxidative damage. *Toxicol In Vitro.* 2012; Vol. 26 (1): 74–80.
9. Wang J., Zhu H., Yang Z., Liu Z. Antioxidative effects of hesperetin against lead acetate-induced oxidative stress in rats. *Indian J Pharmacol.* 2013; Vol. 45 (4): 395–8.
10. Lyakhovich V.V., Vavilin V.A., Zenkov N.K., Menshchikova E.B. Active defense under oxidative stress. The antioxidant responsive element. *Biokhimiia [Biochemistry]*. 2006; Vol. 71 (9): 962–74. (in Russian)
11. Turpaev K.T. Keap1-Nrf2 signaling pathway: mechanisms of regulation and role in protection of cells against toxicity caused by xenobiotics and electrophiles. *Biokhimiia [Biochemistry]*. 2013; Vol. 78 (2): 147–66. (in Russian)
12. Kobayashi A., Kang M.I., Watai Y., et al. Oxidative and electrophilic stresses activate Nrf2 through inhibition of ubiquitination activity of Keap1. *Mol Cell Biol.* 2006; Vol. 26 (1): 221–9.
13. Ma Q., He X. Molecular basis of electrophilic and oxidative defense: promises and perils of Nrf2. *Pharmacol Rev.* 2012; Vol. 64 (4): 1055–81.
14. Dinkova-Kostova A.T., Talalay P. NAD(P)H:quinone acceptor oxidoreductase 1 (NQO1), a multifunctional antioxidant enzyme and exceptionally versatile cytoprotector. *Arch Biochem Biophys.* 2010; Vol. 501 (1): 116–23.
15. Tanigawa S., Fujii M., Hou D.X. Action of Nrf2 and Keap1 in ARE-mediated NQO1 expression by quercetin. *Free Radic Biol Med.* 2007; Vol. 42 (11): 1690–703.
16. Dinkova-Kostova A.T., Wang X.J. Induction of the Keap1/Nrf2/ARE pathway by oxidizable diphenols. *Chem Biol Interact.* 2011; Vol. 192 (1–2): 101–6.
17. Lemmens K.J., Vrolijk M.F., Bouwman F.G., et al. The minor structural difference between the antioxidants quercetin and 4'-O-methylquercetin has a major impact on their selective thiol toxicity. *Int J Mol Sci.* 2014; Vol. 15 (5): 7475–84.
18. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; Vol. 95 (2): 351–8.
19. Hermes-Lima M., Willmore W.G., Storey K.B. Quantification of lipid peroxidation in tissue extracts based on Fe(III)xylene orange complex formation. *Free Radic Biol Med.* 1995; Vol. 19 (3): 271–80.
20. Anderson M.E. Determination of glutathione and glutathione disulfide in biological samples. *Methods Enzymol.* 1985; Vol. 113: 548–55.
21. McNally S.J., Ross J.A., James Garden O., Wigmore S.J. Optimization of the paired enzyme assay for heme oxygenase activity. *Anal Biochem.* 2004; Vol. 332 (2): 398–400.
22. Benson A.M., Hunkeler M.J., Talalay P. Increase of NAD(P)H:quinone reductase by dietary antioxidants: possible role in protection against carcinogenesis and toxicity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1980; Vol. 77 (9): 5216–20.
23. Chomczynski P., Sacchi N. Single-step of RNA isolation by aced guanidinium thiocyanate-phenol-chloroform extraction. *Anal Biochem.* 1987; Vol. 162: 156–9.
24. Kravchenko L.V., Avreneva L.I., Aksenov I.V., et al. Effects of rutin on protective capacity in rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (3): 22–30. (in Russian)
25. Uskova M.A., Kravchenko L.V., Avrenjeva L.I., Tutelyan V.A. Effect of *Lactobacillus casei* 114001 probiotic on bioactivity of rutin. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2010; Vol. 149 (5): 578–82. (in Russian)
26. Wiegand H., Boesch-Saadatmandi C., Regos I., et al. Effects of quercetin and catechin on hepatic glutathione-S transferase (GST), NAD(P)H quinone oxidoreductase 1 (NQO1), and antioxidant enzyme activity levels in rats. *Nutr Cancer.* 2009; Vol. 61 (5): 717–22.
27. Tang Y., Tian H., Shi Y., et al. Quercetin suppressed CYP2E1-dependent ethanol hepatotoxicity via depleting heme pool and releasing CO. *Phytomedicine.* 2013; Vol. 20 (8–9): 699–704.
28. Liu C.M., Ma J.Q., Xie W.R., et al. Quercetin protects mouse liver against nickel-induced DNA methylation and inflammation associated with the Nrf2/HO-1 and p38/STAT1/NF-κB pathway. *Food Chem Toxicol.* 2015; Vol. 82: 19–26.
29. Pan P.H., Lin S.Y., Wang Y.Y., et al. Protective effects of rutin on liver injury induced by biliary obstruction in rats. *Free Radic Biol Med.* 2014; Vol. 73: 106–16.
30. Ji L.L., Sheng Y.C., Zheng Z.Y., et al. The involvement of p62-Keap1-Nrf2 antioxidative signaling pathway and JNK in the protection of natural flavonoid quercetin against hepatotoxicity. *Free Radic Biol Med.* 2015; Vol. 85: 12–23.
31. Lee Y.J., Lee D.M., Lee S.H. Nrf2 Expression and apoptosis in quercetin-treated malignant mesothelioma cells. *Mol. Cells.* 2015; Vol. 38 (5): 416–25.
32. Valerio L.G. Jr, Kepa J.K., Pickwell G.V., Quattrochi L.C. Induction of human NAD(P)H:quinone oxidoreductase (NQO1) gene expression by the flavonol quercetin. *Toxicol Lett.* 2001; Vol. 119 (1): 49–57.
33. Elavarasan J., Velusamy P., Ganesan T., et al. Hesperidin-mediated expression of Nrf2 and upregulation of antioxidant status in senescent rat heart. *J Pharm Pharmacol.* 2012; Vol. 64 (10): 1472–82.
34. Chen M., Gu H., Ye Y., et al. Protective effects of hesperidin against oxidative stress of tert-butyl hydroperoxide in human hepatocytes. *Food Chem Toxicol.* 2010; Vol. 48 (10): 2980–7.
35. Chen M.C., Ye Y.Y., Ji G., Liu J.W. Hesperidin upregulates heme oxygenase-1 to attenuate hydrogen peroxide-induced cell damage in hepatic L02 cells. *J Agric Food Chem.* 2010; Vol. 58 (6): 3330–5.
36. Manach C., Morand C., Demigné C., et al. Bioavailability of rutin and quercetin in rats. *FEBS Lett.* 1997; Vol. 409: 12–16.
37. Matsumoto H., Ikoma Y., Sugiura M., et al. Identification and quantification of the conjugated metabolites derived from orally administered hesperidin in rat plasma. *J Agric Food Chem.* 2004; Vol. 52 (21): 6653–9.

**Для корреспонденции**

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

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

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: gmosh@ion.ru

А.А. Шумакова, В.А. Шипелин, Н.Р. Ефимочкина, Л.П. Минаева, И.Б. Быкова, Ю.М. Маркова, Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина, И.В. Гмошинский, Р.А. Ханферьян, С.А. Хотимченко, С.А. Шевелева, В.А. Тутельян

## Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. IV. Влияние на микробиоту кишечника, иммунологические показатели

Toxicological evaluation of colloidal nano-sized silver stabilized polyvinylpyrrolidone. IV. Influence on intestinal microbiota, immune indexes

A.A. Shumakova, V.A. Shipelin, N.R. Efimochkina, L.P. Minaeva, I.B. Bykova, Yu.M. Markova, E.N. Trushina, O.K. Mustafina, I.V. Gmoshinsky, R.A. Khanferyan, S.A. Khotimchenko, S.A. Sheveleva, V.A. Tutelyan

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

*Наноразмерное коллоидное серебро (НКС) «Арговит®-С», стабилизированное поливинилпирролидоном (ПВП) и содержащее наночастицы (НЧ) серебра диаметром 10–80 нм, вводили растущим крысам-самцам (масса тела  $80 \pm 10$  г) в течение первых 30 сут внутрижелудочно через зонд и далее в течение 62 сут с потребляемым рационом в дозах 0,1; 1,0 и 10 мг на 1 кг массы тела в день в расчете на серебро (Ag). Животные контрольных групп получали деионизованную воду и ПВП. В содержимом слепой кишки с помощью стандартных микробиологических методов определяли концентрацию основных и транзиторных компонентов кишечной микробиоты, антагонистическую активность симбиотических бифидобактерий. Экспрессию антигенов CD45RA, CD3, CD4, CD8, CD161a на лимфоцитах (Лф) периферической крови определяли методом проточной цитофлуориметрии; уровень цитокинов IL-10, IL-13, TNF $\alpha$  в сыворотке крови изучали иммуноферментным методом. Показано, что подострое введение Ag во всех изученных дозах не приводит к значительным изменениям в составе нормальной микробиоты, оказывая тем не менее угнетающее действие на рост ряда транзиторных компонентов, представленных в том числе условно-патогенными видами микроорганизмов. В числе изученных иммунологических показателей отмечено снижение количества В-Лф при максимальной дозе НКС, тогда как изменения остальных параметров системы иммунитета не имели однозначной зависимости от дозы вводимого продукта. Полученные данные проанализированы в свете представленных в предыдущих публикациях данных о влиянии НКС на интегральные, морфологические, гематологические, биохимические и энзимологические показатели животных в 92-суточном эксперименте. Сделан вывод*

о том, что значимые признаки подострой пероральной токсичности НКС отмечаются начиная с дозы 1 мг на 1 кг массы тела по Ag, максимальная недействующая доза (NOAEL) может быть оценена величиной 0,1 мг на 1 кг массы тела.

**Ключевые слова:** серебро, наночастицы, крысы, подострая токсичность, кишечная микробиота, лимфоциты, цитокины, NOAEL

*Nano-sized colloidal silver (NCS) stabilized with polyvinylpyrrolidone (PVP) containing nanoparticles (NPs) of silver with a diameter of 10–80 nm was administered to growing male rats (body weight 80±10 g) during the first 30 days by intragastric gavage and then for 62 days with diet consumed in doses of 0.1, 1.0 and 10 mg/kg of body weight per day based on silver (Ag). The control animals received deionized water and PVP. The composition of microbiota from the cecum was studied using standard microbiological methods with determination of the main and transient components, together with antagonistic activity of symbiotic bifidobacteria. Expression of antigens CD45RA, CD3, CD4, CD8, CD161a on lymphocytes (Ly) of peripheral blood was determined by flow cytometry; blood serum levels of cytokines IL10, IL13, TNF $\alpha$  were examined by ELISA. It was shown that subacute administration of colloidal Ag in all studied doses did not lead to significant changes in the composition of the main components of normal microbiota, providing, however, the inhibitory effect on the growth of some transitory components probably including opportunistic species of microorganisms. Among the studied immunological parameters decreased amount of B-Ly was noticed at the highest dose of the NCS, while changes in the other parameters of the immune system were depended ambiguously on the dose of the product. The results were analyzed in conjunction with the data of previous publications concerning the impact on the NCS on integrated, morphological, hematological, biochemical and enzymological indexes of animals in the 92-day experiment. It was concluded that significant symptoms of NCS sub-acute oral toxicity manifested starting from a dose of 1 mg/kg body weight of Ag, and the maximum not observed adverse effect dose (NOAEL) can be estimated as 0.1 mg/kg body weight.*

**Keywords:** silver, nanoparticles, rats, subacute toxicity, intestinal microbiota, lymphocytes, cytokines, NOAEL

**Т**оксиколого-гигиеническая оценка безопасности наноразмерного коллоидного серебра (НКС), производимого в больших масштабах современной нанотехнологией, является важной задачей ввиду его присутствия в большом числе видов потребительской продукции (включая пищевые продукты и биологически активные добавки к пище) и возможности контаминации им различных объектов окружающей среды [1–3]. В цикле совместных исследований ФГБНУ «НИИ питания» и ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора решалась задача определения пороговых токсических доз и максимальных недействующих доз (NOAEL) промышленно выпускаемого НКС в условиях подострого 92-суточного перорального введения растущим крысам. Результаты оценки интегральных, морфологических, гематологических, цитологических, биохимических показателей организма животных в соответствии с методами, установленными в Российской Федерации (МУ 1.2.2520-09 «Токсиколого-гигиеническая оценка

безопасности наноматериалов»), были представлены в предыдущих публикациях [4–6]. Известно, что наночастицы (НЧ) серебра обладают в определенных условиях выраженным антимикробным действием, связанным, по современным представлениям, с их умеренной растворимостью в некоторых биологических средах [7, 8]. Ввиду этого **целью** данной работы явилось изучение состояния микробиома толстой кишки у крыс, перорально получающих НКС, в подостром 92-суточном эксперименте, а также тесно связанных с этим показателей клеточного иммунитета.

## Материал и методы

В работе использован промышленно выпускаемый препарат НКС «Арговит®-С» (ООО НПЦ «Вектор-Вита», Новосибирск, РФ). Его подробная характеристика как наноматериала была представлена ранее [6]. По составу изучаемый образец представлял собой водную дис-

персию НЧ металлического серебра, принадлежащих к фракциям с диаметром менее 5, 10–20 и 50–80 нм, стабилизированную поливинилпирролидоном (ПВП, пищевая добавка Е1201).

Эксперимент проведен в общей сложности на 75 крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела  $80 \pm 10$  г, полученных из питомника РАН «Столбовая». На протяжении всего эксперимента животные получали сбалансированный полусинтетический рацион согласно МУ 1.2.2520-09. Животные были случайным образом разделены на 5 групп по 15 особей. Крысам 1-й (контрольной) группы вводили деионизованную воду, 2-й группы – носитель ПВП в виде водного раствора в дозе 200 мг на 1 кг массы тела. Крысы 3, 4 и 5-й групп получали раствор НКС в дозе соответственно 0,1, 1 и 10 мг на 1 кг массы тела в пересчете на серебро. Животным 3-й и 4-й групп дополнительно вводили ПВП в количестве, соответствующем его поступлению с препаратом НКС в 5-й группе. В течение первых 30 сут введение тестируемых препаратов осуществляли внутрижелудочно через зонд, а на протяжении последующих 62 сут НКС и ПВП добавляли к корму животных; дозу при этом рассчитывали, исходя из количества фактически потребленного рациона.

На 92-е сутки животных обескровливали под глубокой эфирной анестезией. Кровь собирали с добавлением антикоагулянта (трикалиевая соль ЭДТА) в количестве 0,01% по массе. Содержимое слепой кишки отбирали в асептических условиях в стерильные контейнеры, разводили фосфатно-тиогликоловым буферным раствором и количественно засеивали в дифференциально-диагностические и селективные среды в соответствии со стандартной методикой (МУ 1.2.2634-10 «Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка воздействия наноматериалов на представителей микробиоценоза»).

Содержание бифидобактерий определяли на тиогликолевой среде; лактобацилл – на среде MRS; бактерий семейства *Enterobacteriaceae* – на среде Эндо и цитратном агаре, бактерий рода *Staphylococcus* – на желточно-солевом агаре и среде Байрд–Паркера; *Streptococcus* spp. – на кровяном агаре; *Enterococcus* spp. – на молочно-ингибиторной среде (МИС), *Bacteroides* spp. – на кровяном агаре с неомисином, сульфитредуцирующих клостридий – на модифицированной железосульфитной среде; плесневых грибов – на среде Чапека. Содержание микроорганизмов выражали в Ig КОЕ/г сырой массы фекалий.

Оценку антагонистической (кислотообразующей) активности популяций бифидобактерий проводили путем определения снижения pH культуральной жидкости (тиогликолевой среды) на 5-е сутки инкубации с помощью pH-метра. Критериями служили пределы pH: менее 4,5 – антагонистически активные бифидобактерии; 4,6–5,1 – слабый антагонизм, более 5,1 – отсутствие антагонистической активности.

Экспрессию антигенов CD45RA, CD3, CD4, CD8, CD161a на лимфоцитах (Лф) периферической крови

определяли методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания клеток цельной крови с использованием панели моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями («Beckman Coulter», США). Измерения выполняли на проточном цитофлуориметре «FC-500» («Beckman Coulter», США) по программе Cytomics CXP Software. Общее содержание CD45RA+ (В-Лф), CD3+ (Т-Лф) и CD161a+ (естественных киллеров) выражали в % от общего числа проанализированных. Содержание CD3+CD4+ (Т-хелперов) и CD3+CD8+ (Т-цитотоксических Лф) определяли как их процентную долю в общем количестве CD3+-клеток.

Определение цитокинов IL-10 и TNF $\alpha$  в сыворотке крови крыс проводили иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов «Bioscience» («Bender MedSystems GmbH», Австрия), IL-13 – набора («Cloud Clone Corp.», США). Оптическую плотность измеряли на автоматическом планшетном фотометре «ЭФОС 9605» («Сапфир», РФ).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета SPSS 18.0 согласно критерию Стьюдента, непараметрическому ранговому критерию Манна–Уитни, критериям ANOVA и Краскела–Уоллиса (однофакторный дисперсионный анализ). Различия признавали достоверными при уровне значимости  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Как следует из данных, представленных в табл. 1, поступление в течение 92 сут НКС во всех изученных дозах оказывало сравнительно слабое воздействие на основные популяции микробиоты слепой кишки крыс. Общее количество аэробов и анаэробов, численность лактобактерий и энтеробактерий оставалась без изменения у животных всех опытных групп. Содержание бифидобактерий у крыс 3-й группы оказалось достоверно ( $p_{2-3} < 0,05$ ), но незначительно по абсолютной величине (менее чем в 2 раза) снижено по сравнению с уровнем у животных 2-й группы, получавших ПВП. У животных 4-й и 5-й групп, получавших большие дозы НКС, подобный эффект не наблюдался. Содержание бактериоидов у крыс 3-й и 4-й групп было, напротив, достоверно повышено в сравнении с животными 1-й группы, но не 2-й, из чего следует, что данное воздействие является, по-видимому, неспецифическим, связанным с воздействием ПВП на эту группу организмов. Это же, по всей видимости, относится к наблюдаемому достоверному снижению численности энтерококков у крыс 3-й группы в сравнении с животными 1-й группы. Количество общих стрептококков и стафилококков у животных 5-й группы, получавших НКС в наибольшей дозе, оказалось достоверно и значительно (более чем на порядок величины) сниженным в сравнении с показателем для животных 1-й группы ( $p_{1-4,1-5} < 0,05$ ), имело тенденцию ( $p > 0,05$ ) к снижению по сравнению с таковым у животных 2-й группы. Данное изменение, по-видимому,

Таблица 1. Содержание основных популяций микробиоты кишечника у крыс 1–5-й групп

Группа животных	Число крыс	Содержание в фекалиях, lg КОЕ/г, М±m, интервалы изменения (в скобках)										AA*, ед. pH, М±m
		<i>Bifido-bacterium</i>	<i>Lacto-bacillus</i>	<i>Enterobac-teriaceae</i>	<i>Staphylo-coccus</i>	<i>Entero-coccus</i>	<i>Strepto-coccus</i>	<i>Bacteroides</i>	анаэробы в сумме	аэробы в сумме		
1-я	6	7,78±0,26 (7,0–8,4)	8,26±0,38 (7,0–9,3)	6,12±0,45 (5,2–8,1)	6,86±0,38 (5,2–7,9)	7,01±0,12 (6,6–7,5)	8,35±0,40 (6,9–9,3)	7,03±0,20 (6,4–7,7)	9,38±0,33 (8,0–10,0)	8,08±0,28 (7,5–9,4)	4,63±0,13	
2-я	6	8,33±0,23 (7,6–9,0)	8,15±0,38 (6,9–9,0)	4,73±0,53 (2,3–5,8)	6,46±0,19 (5,9–7,2)	6,50±0,31 (5,3–7,3)	7,30±0,45 (6,3–9,3)	7,58±0,25 (6,9–8,5)	9,30±0,45 (7,1–10,0)	7,86±0,33 (6,9–9,3)	4,64±0,08	
3-я	6	7,55±0,25 (7,0–8,3)†	8,37±0,36 (7,0–9,4)	5,32±0,31 (4,6–6,6)	6,76±0,16 (6,3–7,2)	6,12±0,26 (5,2–6,8)†	7,42±0,19 (6,6–7,8)	7,93±0,30 (6,7–8,6)†	9,27±0,27 (8,3–10,0)	7,78±0,11 (7,3–8,0)	4,54±0,11	
4-я	6	8,17±0,31 (7,0–9,0)	8,97±0,23 (8,3–9,6)	6,05±0,40 (4,6–7,3)	6,33±0,22 (5,9–7,2)	6,25±0,51 (5,1–7,6)	7,60±0,25 (6,7–8,3)	7,73±0,20 (7,3–8,6)†	9,48±0,18 (9,0–10,0)	7,94±0,19 (7,3–8,6)	4,67±0,06	
5-я	6	8,33±0,21 (8,0–9,0)	8,48±0,32 (7,0–9,0)	5,88±0,43 (5,1–7,1)	5,73±0,33 (5,0–7,1)†	7,21±0,34 (5,9–8,2)	6,43±0,38 (5,1–7,6)†	7,30±0,38 (6,0–8,4)	9,43±0,20 (9,0–10,0)	7,61±0,33 (6,3–8,6)	4,53±0,03	
Однородность распределения, 1–5-я группы, ANOVA, p		>0,05	>0,05	>0,05	<b>0,050</b>	>0,05	<b>0,013</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	
Однофакторный анализ, ANOVA, p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<b>0,009</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	

Примечание. \* – антагонистическая (кислотообразующая) активность кишечных бифидобактерий; † – достоверность различий с 1-й группой (p<0,05) согласно t-тесту Стьюдента и/или U-критерию Манна–Уитни; # – достоверность различий со 2-й группой (p<0,05) согласно t-тесту Стьюдента и/или U-критерию Манна–Уитни.

нельзя рассматривать как неблагоприятное, поскольку известно, что в составе данных групп организмов присутствуют некоторые условно-патогенные виды.

Антагонистическая кислотообразующая активность бифидобактерий слепой кишки у всех крыс опытных групп, получавших НКС, достоверно не отличалась от контроля.

Результаты оценки содержания транзиторных компонентов кишечной микробиоты, представленные в табл. 2, на качественном уровне позволяют заключить, что НКС, во всяком случае в наибольшей дозе (10 мг/кг, 5-я группа), оказывает подавляющее действие на развитие таких из них, как *S. aureus*, гемолитические стрептококки и протей. В отношении двух последних популяций эффект подавления роста наблюдается по сравнению с 1-й группой и при меньших дозах НКС (0,1–1 мг на 1 кг массы тела). Таким образом, не оказывая значительного воздействия на большинство основных групп симбиотической микрофлоры, НКС, по-видимому, способно ингибировать развитие ряда транзитных популяций, в составе которых могут присутствовать условно-патогенные виды, что является благоприятным фактором для организма в целом.

Отсутствие дисбиотических изменений в толстой кишке крыс, получавших НЧ серебра, может быть связано с тем, что эти НЧ, согласно новым данным [7, 8], имеют сами по себе незначительную антимикробную активность, а их бактерицидный потенциал обусловлен в основном эмиссией из них ионов Ag<sup>+</sup> в присутствии окислителей. В анаэробных условиях толстой кишки растворение НЧ серебра происходит в очень малой степени, что и определяет, по-видимому, их относительно слабо выраженное действие в отношении наиболее многочисленных популяций нормофлоры.

При оценке изменений в показателях клеточного иммунитета (табл. 3) следует принимать во внимание, что введение носителя наноматериала – ПВП – само по себе оказывает на них определенное воздействие. Так, у животных 2-й группы отмечено достоверное (p<sub>1-2</sub><0,05) повышение количества В-Лф (на 36%) и снижение общих Т-Лф (на 23%). У крыс 5-й группы, получавшей НКС в наибольшей дозе, эти показатели в основном возвращались к уровню, характерному для 1-й группы (p<sub>1-5</sub>>0,05; p<sub>2-5</sub><0,05). При этом зависимость количества Т-Лф от дозы НКС является немонотонной: наблюдается также снижение их количества у животных 3-й группы по сравнению со 2-й. Число НК-клеток при введении НКС достигало минимума в 4-й группе (доза серебра 1 мг на 1 кг массы тела). Такие важные показатели, как число Т-хелперов и Т-цитотоксических Лф и их соотношение у животных, получавших НКС, достоверно не отличались от контроля.

Влияние приема НКС на продукцию цитокинов также не демонстрирует однозначной зависимости от дозы. Как следует из данных рисунка, концентрация IL-10 достоверно снижалась у животных 3-й группы в сравнении со 2-й группой; аналогичная тенденция

Таблица 2. Содержание транзиторных популяций микробиоты кишечника у крыс 1–5-й групп

Группа животных	Число крыс	Содержание в фекалиях, lg КОЕ/г, медиана, интервалы изменения (в скобках)					
		гемолитические <i>Streptococcus</i> spp.	цитратасимилирующие <i>Enterobacteriaceae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>Proteus</i> spp.	плесени	спорообразующие микроорганизмы
1-я	6	<4 (<4–5,3)	5,0 (<4–5,3)	7,0 (4,2–7,4)	7,0 (5,2–9,1)	3,2 (<3–4,6)	5,2 (<4–6,3)
2-я	6	6,3 (<4–8,6)	5,1 (<4–6,0)	6,1 (5,0–7,0)	<2 (<2–4,6)†	<3 (<3–3,6)	5,2 (4,3–6,0)
3-я	6	<4 (<4–<4)‡	4,4 (<4–5,3)	6,8 (6,3–7,2)	3,6 (<3–5,2)†‡	<3 (<3–3,6)	4,6 (<4–4,7)‡
4-я	6	<4 (<4–7,6)	5,3 (4,3–7,2)	6,1 (5,8–7,0)	<3 (<3–<3)†‡	3,3 (<3–3,6)	4,8 (<4–6,3)
5-я	6	<4 (<4–<4)‡	5,2 (<4–6,6)	<3 (<3–5,2)†‡	<3 (<3–<3)†‡	<3 (<3–3,6)	<4 (<3–<4)†‡
Однородность распределения, 1–5-я группы, критерий Краскела–Уоллиса, <i>p</i>		<b>0,041</b>	>0,05	<b>0,002</b>	<b>&lt;0,001</b>	>0,05	<b>0,010</b>
Факторный анализ, критерий Краскела–Уоллиса, <i>p</i>	НЧ	<b>0,023</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<b>0,010</b>
	ПВП	>0,05	>0,05	<b>0,040</b>	<b>&lt;0,001</b>	>0,05	>0,05

Примечание. † – достоверность различий с 1-й группой ( $p < 0,05$ ) согласно *U*-критерию Манна–Уитни; ‡ – достоверность различий со 2-й группой ( $p < 0,05$ ) согласно *U*-критерию Манна–Уитни.

Таблица 3. Показатели клеточного звена иммунитета (субпопуляции лимфоцитов, %) ( $M \pm m$ ), у крыс 1–5-й групп

Группа животных	Число крыс	Содержание, % от числа проанализированных лимфоцитов					CD4/CD8 (иммунорегуляторный индекс)
		CD45RA+ (В-лимфоциты)	CD3+ (Т-лимфоциты)	CD3+CD4+ (Т-хелперы)	CD3+CD8+ (Т-цитотоксические)	CD161a+ (NK-клетки)	
1-я	7	27,6±1,2	57,0±2,6	55,7±5,3	42,8±5,3	4,89±0,75	1,49±0,27
2-я	7	37,5±3,9†	43,7±4,1†	48,3±6,1	49,7±6,3	5,31±0,77	1,17±0,27
3-я	7	29,1±2,7	56,4±3,8‡	56,4±1,7	41,8±1,9	3,81±0,07	1,38±0,11
4-я	7	33,5±2,7	50,7±3,3	50,0±4,8	48,0±4,8	3,17±0,43‡	1,16±0,22
5-я	6	26,4±2,3‡	57,9±2,1‡	63,8±3,5	34,8±3,5	4,10±0,55	1,99±0,31
Однородность распределения, 1–5-я группы, ANOVA, <i>p</i>		<b>0,043</b>	<b>0,025</b>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Однофакторный анализ (ANOVA), <i>p</i> , по наличию	НЧ	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	ПВП	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

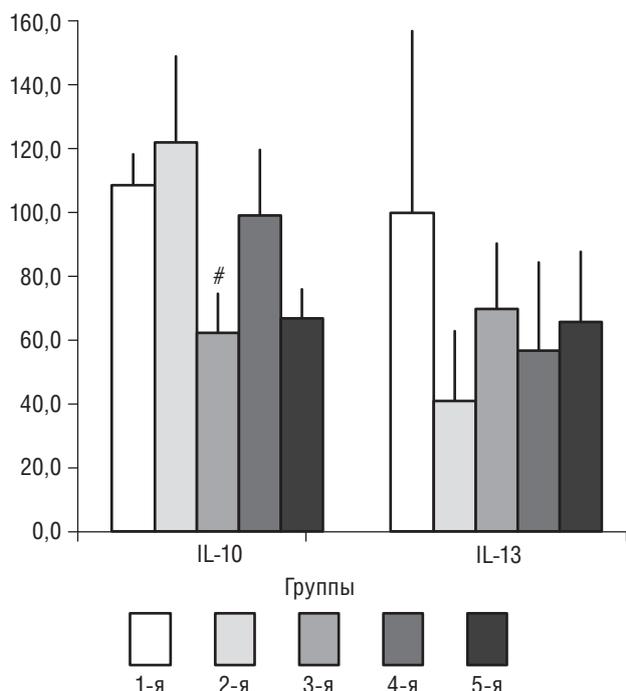
Примечание. † – достоверность различий с 1-й группой ( $p < 0,05$ ) согласно *t*-тесту Стьюдента и/или *U*-критерию Манна–Уитни; ‡ – достоверность различий со 2-й группой ( $p < 0,05$ ) согласно *t*-тесту Стьюдента и/или *U*-критерию Манна–Уитни.

отмечается и для крыс 5-й группы.  $TNF\alpha$  в пределах чувствительности метода выявлен только у 4 из 9 тес-тированных животных 4-й группы (данные не показаны). Достоверных различий в уровне IL-13 между группами животных не наблюдается. В целом эти данные свидетельствуют об отсутствии значимого нарастания воспалительных процессов с увеличением дозы вводимого НКС.

Таким образом, влияние перорального приема НКС на показатели клеточного иммунитета является неоднозначным; единственным индикатором, позволяющим установить пороговую дозу, является, по-видимому, со-

держание В-Лф, для которого какие-либо достоверные изменения отсутствуют вплоть до дозы 1 мг на 1 кг массы тела включительно.

Основные итоги экспериментов [4–6] по определению пероральной NOAEL для НЧ серебра, стабилизированных ПВП, представленные в табл. 4, показывают, что данный наноматериал может оказывать различные неблагоприятные воздействия на организм, число и степень проявления которых монотонно нарастают в зависимости от дозы. При дозе 1 мг на 1 кг массы тела (4-я группа) наряду с выраженными морфологическими изменениями в печени отмечаются сдвиги в активности



Содержание цитокинов IL-10 и IL-13 в сыворотке крови крыс 1–5-й групп, пг/мл, % от контроля,  $M \pm m$

# – достоверность различий со 2-й группой ( $p < 0,05$ ) согласно  $t$ -тесту Стьюдента и/или  $U$ -критерию Манна–Уитни; число животных в группе – 9 (1–4-я группы), 6 (5-я группа).

микросомальных монооксигеназ печени изоформ CYP 1A2 и 2B1, глутатионпероксидазы эритроцитов. При дозе 10 мг на 1 кг массы тела (5-я группа) дополнительно к этому отмечаются изменения в активности CYP 1A1, глутатион-S-трансферазы, УДФ-глюкуронозилтрансферазы печени, общей лизосомальной  $\beta$ -галактозидазы и арилсульфатаз А и В, ряда гематологических показателей эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, числа В-лимфоцитов, относительной массы легких. Прибавка массы тела у крыс 5-й группы к концу эксперимента достоверно возрастает, что, возможно, связано со снижением уровня двигательной активности у животных данного возраста. В течение 3-месячного периода введения НКС в 5-й группе погибли 4 животных; в остальных группах летальность отсутствовала. Таким образом, НКС токсичен для крыс при пероральном ежедневном введении в дозе 1 мг на 1 кг массы тела и более. Причиной такого действия по современным представлениям является главным образом эмиссия токсичных ионов  $Ag^+$  из НЧ во внутренней среде организма [9], однако не исключается и прямой механизм токсичности НЧ, связанный с каталитической генерацией кислородсодержащих свободных радикалов [10]. Альтернативное объяснение наблюдаемых эффектов может состоять во влиянии вводимого серебра на состояние микроэлементного гомеостаза [11], в частности на бионакопление и экскрецию эссенциальных микроэлементов (цинк, селен и др.).

**Таблица 4.** Сводная таблица эффектов подострого перорального введения наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном, у крыс в 92-суточном эксперименте

Показатель	Наличие (+) или отсутствие (-) эффекта	Эффект может (+) или не может (-) быть интерпретирован как неблагоприятный	Оценка для NOAEL	Примечание
Прирост массы тела	+	+	>1 мг/кг	–
Относительная масса органов: – легкие – остальное	+ –	+ –	>1 мг/кг >10 мг/кг	–
Проницаемость кишечного барьера	–	–	>10 мг/кг	–
Система детоксикации ксенобиотиков: – CYP 1A1 – CYP 1A2 – CYP 2B1 – глутатион-S-трансфераза – УДФ-глюкуронозилтрансфераза	+ + + + +	+ + + + +	>1 мг/кг >0,1 мг/кг >0,1 мг/кг >1 мг/кг >1 мг/кг	–
Активность лизосомальных гидролаз: – общая – неседиментируемая	+ –	+ –	>1 мг/кг >10 мг/кг	–
Показатели ПОЛ и системы антиоксидантной защиты: – малоновый диальдегид – диеновые конъюгаты ПНЖК плазмы крови – активность антиоксидантных ферментов: – глутатионпероксидаза – супероксиддисмутаза – остальное	+ – + + –	– – + + –	>10 мг/кг >10 мг/кг >0,1 мг/кг ? >10 мг/кг	Нет зависимости от дозы
Небелковые тиолы печени	+	+	?	Нет зависимости от дозы

Окончание табл. 4

Показатель	Наличие (+) или отсутствие (-) эффекта	Эффект может (+) или не может (-) быть интерпретирован как неблагоприятный	Оценка для NOAEL	Примечание
Биохимические показатели крови: – АЛТ – АСТ – альбумин – белок общий – глюкоза – креатинин – мочевая кислота – щелочная фосфатаза	- + - - - + + +	- + - - - ? + +	>10 мг/кг ? >10 мг/кг >10 мг/кг >10 мг/кг ? >1 мг/кг >1 мг/кг	Нет зависимости от дозы  Влияние носителя
Общий гемоглобин	-	-	>10 мг/кг	-
Гематологические показатели (эритроциты): – концентрация гемоглобина – общее количество эритроцитов – показатель гематокрита – средний объем эритроцита – содержание гемоглобина в эритроците – концентрация гемоглобина в эритроците	- + - + + +	- + - + + +	>10 мг/кг >1 мг/кг >10 мг/кг >1 мг/кг >1 мг/кг >1 мг/кг	-
Гематологические показатели (лейкоциты): – нейтрофилы – лимфоциты – базофилы – моноциты – эозинофилы	+ + + + -	+ + + + -	>1 мг/кг >1 мг/кг ? ? >10 мг/кг	Нет зависимости от дозы То же
Тромбоциты: – средний объем тромбоцита – тромбокрит	+ +	+ +	>1 мг/кг >1 мг/кг	-
Апоптоз гепатоцитов: – ранняя и поздняя стадии апоптоза – мертвые клетки	- +	- +	>10 мг/кг ?	Изменения в пределах вариабельности нормы
Продукция цитокинов: – TNF $\alpha$ – IL-10 – IL-13	+ + -	+ + -	? ? >10 мг/кг	Нет зависимости от дозы То же
Показатели клеточного иммунитета: – CD45RA <sup>+</sup> (В-лимфоциты) – CD161a <sup>+</sup> (естественные киллеры) – CD3 <sup>+</sup> (Т-лимфоциты)  – CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup> (Т-хелперы) – CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup> (Т-цитотоксические) – ИРИ (CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> )	+ + +  - - -	+ + ?  - - -	>1 мг/кг ? ?  >10 мг/кг >10 мг/кг >10 мг/кг	Нет зависимости от дозы Немонотонная зависи- мость от дозы
Когнитивная функция (тест условного рефлекса пассивного избегания)	+	+	?	Нет зависимости от дозы
Морфология внутренних органов: – печень – селезенка – почки – подвздошная кишка	+ + + -	+ + + -	>0,1 мг/кг >0,1 мг/кг >0,1 мг/кг >10 мг/кг	-
Состояние микробиома кишечника: – основные популяции – транзиторные популяции	+ +	- -	>10 мг/кг >10 мг/кг	-

Представленные в литературе оценки для NOAEL при подостром (1 мес и более) пероральном введении НКС частично противоречивы. Авторы исследования [12] не выявили признаков токсичности НЧ серебра, мо-

дифицированных ПВП, в дозе 90 мг на 1 кг массы тела. С другой стороны, в работе [13] отмечалось наличие токсического действия НКС на печень крыс в дозе 125 мг на 1 кг массы тела и более. У мышей,

получавших НЧ серебра в дозах свыше 1 мг на 1 кг массы тела, происходили гистопатологические изменения в печени и почках [14]. В исследовании [15] отмечали ряд неблагоприятных сдвигов интегральных и биохимических показателей в организме крыс при дозе НКС, стабилизированного ПВП, 1 мг на 1 кг массы тела. Для НЧ серебра с немодифицированной поверхностью пороговая доза токсического действия, согласно [16], составила менее 0,01 мг/кг.

На основе данных, представленных в цикле работ [4–6], можно заключить, что для НЧ серебра, модифици-

рованных ПВП, значимые признаки токсичности отмечаются, начиная с дозы 1 мг на 1 кг массы тела, вводимой перорально, и NOAEL может быть оценена величиной 0,1 мг на 1 кг массы тела. При переходе на человека, с учетом введения двух 10-кратных коэффициентов запаса, безопасная доза НЧ в расчете на серебро должна составить 0,001 мг/кг, что соответствует дозе 70 мкг в день для человека с массой тела 70 кг. Следует отметить, что данная оценка совпадает с принятым в настоящее время в России верхним допустимым уровнем потребления серебра как химического элемента [17].

---

**Сведения об авторах**

---

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

*Шумакова Антонина Александровна* – научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: antonina\_sh@list.ru

*Шипелин Владимир Александрович* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: v.shipelin@ya.ru

*Ефимочкина Наталья Рамазановна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: karlikanova@ion.ru

*Минаева Людмила Павловна* – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: minaeva@ion.ru

*Быкова Ирина Борисовна* – научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: bykova@ion.ru

*Маркова Юлия Михайловна* – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: yulia.markova.ion@gmail.com

*Трушина Элеонора Николаевна* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии

E-mail: trushina@ion.ru

*Мустафина Оксана Константиновна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии

E-mail: mustafina@ion.ru

*Гмошинский Иван Всеволодович* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: gmosh@ion.ru

*Ханферьян Роман Авакович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивного питания с группой алиментарной патологии

E-mail: khanferyan@ion.ru

*Хотимченко Сергей Анатольевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: hotimchenko@ion.ru

*Шевелева Светлана Анатольевна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: sheveleva@ion.ru

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

E-mail: tutelyan@ion.ru

---

**Литература**

---

1. Верников В.М., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Наночастицы серебра в природе, промышленности, упаковочных материалах, предназначенных для пищевых продуктов: характеристика возможных рисков// Вопр. питания. 2009. Т. 78, № 6. С. 13–20.

2. Blaser S.A., Scheringer M., MacLeod M., Hungerbuhler K. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: contribution of nano-functionalized plastics and textiles// *Sci. Total Environ.* 2008. Vol. 390, N 2–3. P. 396–409.
3. Fabrega J., Luoma S.N., Tyler C.R., Galloway T.S., Lead J.R. Silver nanoparticles: behaviour and effects in the aquatic environment // *Environ. Int.* 2011. Vol. 37, N 2. P. 517–531.
4. Шумакова А.А., Шипелин В.А., Сидорова Ю.С., Трушина Э.Н. и др. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном, в 92-дневном эксперименте на крысах. I. Характеристика наноматериала, интегральные, гематологические показатели, уровень тиоловых соединений и апоптоз клеток печени // *Вопр. питания.* 2015. Т. 84, № 6. С. 46–57.
5. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Звездин В.Н., Довбыш А.А. и др. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном, в 92-дневном эксперименте на крысах. II. Морфология внутренних органов // *Вопр. питания.* 2016. Т. 85, № 1. С. 47–55.
6. Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Ворожко И.В., Сенцова Т.Б. и др. Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном, в 92-дневном эксперименте на крысах. III. Энзимологические, биохимические маркеры, состояние системы антиоксидантной защиты // *Вопр. питания.* 2016. Т. 85, № 2. С.14–23.
7. Sheehy K., Casey A., Murphy A., Chambers G. Antimicrobial properties of nano-silver: A cautionary approach to ionic interference // *J. Colloid Interface Sci.* 2015. Vol. 443, N 1. P. 56–64.
8. Xiu Z.M., Zhang Q.B., Puppala H.L., Colvin V.L., Alvarez P.J.J. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles// *Nano Lett.* 2012. Vol. 12, N 8. P. 4271–4275.
9. Stensberg M.C., Wei Q., McLamore E.S., Porterfield D.M. et al. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging// *Nanomedicine (London)*. 2011. Vol. 6, N 5. P. 879–898.
10. Lapresta-Fernandez A., Fernandez A., Blasco J. Nanoecotoxicity effects of engineered silver and gold nanoparticles in aquatic organisms// *Trends Anal. Chem.* 2012. Vol. 32, N 2. P. 40–59.
11. Benetti F., Bregoli L., Olivato I., Sabbioni E. Effects of metal(loid)-based nanomaterials on essential element homeostasis: the central role of nanometallomics for nanotoxicology// *Metallomics*. 2014. Vol. 6, N 4. P. 729–747.
12. Van der Zande M., Vandebriel R.J., Doren E.V., Kramer E. et al. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure// *ACS Nano*. 2012. Vol. 6, N 8. P. 7427–7442.
13. Kim Y.S., Kim J.S., Cho H.S., Rha D.S. et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats // *Inhal. Toxicol.* 2008. Vol. 20, N 6. P. 575–583.
14. Park E.J., Bae E., Yi J., Kim Y. et al. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 162–168.
15. Шумакова А.А., Смирнова В.В., Тананова О.Н., Трушина Э.Н. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц серебра, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80, № 6. С. 9–18.
16. Ходыкина Н.В., Горшенин А.В., Клаучек В.В., Почепцов А.А. и др. Экспериментальное изучение хронической пероральной токсичности сферических нефункционализированных наночастиц серебра // *Нанотоксикология: достижения, проблемы, перспективы.* Волгоград, 2014. С. 65–66.
17. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ. Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04.

## References

1. Vernikov V.M., Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A. Silver nanoparticles in industry, environment and food packaging material: probable risk characterization. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; Vol. 78 (6): 13–20. (in Russian)
2. Blaser S.A., Scheringer M., MacLeod M., Hungerbuhler K. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: contribution of nano-functionalized plastics and textiles. *Sci Total Environ.* 2008; Vol. 390 (2–3): 396–409.
3. Fabrega J., Luoma S.N., Tyler C.R., Galloway T.S., Lead J.R. Silver nanoparticles: behaviour and effects in the aquatic environment. *Environ Int.* 2011; Vol. 37 (2): 517–31.
4. Shumakova A.A., Shipelin V.A., Sidorova Yu.S., Trushina E.N., et al. Toxicological evaluation of nanosized colloidal silver, stabilized with polyvinylpyrrolidone. I. Characterization of nanomaterial, integral, hematological parameters, level of thiol compounds and liver cell apoptosis. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (6): 46–57. (in Russian)
5. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Zvezdin V.N., Dovbysh A.A., et al. Toxicological evaluation of nanosized colloidal silver, stabilized with polyvinylpyrrolidone. II. Internal organs morphology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; Vol. 85 (4): 47–55. (in Russian)
6. Gmshinsky I.V., Shipelin V.A., Vorozhko I.V., Sentsova T.B., et al. Toxicological evaluation of colloidal nanosized silver stabilized polyvinylpyrrolidone. III. Enzymological, biochemical markers, state of antioxidant defense system. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; Vol. 85 (2): 14–23. (in Russian)
7. Sheehy K., Casey A., Murphy A., Chambers G. Antimicrobial properties of nano-silver: A cautionary approach to ionic interference. *J Colloid Interface Sci.* 2015; Vol. 443 (1): 56–64.
8. Xiu Z.M., Zhang Q.B., Puppala H.L., Colvin V.L., et al. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles. *Nano Lett.* 2012; Vol. 12 (8): 4271–5.
9. Stensberg M.C., Wei Q., McLamore E.S., Porterfield D.M., et al. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging. *Nanomedicine (London)*. 2011; Vol. 6 (5): 879–98.
10. Lapresta-Fernandez A., Fernandez A., Blasco J. Nanoecotoxicity effects of engineered silver and gold nanoparticles in aquatic organisms. *Trends Anal Chem.* 2012; Vol. 32 (2): 40–59.
11. Benetti F., Bregoli L., Olivato I., Sabbioni E. Effects of metal(loid)-based nanomaterials on essential element homeostasis: the central role of nanometallomics for nanotoxicology. *Metallomics*. 2014; Vol. 6 (4): 729–47.
12. Van der Zande M., Vandebriel R.J., Doren E.V., Kramer E., et al. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure. *ACS Nano*. 2012; Vol. 6 (8): 7427–42.
13. Kim Y.S., Kim J.S., Cho H.S., Rha D.S., et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol.* 2008; Vol. 20 (6): 575–83.
14. Park E.J., Bae E., Yi J., Kim Y., et al. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2010; Vol. 30 (2): 162–8.
15. Shumakova A.A., Smirnova V.V., Tananova O.N., Trushina E.N., et al. Toxicological sanitary characterization of silver nanoparticles introduced in gastrointestinal tract of rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (6): 9–18. (in Russian)
16. Khodykina N.V., Gorshenin A.V., Klauchek V.V., Pochepstov A.Ya., et al. Experimental study of chronic oral toxicity of non-functionalized spherical silver nanoparticles In: *Nanotoxicology: Achievements, Problems, Prospects.* Volgograd, 2014: 65–6. URL: <http://www.twirpx.com/file/1533482/> (in Russian)
17. Recommended levels of consumption of food and biologically active substances. Guidelines. MR 2.3.1.1915-04.

**Для корреспонденции**

Муравлёва Лариса Евгеньевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии Карагандинского государственного медицинского университета  
Адрес: 100008, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40  
Телефон: (7212) 51-34-79  
E-mail: lem2403@mail.ru

И.В. Бейникова, С.П. Терехин, Л.Е. Муравлёва, В.Б. Молотов-Лучанский, Р.Е. Бакирова, Д.А. Ключев, В.А. Снытина

## Характеристика показателей окислительного метаболизма при острой интоксикации, вызванной суррогатами алкоголя

Characteristics of oxidative metabolism parameters at acute intoxication induced by surrogate alcohol

I.V. Beynikova, S.P. Terekhin, L.E. Muravlyova, V.B. Molotov-Luchanskiy, R.E. Bakirova, D.A. Klyuev, V.A. Snyitina

Карагандинский государственный медицинский университет, Республика Казахстан  
Karaganda State Medical University, Republica Kazakhstan

*Цель данной работы – изучить показатели окислительного стресса у лиц с острой интоксикацией суррогатами алкоголя различной степени тяжести. Обследованы 30 человек в возрасте от 26 до 40 лет, поступивших с диагнозом «острая интоксикация суррогатами алкоголя средней и тяжелой степени». Пациенты были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 10 человек с острой интоксикацией суррогатами алкоголя средней степени тяжести (концентрация этанола в крови – 2,5–3,5 г/л); 2-ю группу – 20 человек с острой интоксикацией суррогатами алкоголя тяжелой степени (3,5–5,0 г/л). Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров, не употребляющих спиртные напитки. В плазме крови определяли содержание продуктов окисленных белков, содержащих битирозинового шивки, карбонильных производных белков и малонового диальдегида. В эритроцитах определяли содержание карбонильных производных белков и мембраносвязанного гемоглобина. Дополнительно в крови больных определяли биохимические лабораторные показатели (активность трансаминаз, общий билирубин, креатинин, мочевины и общий белок). Полученные данные обработаны с применением пакета статистических программ Excel с использованием критерия Манна–Уитни. В плазме крови больных 1-й группы содержание окисленных белков и малонового диальдегида превышало уровень у лиц контрольной группы соответственно на 40,4% ( $p < 0,05$ ) и на 28,4% ( $p < 0,05$ ). У больных 2-й группы эти показатели превышали показатели практически здоровых доноров на 60,6% ( $p < 0,05$ ) и 95,2% ( $p < 0,01$ ). В плазме крови больных обеих групп содержание карбонильных производных белков было достоверно ниже контроля. В эритроцитах крови больных уровень карбонильных производных белков был выше такового у представителей контрольной группы на 103,4% ( $p < 0,05$ ) и на 95,8% ( $p < 0,05$ ). Изменение содержания окисленных белков и альдегидов в крови больных опережает ответ со стороны традиционных биохимических показателей. Полученные результаты показали*

вовлеченность окисленно-модифицированных белков в механизм развития токсического эффекта при остром отравлении суррогатами алкоголя.

**Ключевые слова:** окислительный метаболизм, суррогаты алкоголя, острая интоксикация

*The aim of this study was to estimate the oxidative metabolism parameters in blood of patients with acute intoxication of different severity induced by surrogate alcohol. The study involved 30 people (26–40 years old) with a diagnosis of acute intoxication induced by surrogate alcohol. Two groups of patients were formed. 1<sup>st</sup> group included 10 patients with moderate intoxication (the ethanol concentration in blood – 2.5–3.5 g/l); 2<sup>nd</sup> group included 20 patients with severe intoxication (blood ethanol concentration – 3.5–5.0 g/l). The control group included 15 persons without history of alcohol abuse. In blood plasma the levels of carbonyl protein products, dityrosine containing cross-linked products of oxidized proteins and malondialdehyde were detected. In erythrocytes the concentrations of reactive carbonyl protein products and membrane-binding hemoglobin were detected. Additionally the indicators of clinical chemistry (activity of transaminases, total bilirubin, creatinine, urea, total protein) in blood were detected. The data were processed using the EXCEL statistical software package (Mann-Whitney test). In blood plasma of 1<sup>st</sup> group patients malondialdehyde and oxidized proteins concentrations were higher in comparison with control ones by 40.4 ( $p < 0.05$ ) and 28.4%, respectively. In blood plasma of 2<sup>nd</sup> group patients those indicators were higher in comparison with control ones by 60.6 ( $p < 0.05$ ) and 95.2% ( $p < 0.01$ ). The significant decreasing of carbonyl protein products was fixed in blood plasma of both groups of patients compared with the control persons. In erythrocytes of patients the significant increasing of carbonyl protein products were fixed by 103.4 ( $p < 0.05$ ) and 95.8% ( $p < 0.05$ ) respectively compared with the control ones. Changing of oxidative stress indicators in blood took place earlier than the augmentation of clinical chemistry indicators. Our findings emphasized the involving of the different types of oxidized proteins in patterns of the alcohol surrogates implementing mechanisms.*

**Keywords:** oxidative metabolism, surrogate alcohol, acute intoxication

Употребление суррогатных алкогольных напитков оказывает отрицательное влияние на качество и продолжительность жизни, является довольно значимым фактором, приводящим к развитию физической и социальной деградации личности с последующей инвалидизацией и преждевременной смертью. Установлено, что уровень потребления таких напитков населением в последнее время растет. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире от последствий злоупотребления алкоголем умирает 2,5 млн человек [1–4].

К числу суррогатных алкогольных напитков, наиболее часто употребляемых на территории Казахстана и стран постсоветского пространства, относятся так называемые истинные суррогаты на основе недостаточно очищенного этилового спирта [5].

По уровню потребления алкоголя Казахстан занимает 34-е место среди 188 стран мира (10,96 л спирта на душу населения). По статистическим данным, в 2014 г. суррогатными алкогольными напитками отравились 13 891 человек (80,3 на 100 тыс. населения), среди них 2700 женщин, 34 ребенка в возрасте до 14 лет

и 32 подростка – в возрасте от 15 до 17 лет. У 882 человек (5,1 на 100 тыс. населения) острые отравления суррогатами алкоголя стали причиной смерти [6].

Острая алкогольная интоксикация сопровождается избыточным образованием ацетальдегида, который под действием ацетальдегидрогеназы окисляется до уксусной кислоты, являющейся субстратом для последующего синтеза ацетил-КоА. Невостребованное циклом трикарбоновых кислот избыточное количество ацетил-КоА способствует превращению последнего в кетоновые тела с последующим развитием метаболического ацидоза. В то же время повышенная концентрация ацетальдегида в клетке индуцирует активность фермента альдегидоксидазы с усиленной выработкой пероксида водорода и других активных форм кислорода [7]. Активные формы кислорода формируют состояние окислительного стресса, которое сопровождается процессами свободнорадикального окисления фосфолипидного слоя мембран клеточных структур с последующей их деструкцией, окислительной модификацией белковых структур организма и ослаблением антиоксидантной системы [7, 8].

Вместе с тем участие окислительного стресса в механизмах реализации токсического эффекта суррогатов алкоголя до сих пор недостаточно изучено. Исследования в этом направлении имеют важное теоретическое значение для понимания патогенетических механизмов, лежащих в основе острых отравлений суррогатами алкоголя, так как в суррогатах, помимо этилового спирта, содержатся и другие токсические вещества. В свою очередь это позволит разработать подходы к коррекции метаболических расстройств при острых отравлениях суррогатами алкоголя и к предотвращению структурно-функциональных нарушений различных тканей и органов на соматогенной стадии интоксикации.

**Цель работы** – изучить показатели окислительного стресса у лиц с острой интоксикацией суррогатами алкоголя различной степени тяжести.

## Материал и методы

Были обследованы 30 человек в возрасте от 26 до 40 лет (средний возраст –  $34,0 \pm 5,0$  года), поступивших с диагнозом острого отравления суррогатами алкоголя средней и тяжелой степени. Обследуемые лица были разделены на 2 группы. Первую группу составили 10 человек с острой интоксикацией суррогатами алкоголя средней степени тяжести (концентрация этанола в крови – 2,5–3,5 г/л). Вторую группу составили 20 человек с острой интоксикацией суррогатами алкоголя тяжелой степени (концентрация этанола в крови – 3,5–5,0 г/л). Контрольную группу составили 15 практически здоровых доноров того же возраста, не употребляющих спиртные напитки.

В ходе исследования определяли следующие показатели окислительного стресса: содержание карбонильных производных белков (КПБ) в эритроцитах и плазме крови по методу R.L. Levine и соавт. [9]; в плазме крови оценивали уровень малонового диальдегида (МДА) по методу М.С. Гончаренко и А.М. Латиповой [10]. В плазме крови также определяли содержание продуктов окисления белков, содержащих битиризиновые сшивки (advanced oxidation protein products – АОРР), используя метод V. Witko-Sarsat и соавт. [11]. В эритроцитах оценивали процент мембраносвязанного гемоглобина (МСГ) по методу З.С. Токтамысовой и Н.Х. Биржановой [12]. Измерение проводили на спектрофотометре “PD-303UV APEL” (“APEL”, Япония).

Помимо показателей окислительного стресса дополнительно был изучен ряд биохимических показателей плазмы крови: активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), концентрация креатинина, мочевины, общего билирубина и общего количества белка, позволяющих оценить функциональное состояние печени и почек при острой интоксикации суррогатами алкоголя различной степени тяжести. Эти исследования проводили на полуавтоматическом био-

химическом анализаторе “Rx Monza” (“Randox”, Великобритания) с использованием наборов реактивов того же производителя.

Полученные данные обработаны с использованием пакета статистических программ Excel с использованием критерия Манна–Уитни.

## Результаты и обсуждение

Анализ динамики показателей рутинного биохимического исследования крови выявил, что у больных 1-й группы общее количество белка, уровни креатинина и мочевины, общее количество билирубина не отличались от таковых у контрольной группы. Отмечена тенденция к увеличению активности АЛТ и АСТ в крови больных 1-й группы соответственно на 10 ( $p > 0,05$ ) и на 35% ( $p > 0,05$ ).

У больных 2-й группы общее количество белка и концентрация мочевины в плазме крови не отличались от показателей контрольной группы, тогда как уровни общего билирубина и креатинина превысили соответствующие значения контроля соответственно на 32 ( $p < 0,05$ ) и на 46% ( $p < 0,05$ ). Также наблюдалось увеличение активности АЛТ и АСТ в крови больных 2-й группы – на 88 ( $p < 0,01$ ) и 136% ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контролем.

Эти изменения биохимических показателей свидетельствуют о нарастании деструктивных процессов в клеточных структурах, прежде всего в гепатоцитах, с последующим нарушением систем детоксикации организма больных. Полученные нами данные хорошо согласуются с результатами других авторов [5].

Результаты исследования показателей окислительного стресса в плазме крови и эритроцитах больных представлены в табл. 1 и 2. Из данных табл. 1 следует, что в плазме крови больных возрастает содержание АОРР и МДА, причем прослеживается тенденция к увеличению этих показателей по мере нарастания степени тяжести интоксикации суррогатами алкоголя.

Так, в плазме крови больных 1-й группы содержание АОРР и МДА было выше соответственно на 40,4 и 28,4%; у больных 2-й группы – на 60,6 и 95,2% по сравнению с таковым у лиц из контрольной группы. Вместе с тем в плазме крови больных в обеих группах обнаружено достоверно сниженное содержание КПБ по сравнению с контролем на 60,1–62,5%.

Из данных табл. 2 следует, что в эритроцитах крови больных достоверно возросло содержание КПБ. Так, у больных 1-й группы этот показатель превысил значение контроля на 103,4%, а у больных 2-й группы – на 95,8%. В то же время не обнаружено изменений содержания мембраносвязанного гемоглобина относительно контроля.

Прежде всего обращает на себя внимание тот факт, что достоверное изменение содержания окисленных белков и альдегидов уже регистрируется в крови больных с острой интоксикацией суррогатами алкоголя средней степени тяжести и опережает ответ со стороны традиционных биохимических показателей. В крови

**Таблица 1.** Показатели окислительного метаболизма в плазме крови пациентов с острой интоксикацией суррогатами алкоголя различной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=15)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=20)
АОРР, ед. опт. пл/мл	0,208±0,016	0,292±0,045*	0,334±0,034*
МДА, мкмоль/л	0,818±0,007	1,050±0,008	1,597±0,030**#
КПБ, ед/мг	1,257±0,003	0,501±0,006*	0,472±0,003*

Примечание. \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ); \*\* –  $p < 0,01$ ; # – статистически значимые различия между группами больных ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Показатели окислительного метаболизма в эритроцитах крови больных с острой интоксикацией суррогатами алкоголя различной степени тяжести ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=15)	1-я группа (n=10)	2-я группа (n=20)
МСГ, %	62,770±3,016	67,476±2,437	62,789±4,239
КПБ, ед/мг	9,624±0,069	19,574±0,119*	18,842±0,128*

Примечание. \* – статистически значимые различия по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ).

больных с острой интоксикацией суррогатами алкоголя тяжелой степени наряду с достоверным ростом уровня окисленных белков и альдегидов возрастает активность трансаминаз, увеличивается содержание общего билирубина и креатинина. Выявлена зависимость изменения содержания МДА от степени тяжести острой интоксикации суррогатами алкоголя.

Сопоставление данных по окисленным белкам показало разнонаправленное изменение КПБ в плазме крови и эритроцитах больных с острой интоксикацией суррогатами алкоголя: увеличение их содержания в эритроцитах при снижении в плазме крови. В то же время в плазме крови больных достоверно возросло содержание АОРР. Изменение содержания окисленных белков в плазме крови развивалось синхронно с увеличением МДА. Известно, что белки характеризуются различной чувствительностью к действию прооксидантов [13, 14]. Снижение КПБ в плазме крови больных с острой интоксикацией суррогатами алкоголя обусловлено увеличением в крови концентрации реактивных альдегидов, образующихся в результате биотрансформации суррогатов алкоголя, и их взаимодействием с белками плазмы крови, главным образом с альбумином [15]. Образование аддуктов реактивных альдегидов с белками приводит к уменьшению пула чувствительных к карбонилированию белков (оцениваемых по реакции с динитрофенилгидразином). Увеличение доли окисленного альбумина свидетельствует об уменьшении антиоксидантной активности плазмы крови, что вносит свой вклад в сохранение высокого уровня окислительного стресса [16]. Окисленный альбумин способен

активировать нейтрофилы, поддерживая тем самым воспалительный процесс [17]. В любом случае феномен снижения содержания КПБ в плазме крови больных с острой интоксикацией суррогатами алкоголя требует дальнейшего изучения.

Рост АОРР в плазме крови при реализации токсического эффекта суррогатов алкоголя, по всей вероятности, происходит прежде всего за счет фибриногена [17, 18], хотя не исключено участие и других белков плазмы крови. Увеличение окисленной формы фибриногена представляет потенциальную угрозу для активации гемостаза, в том числе через агрегацию тромбоцитов [19].

Увеличение уровня КПБ в эритроцитах является индикатором развития внутриклеточного окислительного стресса, что приводит к нарушению метаболизма и газотранспортной функции самих эритроцитов [20].

Таким образом, полученные нами данные показали вовлеченность окисленно-модифицированных белков в механизм развития токсического эффекта при острых отравлениях суррогатами алкоголя.

На основании проведенного исследования можно сделать следующее заключение. При отравлении суррогатами алкоголя происходит достоверное синхронное изменение содержания окисленных белков и МДА в плазме крови и эритроцитах больных, опережающее ответ со стороны трансаминаз, общего билирубина и креатинина. Высказаны предположения об участии окисленных белков как одного из звеньев патогенеза тяжелых тканевых и органических нарушений при острых отравлениях суррогатами алкоголя, что следует учитывать при разработке подходов к коррекции метаболических расстройств.

## Сведения об авторах

Карагандинский государственный медицинский университет (Республика Казахстан):  
Бейникова Ирина Васильевна – магистрант кафедры биологической химии  
E-mail: irena9898@mail.ru

Терехин Сергей Петрович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены питания

E-mail: s.terehin@list.ru

Муравлёва Лариса Евгеньевна – доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии

E-mail: lem2403@mail.ru

Молотов-Лучанский Вилен Борисович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по учебно-методической работе

E-mail: vilen53@mail.ru

Бакирова Рысжан Емельевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней

E-mail: bakir15@mail.ru

Клюев Дмитрий Анатольевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры биохимии

E-mail: mythrandir79@mail.ru

Снытина Виктория Александровна – магистрант кафедры пропедевтики внутренних болезней

E-mail: Vikas88@mail.ru

## Литература

- Razvodovsky Y. Use of alcohol surrogates by alcohol dependent patients // *Eur. Psychiatry*. 2015. Vol. 30, suppl. 1. Article: 0468. doi: 10.1016/S0924-9338(15)30371-0
- Bobrova N., West R., Malutina D. et al. Drinking alcohol surrogates among clients of an alcohol-misuser treatment clinic in Novosibirsk, Russia // *Subst. Use Misuse*. 2009. Vol. 44, N 13. P. 1821–1832.
- Parna K., Leon D. Surrogate alcohol drinking in Estonia // *Alcoholism: Clin. Exp. Res.* 2011. Vol. 35, N 8. P. 1454–1457.
- Klevno V.A., Kuchina E.V. Clinical, laboratory and morphological manifestations of fatal and non-fatal poisonings by alcoholic beverage substitutes // *Forensic Med. Examination*. 2008. Vol. 5. P. 36–38.
- Бонитенко Ю.Ю. Острые отравления этанолом и его суррогатами. СПб. : ЭЛБИ-СПб, 2005. 224 с.
- Ескалиева А.Т., Кисина М.Ш., Кудерина Л.Т. Наркологическая помощь населению Республики Казахстан. Статистический сборник за 2013–2014 гг. Павлодар : Изд-во МЗРК, Республиканский научно-практический центр медико-социальных проблем наркомании, 2015. 25 с.
- Долго-Сабуров В.Б., Петров А.Н., Беляев В.А. О роли окислительного стресса в формировании цитотоксических эффектов этанола // *Токсикол. вестн.* 2010. № 1. С. 6–10.
- Панченко Л.Ф., Давыдов Б.В., Теребилина Н.Н. и др. Окислительный стресс при алкогольной болезни печени // *Биомед. химия*. 2013. Т. 59, вып. 4. С. 452–458.
- Levine R.L., Garland D., Oliver C.N. et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins // *Methods Enzymol*. 1990. Vol. 186. P. 464–478.
- Гончаренко М.С., Латипова А.М. Метод оценки перекисного окисления липидов // *Лаб. дело*. 1985. № 1. С. 60–61.
- Witko-Sarsat V., Frielander M., Capeillere-Blandin C. et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia // *Kidney Int*. 1996. Vol. 49. P. 1304–1313.
- Токтамысова З.С., Биржанова Н.Х. О мембраносвязанном гемоглобине // *Биофизика*. 1990. Т. 35, № 6. С. 1019–1020.
- Rahal A., Kumar A., Singh V. et al. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay // *Biomed. Res. Int*. 2014. Article ID 761264. 19 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/761264>
- Cecarini V., Gee J., Fioretti E. et al. Protein oxidation and cellular homeostasis: Emphasis on metabolism // *Biochim. Biophys. Acta*. 2007. Vol 1773, N. 2. P. 93–104.
- Mera K., Takeo K., Izumi M. et al. Effect of reactive-aldehydes on the modification and dysfunction of human serum albumin // *J. Pharm. Sci*. 2010. Vol. 99, N 3. P. 1614–1625.
- Sitar M.E., Aydin S., Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress // *Clin. Lab*. 2013. Vol. 59, N 9–10. P. 945–952.
- Michelis R., Kristal B., Zeitun T. et al. Albumin oxidation leads to neutrophil activation in vitro and inaccurate measurement of serum albumin in patients with diabetic nephropathy // *Free Radic. Biol. Med*. 2013. Vol. 60. P. 49–55.
- Colombo G., Clerici M., Giustarini D. et al. A central role for intermolecular dityrosine cross-linking of fibrinogen in high molecular weight advanced oxidation protein product (AOPP) formation // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. Vol. 1850. P. 1–12.
- Selmeci L., Szekely M., Soos P. et al. Human blood plasma advanced oxidation protein products (AOPP) correlates with fibrinogen levels // *Free Radic. Res*. 2006. Vol. 40, N 9. P. 952–958.
- Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging // *Front. Physiol*. 2014. Vol. 5. P. 84.

## References

- Razvodovsky Y. Use of alcohol surrogates by alcohol dependent patients. *Eur Psychiatry*. 2015; Vol. 30 (suppl. 1). Article: 0468. doi:10.1016/S0924-9338(15)30371-0
- Bobrova N., West R., Malutina D., et al. Drinking alcohol surrogates among clients of an alcohol-misuser treatment clinic in Novosibirsk, Russia. *Subst Use Misuse*. 2009; Vol. 44 (13): 1821–32.
- Parna K., Leon D. Surrogate alcohol drinking in Estonia. *Alcoholism Clin Exp Res*. 2011; Vol. 35 (8): 1454–7.
- Klevno V.A., Kuchina E.V. Clinical, laboratory and morphological manifestations of fatal and non-fatal poisonings by alcoholic beverage substitutes. *Forensic Med Examination*. 2008; Vol. 5: 36–8.
- Bonitenko Yu.Yu. Acute poisoning by ethanol and its surrogates. St. Petersburg: ELBI-SPb, 2005: 224 p. (in Russian)
- Eskalieva A.T., Kissina M.Sh., Kuderina L.T. Narcological help to the population of the Republic of Kazakhstan. *Statisticheskii sbornik za 2013-2014 goda* [Statistical Yearbook for 2013–2014 yy]. Pavlodar: Publisher of the Republican Scientific and Practical Center of medical and social problems of narcomania, 2015: 25 p. (in Russian)
- Dolgo-Saburov V.B., Petrov A.N., Belyaev V.A. The role of oxidative stress in the formation of the cytotoxic effects of ethanol. *Toksikologicheskii vestnic* [Toxicological Bulletin]. 2010; Vol. 1: 6–10. (in Russian)

8. Panchenko L.F., Davydov B.V., Tarabrina N.N., et al. Oxidative stress in alcoholic liver disease. *Biomedicinskaya chimia [Biomedical Chemistry]*. 2013; Vol. 59 (4): 452–58. (in Russian)
9. Levine R.L., Garland D., Oliver C.N., et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990; Vol. 186: 464–78.
10. Goncharenko M.S., Latypova A.M. Method of assessment of lipid peroxide oxidation. *Laboratornoe delo [Laboratory Work]*. 1985; Vol. 1: 60–1. (in Russian)
11. Witko-Sarsat V., Frielander M., Capeillere-Blandin C., et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int.* 1996; Vol. 49: 1304–13.
12. Toktamysova Z.S., Burganova N.X. About of membrane-bound hemoglobin. *Biophysika [Biophysics]*. 1990; Vol. 35 (6): 1019–20 (in Russian)
13. Rahal A., Kumar A., Singh V., et al. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. *Biomed Res Int.* 2014. Article ID 761264: 19 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/761264>
14. Cecarini V., Gee J., Fioretti E., et al. Protein oxidation and cellular homeostasis: Emphasis on metabolism. *Biochim Biophys Acta.* 2007; Vol. 1773 (2): 93–104.
15. Mera K., Takeo K., Izumi M., et al. Effect of reactive-aldehydes on the modification and dysfunction of human serum albumin. *J Pharm Sci.* 2010; Vol. 99 (3): 1614–25.
16. Sitar M.E., Aydin S., Cakatay U. Human serum albumin and its relation with oxidative stress. *Clin Lab.* 2013; Vol. 59 (9–10): 945–52.
17. Michelis R., Kristal B., Zeitun T., et al. Albumin oxidation leads to neutrophil activation in vitro and inaccurate measurement of serum albumin in patients with diabetic nephropathy. *Free Radic Biol Med.* 2013; Vol. 60: 49–55.
18. Colombo G., Clerici M., Giustarini D., et al. A central role for intermolecular dityrosine cross-linking of fibrinogen in high molecular weight advanced oxidation protein product (AOPP) formation. *Biochim Biophys Acta.* 2015; Vol. 1850: 1–12.
19. Selmeci L., Szekeley M., Soos P., et al. Human blood plasma advanced oxidation protein products (AOPP) correlates with fibrinogen levels. *Free Radic Res.* 2006; Vol. 40 (9): 952–8.
20. Mohanty J.G., Nagababu E., Rifkind J.M. Red blood cell oxidative stress impairs oxygen delivery and induces red blood cell aging. *Front Physiol.* 2014; Vol. 5: 84.

**Для корреспонденции**

Егоренкова Наталья Петровна – аспирант лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
 Телефон: (495) 698-53-87  
 E-mail: nata6082008@rambler.ru

Н.П. Егоренкова, Е.Ю. Сорокина, А.В. Погожева, Е.В. Пескова, О.Н. Макурина,  
 Л.Г. Левин, Х.С. Сото, Т.В. Аристархова, А.К. Батулин

## Изучение энергетического обмена у лиц с полиморфизмом Trp64Arg гена β3-адренорецепторов

The study of energy balance  
 in individuals with the Trp64Arg  
 polymorphism of the  
 β3-adrenoreceptor gene

N.P. Egorenkova, E.Yu. Sorokina,  
 A.V. Pogozheva, E.V. Peskova,  
 O.N. Makurina, L.G. Levin,  
 Kh.S. Soto, T.V. Aristarkhova,  
 A.K. Baturin

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

*Изучена ассоциация вариантов rs4994 гена ADRB3 с ожирением и особенностями метаболизма у 104 человек (18 мужчин и 86 женщин в возрасте от 18 до 67 лет) – жителей Московского региона РФ. Для генотипирования полиморфизма rs4994 гена ADRB3 применяли мультиплексную аллель-специфичную амплификацию с детекцией результатов в режиме реального времени с использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Результаты исследования полиморфизма rs4994 гена ADRB3 свидетельствовали, что частота встречаемости мутантного аллеля у обследованных составляла 8,0%, при этом генотип Trp64Trp был выявлен в 84,0% случаев, а Trp64Arg – в 16,0%, тогда как гомозиготный тип не встречался. При генотипе Trp64Arg гена ADRB3 у мужчин выявлена достоверно более низкая величина энерготрат в покое, рассчитанная на 1 кг мышечной массы тела, чем при генотипе Trp64Trp, что ассоциировалось с достоверно более высокими значениями жировой массы, уровнями лептина и холестерина липопротеинов низкой плотности в сыворотке крови. Полученные данные могут свидетельствовать о существовании лептин-опосредованного механизма зависимости между полиморфизмом rs4994 гена ADRB3 и выраженностью энергетического дисбаланса.*

**Ключевые слова:** ожирение, метаболический синдром, пищевой статус, метаболический статус, лептин, полиморфизм rs4994 гена ADRB3

*The study involved 104 people living in the Moscow region, including 18 men and 86 women aged 18 to 67 years. Genotyping of rs4994 ADRB3 polymorphisms was performed using allele-specific amplification, with result detection in real time and using TaqMan-probes complementary to polymorphic DNA regions. The frequency of the mutant allele in individuals was 8.0%, while the Trp64Trp genotype was detected in 84.0% of cases, Trp64Ar – in 16.0%,*

*AA – in 19.0%. Compared with men with genotype Trp64Trp, the men with the Trp64Ar polymorphisms (rs4994) of ADRB3 gene had significantly lower energy expenditure at rest value, calculated per kg of body muscle mass that was associated with higher fat mass, levels of blood serum leptin and LDL cholesterol. The data obtained suggested that leptin could be a possible intermediary contributing to the association between the rs4994 polymorphism of ADRB3 gene and energy disbalance.*

**Keywords:** obesity; metabolic syndrome, nutritional status, metabolic status, leptin, rs4994 polymorphism of ADRB3 gene

**В** настоящее время ожирение представляет серьезную медицинскую проблему. Оно связано с взаимодействием не только экологических, но и генетических факторов. Выявлено более сотни генетических полиморфизмов, которые в той или иной степени связаны с ожирением [1–10]. Одним из них является полиморфизм гена  $\beta$ 3-адренорецепторов (*ADRB3*), играющий важную роль в регуляции величины жировой массы и развитии сахарного диабета 2 типа.

Последовательность аминокислот в *ADRB3* на 40–50% идентична таковой для  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов, но в отличие от  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов *ADRB3* обладают гораздо более высоким сродством к норадреналину, чем к адреналину, и поэтому при их стимуляции отмечается меньше побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [11, 12].

Известно, что активация *ADRB3* приводит к усилению катехоламин-стимулированного липолиза в белой жировой ткани и термогенеза – в бурой, а их количество в организме зависит от увеличения массы тела, наличия метаболического синдрома, инсулинорезистентности и инсулинонезависимого сахарного диабета [13, 14]. В связи с этим снижение функции *ADRB3* может способствовать развитию ожирения. Мутация в кодоне 64 из *ADRB3* приводит к замене триптофана на аргинин (Trp64Arg) в белке рецептора, что ассоциируется с повышенной массой тела, ранним развитием сахарного диабета 2 типа и повышением резистентности к инсулину. Результаты метаанализа исследований (всего около 11 000 человек) свидетельствуют о том, что у лиц с вариантом Trp64Arg по сравнению с «диким» генотипом отмечается более высокий индекс массы тела (ИМТ) и более раннее (на 22 года) развитие сахарного диабета 2 типа [15].

Известно, что регуляция энергообмена при ожирении тесно связана с лептином, который представляет собой негликозилированный полипептид с молекулярной массой 16 кДа, состоящий из 146 аминокислотных остатков. Лептин синтезируется в белой жировой ткани, затем секретируется в кровяное русло, регулирует процессы потребления пищи и расход энергии посредством центральных и периферических механизмов. Выраженность ожирения коррелирует с уровнем лептина в сыворотке крови и характеризуется лептинорезистентностью, которая препятствует нормальному проявлению эффектов этого гормона. Информировав мозг о количестве

жировой ткани, этот гормон вносит вклад в регуляцию энергетического баланса и может быть посредником между полиморфизмом определенных генов и развитием ожирения [16, 17].

В связи с этим **цель** настоящего исследования – изучение энергетического обмена у лиц с полиморфизмом гена *ADRB3*, проживающих в Московском регионе.

## Материал и методы

Всего были обследованы 104 человека, среди них 18 мужчин и 86 женщины в возрасте от 18 до 67 лет, – жителей Московского региона, находившихся на лечении в ООО «Санаторий “Ревиталь Парк”». Среди общего числа обследованных 27% имели нормальную массу тела (средний возраст – 35,5±1,8 года, ИМТ – 22,3±0,26 кг/м<sup>2</sup>), 38% – избыточную (средний возраст – 35,8±1,7 года, ИМТ – 27,1±0,23 кг/м<sup>2</sup>), а 35% – ожирение (средний возраст – 39,1±1,9 года, ИМТ – 36,5±1,2 кг/м<sup>2</sup>).

Биоимпедансные исследования проводили с помощью анализатора баланса водных секторов организма ABC-01 («Медасс», РФ). Исследование энерготрат в состоянии покоя проводили методом непрямой калориметрии с использованием портативного метабологафа VO2000 («MedGraphics», США).

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного обмена [уровень холестерина, холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов], белкового обмена (уровень общего белка, мочевой кислоты), содержание в сыворотке крови глюкозы и железа определяли с использованием анализатора ABX PENTRA 400 («HORIBA ABX SAS», Франция) в автоматическом режиме. Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли на иммуноферментном автоматическом анализаторе BEP 2000 («Siemens», Германия).

У всех обследованных была проведена идентификация полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*. ДНК выделяли из крови стандартным методом с использованием сорбента и набора реагентов «ДНК-сорб-С» (ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, РФ).

Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием

TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [13]. Для проведения амплификации использовали амплификатор “CFX96 Real Time System” (“BIO-RAD”, США).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона  $\chi^2$  проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия).

## Результаты и обсуждение

По результатам исследования полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* частота встречаемости дикого генотипа Trp64Trp была практически в 5 раз выше, чем Trp64Arg, тогда как гомозиготный тип вообще не встречался (табл. 1).

Подобное распределение генотипов rs4994 гена *ADRB3* было продемонстрировано в наших ранних исследованиях на более обширном контингенте жителей Московского региона [3–5]. При этом у обследованных пациентов не отмечено гендерных особенностей по частоте распространенности аллеля 64Arg.

Как видно из табл. 2, ни у мужчин, ни у женщин достоверных ассоциаций полиморфных вариантов rs4994 гена *ADRB3* с величиной ИМТ не выявлено.

Как видно из табл. 3, у обследованных с генотипом Trp64Arg гена *ADRB3* по сравнению с носителями «дикого» генотипа отмечалась достоверно большая величина жировой массы. Величина ИМТ, обхваты талии, бедер, соотношение объем талии/обхват бедер у муж-

чин были выше при наличии мутантного аллеля, однако различия не достигали уровня статистической значимости. Полученные данные согласуются с результатами наших ранних исследований, проведенных на более многочисленной группе пациентов (свыше 1000 человек), и других авторов, которые показали, что полиморфизм rs4994 гена *ADRB3* ассоциируется с величиной массы тела и жировой массы [3–5, 13–15].

Для мужчин с генотипом Trp64Arg было также характерно достоверно более низкое значение энерготрат покоя, в том числе рассчитанное на 1 кг мышечной массы, чем с генотипом Trp64Trp (табл. 3). У женщин с генотипом Trp64Arg относительно «дикого» варианта отмечалась достоверно более низкая скорость окисления жиров.

Анализ данных биохимических исследований свидетельствовал о более выраженных отклонениях от нормы величины метаболических показателей у пациентов, имеющих мутантный аллель 64Arg гена *ADRB3*.

Как видно из табл. 4, у обследованных с генотипом Trp64Arg rs4994 гена *ADRB3* по сравнению с генотипом Trp64Trp в сыворотке крови отмечался достоверно более низкий уровень ХС ЛПВП. При этом у мужчин с наличием мутантного аллеля была выявлена достоверно более высокая концентрация ХС ЛПНП в сыворотке крови. В связи с этим можно полагать, что у лиц с полиморфизмом rs4994 гена *ADRB3* чаще встречается не только ожирение, но и нарушение липидного обмена (повышение в сыворотке крови уровня холестерина атерогенных и снижение антиатерогенных классов липопротеидов), которое ассоциируется с повышенным риском развития метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний.

**Таблица 1.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* у мужчин и женщин

Группа обследованных	Частота генотипов, %		Частота аллелей, %	
	Trp64Trp	Trp64Arg	Trp64	64Arg
Все обследованные (n=104)	84,0	16,0	92,0	8,0
Мужчины (n=18)	83,3	16,7	91,7	8,3
Женщины (n=86)	84,1	15,9	92,1	7,9

**Таблица 2.** Распределение генотипов и частота аллелей полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* с расчетом отношения шансов для аллеля 64Arg у обследуемых в зависимости от индекса массы тела

Группа обследованных	Распределение генотипов, %		Частота аллелей, %		OR 95%CI аллель риска 64Arg	p
	Trp64Trp	Trp64Arg	Trp64	64Arg		
<i>Все обследованные</i>						
ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	84,4	15,6	92,2	7,8	1,06 (0,37–3,08)	0,90
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	83,3	16,7	91,7	8,3		
<i>Мужчины</i>						
ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	80,0	20,0	90,0	10,0	1,13 (0,14–8,94)	0,91
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	77,8	22,2	88,9	11,1		
<i>Женщины</i>						
ИМТ < 30 кг/м <sup>2</sup>	83,7	16,3	91,8	8,2	0,94 (0,27–3,27)	0,92
ИМТ ≥ 30 кг/м <sup>2</sup>	84,6	15,4	92,3	7,7		

**Таблица 3.** Антропометрические и метаболические показатели обследованных в зависимости от полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*

Показатель	Генотип	
	Trp64Trp	Trp64Arg
<i>Все обследованные</i>		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	28,2±0,82	30,4±2,24
Объем талии, см	85,1±1,82	88,6±4,52
Объем бедер, см	105,3±1,50	109,5±3,27
Жировая масса, кг	28,9±1,65	37,6±6,73*
Тощая масса, кг	49,5±1,10	50,9±2,65
АКМ, кг	28,2±0,71	29,3±1,91
Мышечная масса, кг	23,4±0,66	23,4±1,23
Энерготраты покоя, ккал/сут	1576,8±66,6	1563,2±149,4
Энерготраты покоя, ккал/сут на 1 кг тощей массы	31,8±1,34	30,7±2,92
Энерготраты покоя, ккал/сут на 1 кг мышечной массы	67,4±2,84	66,7±6,36
Скорость окисления углеводов (СОУ), %	52,5±4,19	72,3±6,75*
Скорость окисления жиров (СОЖ), %	53,0±4,04	39,3±5,95
<i>Мужчины</i>		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	31,4±1,63	41,3±7,70
Объем талии, см	103,9±4,06	111,0±11,2
Объем бедер, см	106,9±2,73	121,0±12,5
Жировая масса, кг	32,7±3,59	67,3±25,4*
Тощая масса, кг	65,5±1,99	66,4±5,84
АКМ, кг	38,7±1,33	41,1±3,80
Мышечная масса, кг	32,2±0,90	31,1±1,68
Энерготраты покоя, ккал/сут	2072,9±247,5	962,5±76,5**
Энерготраты покоя, ккал/сут на 1 кг тощей массы	20,1±3,77	14,4±1,15
Энерготраты покоя, ккал/сут на 1 кг мышечной массы	64,4±7,67	30,9±2,45**
Скорость окисления углеводов (СОУ), %	65,1±9,8	90,5±10,6
Скорость окисления жиров (СОЖ), %	42,1±8,9	39,0±16,0
<i>Женщины</i>		
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,6±0,91	27,5±0,99
Объем талии, см	81,4±1,67	82,4±3,08
Объем бедер, см	105,0±1,72	106,4±2,13
Жировая масса, %	28,1±1,83	29,5±3,03
Тощая масса, кг	46,4±0,79	46,6±1,18
АКМ, кг	26,1±0,47	26,1±0,69
Мышечная масса, кг	21,7±0,54	21,3±0,54
Энерготраты покоя, ккал/сут	1471,5±46,2	1734,9±126,0
Энерготраты покоя, ккал/сут на 1 кг тощей массы	31,7±0,99	37,2±2,70
Энерготраты покоя, ккал/сут на 1 кг мышечной массы	67,8±2,13	81,4±5,91
Скорость окисления углеводов (СОУ), %	49,8±4,6	67,1±7,4
Скорость окисления жиров (СОЖ), %	58,4±3,9	39,4±6,9*

Примечание. АКМ – активная клеточная масса. Статистическая значимость отличий от группы обследуемых с генотипом Trp64Trp: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

Содержание лептина в сыворотке крови у женщин было практически в 2,0–2,5 раза выше, чем у мужчин, независимо от генотипа rs4994 гена *ADRB3*, что связано с гендерными различиями в распределении подкожного и висцерального жира. Как у мужчин, так и у женщин уровень этого гормона в сыворотке крови был достоверно выше при наличии мутантного аллеля 64Arg гена *ADRB3* (табл. 4).

## Заключение

Таким образом, результаты обследования с применением инновационных технологий (включая антропометрические исследования, определение состава тела, параметров пищевого и метаболического статуса, изучение полиморфизма генов, связанных с ожирением) свидетельствуют о достаточно низкой частоте встреча-

Таблица 4. Биохимические показатели пациентов в зависимости от генотипа rs4994 гена *ADRB3*

Показатель	Генотипы	
	Trp64Trp	Trp64Arg
<i>Все обследованные</i>		
Триглицериды, ммоль/л	1,31±0,10	1,47±0,65
Глюкоза, ммоль/л	4,93±0,11	5,19±0,28
Общий холестерин, ммоль/л	5,30±0,14	5,14±0,32
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,09±0,12	3,68±0,37
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,42±0,06	1,12±0,10*
Мочевая кислота, мкмоль/л	305,8±13,7	349,1±34,2
Общий белок, моль/л	71,2±0,83	72,0±3,21
Железо, моль/л	16,9±0,92	19,0±2,9
Лептин, нг/мл	38,6±3,06	52,7±6,01*
<i>Мужчины</i>		
Триглицериды, ммоль/л	1,66±0,23	2,22±0,18
Глюкоза, ммоль/л	5,39±0,23	5,42±0,53
Общий холестерин, ммоль/л	5,63±0,46	5,39±0,50
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,02±0,34	3,96±0,10**
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,23±0,19	0,87±0,14
Мочевая кислота, мкмоль/л	332,1±35,4	469,0±62,1
Общий белок, моль/л	71,8±1,97	71,7±4,02
Железо, моль/л	18,9±2,36	14,0±1,20
Лептин, нг/мл	20,6±2,00	28,0±2,20*
<i>Женщины</i>		
Триглицериды, ммоль/л	1,22±0,10	1,14±0,17
Глюкоза, ммоль/л	4,83±0,12	5,12±0,34
Общий холестерин, ммоль/л	5,24±0,14	5,05±0,40
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,10±0,13	3,61±0,46
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,47±0,06	1,21±0,12
Мочевая кислота, мкмоль/л	299,9±14,9	297,7±22,3
Общий белок, моль/л	71,0±0,91	72,0±4,19
Железо, моль/л	16,4±1,00	20,7±3,86
Лептин, нг/мл	44,3±5,25	60,9±7,09*

Примечание. Статистическая значимость отличий от группы обследуемых с генотипом Trp64Trp: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ .

емости (около 8%) у пациентов полиморфизма rs4994 гена *ADRB3*. Полученные данные согласуются с результатами наших более ранних исследований распространенности этого полиморфизма у 1244 жителей Московского и Свердловского регионов (соответственно 8,1 и 6,8%), а также с данными зарубежных исследований [3, 4, 13, 14].

Так же как и в наших более ранних исследованиях у носителей мутантного аллеля 64Arg гена *ADRB3* не выявлено значимой ассоциации с величиной ИМТ, но достоверно чаще констатировалось избыточное содержание жировой массы [3–5].

Наряду с этим у пациентов полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* отмечался достоверно более высокий уровень ХС ЛПНП (мужчины) и более низкий – ХС ЛПВП в сыворотке крови. Данные зарубежных исследований также свидетельствуют о наличии ассоциации полиморфизма этого гена с метаболическим синдромом у жителей Китая [14].

Результаты наших более ранних исследований у 100 человек пациентов с ожирением, проживающих в Московском регионе, показали, что у носителей генотипом Trp64Arg гена *ADRB3* чаще встречалось ожирение более высоких степеней и сахарный диабет 2 типа, достоверно выше была величина ИМТ, абсолютной и относительной жировой массы ( $p < 0,05$ ) по сравнению с носителями генотипа Trp64Trp. Как в наших, так и в зарубежных исследованиях наличие мутантного аллеля ассоциировалось с уровнем гипергликемии (а иногда и гиперурикемии), инсулинорезистентностью, наличием метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, а также с более ранним развитием этого заболевания [3, 13, 14].

В настоящем исследовании у мужчин с генотипом Trp64Arg гена *ADRB3* была выявлена достоверно более низкая абсолютная и относительная величина энерготрат в покое (рассчитанная на 1 кг мышечной массы тела), чем с Trp64Trp генотипом. Изменения показателей

энергетического обмена сочетались с более высоким уровнем лептина в сыворотке крови (как мужчин, так и женщин).

Аналогичные обменно-гормональные изменения были обнаружены нами при изучении полиморфизма rs9939609 гена *FTO*. При генотипе AA rs9939609 гена *FTO* у мужчин и женщин была выявлена достоверно более низкая абсолютная и относительная величина энерготрат в покое, чем при ТТ генотипе, что ассоциировалось с более высокими значениями ИМТ, жировой массы и уровнем лептина в сыворотке крови, что не противоречило данным зарубежных исследований [1, 16].

Полученные данные свидетельствуют, что подобно полиморфизму rs9939609 гена *FTO* полиморфизм rs4994 гена *ADRB3* ассоциируется с нарушением энергетического баланса, регуляция которого связана с гормоном белой жировой ткани – лептином [16, 17].

Лептин при избыточном образовании повышает активность симпатической нервной системы, которая, действуя через посредство  $\beta$ 3-адренорецепторов, активирует липолиз жировой ткани, т.е. ее распад с последующим сгоранием (особенно при висцеральном ожирении). Нарушение функции *ADRB3* при наличии полиморфизма способствует развитию ожирения [18].

## Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

*Егоренкова Наталья Петровна* – аспирант лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: nata6082008@rambler.ru

*Сорокина Елена Юрьевна* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: sorokina@ion.ru

*Погожева Алла Владимировна* – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

*Пескова Елена Васильевна* – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: peskova@ion.ru

*Макурина Ольга Николаевна* – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: makurina@ion.ru

*Левин Леонид Георгиевич* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: mailbox@ion.ru

*Сото Селада Хорхе* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: mailbox@ion.ru

*Аристархова Татьяна Владимировна* – научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: mailbox@ion.ru

*Батурин Александр Константинович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: baturin@ion.ru

## Литература

1. Егоренкова Н.П., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В. и др. Изучение особенностей метаболизма у лиц с полиморфизмом rs9939609 гена *FTO* // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 4. С. 97–104.
2. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Макурина О.Н. и др. Изучение полиморфизма rs9939609 гена *FTO* у лиц с избыточной массой тела и ожирением // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 3. С. 13–17.
3. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Тутельян В.А. Генетические подходы к персонализации питания // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 6. С. 4–11.
4. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В. и др. Изучение региональных особенностей полиморфизма rs9939609 гена *FTO* и Trp64Arg гена *ADRB3* у населения Российской Федерации // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 2. С. 35–41.
5. Батурин А.К., Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Пескова Е.В. и др. Роль консультативно-диагностических центров «Здоровое питание» в диагностике и алиментарной профилактике неинфекционных заболеваний // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 2. С. 52–57.
6. Насибулина Э.С., Борисова А.В., Ахметов И.И. Изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с риском развития ожирения, жировой массой тела и физической активностью // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82, № 5. С. 23–28.
7. Hinney A., Hebebrand J. Polygenic obesity in humans // *Obes. Facts*. 2008. Vol. 1, N 1. P. 35–42.

8. Timpson N., Emmett P., Frayling T. et al. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88. P. 971–978.
9. Walley A., Blakemore A., Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health // *Hum. Mol. Genet.* 2006. Vol. 15, N 2. P. R124–R130.
10. Wardle J., Carnell S. Appetite is a heritable phenotype associated with adiposity // *Ann. Behav. Med.* 2009. Vol. 38, suppl. 1. P. S25–S30.
11. Bardou M., Rouget C., Breuille-Fouche M., Loustalot C. Is the beta3-adrenoceptor (ADRB3) a potential target for uterorelaxant drugs? // *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007. Vol. 7, suppl. 1. P. S14–S21.
12. Rozec B., Serpillon S., Toumaniantz G. et al. Characterization of beta3-adrenoceptors in human internal mammary artery and putative involvement in coronary artery bypass management // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 46. P. 351–359.
13. de Luis D., Sagrado M., Aller R., Izaola O. et al. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients // *Eur. J. Intern. Med.* 2007. Vol. 18. P. 587–592.
14. Thomas G., Tomlinson B., Chang J., Young R. et al. The Trp64Arg polymorphism of the beta 3 adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000. Vol. 25. P. 545–551.
15. Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., Ogihara T. Meta-Analysis of the Association of Trp64Arg Polymorphism of b3-Adrenergic Receptor Gene with Body Mass Index // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2441–2444.
16. Arrizabalaga M., Larrarte E., Margareto J. et al. Preliminary findings on influence of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms on resting energy expenditure, leptin and thyrotropin levels in obese non-morbid premenopausal women // *J. Physiol. Biochem.* 2014. Vol. 70, N 1. P. 255–262.
17. Konner A.C., Klockener T., Bruning J.C. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond // *Physiol. Behav.* 2009. Vol. 97. P. 632–638.
18. Cooper R., McFarlane Anderson N., Bennet F.I. et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension // *J. Hum. Hypertens.* 1997. Vol. 11. P. 7–11.

## References

1. Egorenkova N.P., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Peskova E.V., et al. The study of the peculiarities of metabolism in individuals with rs9939609 polymorphism of FTO gene. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (4): 97–104. (in Russian)
2. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Makurina O.N., et al. The study of polymorphism rs9939609 FTO gene in patients with overweight and obesity. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (3): 13–7. (in Russian)
3. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Tutelyan V.A. Genetic approaches to nutrition personalization. *Voprosy pitaniia. [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (6): 4–11. (in Russian)
4. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Peskova E.V., et al. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Trp64Arg ADRB3) in Russian population. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (2): 35–41. (in Russian)
5. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sorokina E.Yu., Peskova E.V., et al. The role of consultative and diagnostic centers «Healthy Eating» in the diagnosis and nutritional prevention of non-communicable diseases. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (6): 52–7. (in Russian)
6. Nasibulina E.S., Borisova A.V., Akhmetov I.I. The study of the association of polymorphism Ala54Thr FABP2 gene with the risk of obesity, body fat and physical activity. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; Vol. 82 (5): 23–8. (in Russian)
7. Hinney A., Hebebrand J. Polygenic obesity in humans. *Obes. Facts.* 2008; Vol. 1 (1): 35–42.
8. Timpson N., Emmett P., Frayling T., et al. The fat mass- and obesity-associated locus and dietary intake in children. *Am J Clin Nutr.* 2008; Vol. 88: 971–8.
9. Walley A., Blakemore A., Froguel P. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum Mol Genet.* 2006; Vol. 15 (2): R124–30.
10. Wardle J., Carnell S. Appetite is a heritable phenotype associated with adiposity. *Ann Behav Med.* 2009; Vol. 38 (suppl. 1): S25–30.
11. Bardou M., Rouget C., Breuille-Fouche M., Loustalot C. Is the beta3-adrenoceptor (ADRB3) a potential target for uterorelaxant drugs? *BMC Pregnancy Childbirth.* 2007; Vol. 7 (suppl. 1): S14–21.
12. Rozec B., Serpillon S., Toumaniantz G., et al. Characterization of beta3-adrenoceptors in human internal mammary artery and putative involvement in coronary artery bypass management. *J Am Coll Cardiol.* 2005; Vol. 46: 351–9.
13. de Luis D., Sagrado M., Aller R., Izaola O., et al. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. *Eur J Intern Med.* 2007; Vol. 18: 587–92.
14. Thomas G., Tomlinson B., Chang J., Young R., et al. The Trp64Arg polymorphism of the beta 3 adrenergic receptor gene and obesity in Chinese subjects with components of the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; Vol. 25: 545–51.
15. Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., Ogihara T. Meta-Analysis of the Association of Trp64Arg Polymorphism of b3-Adrenergic Receptor Gene with Body Mass Index. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; Vol. 83: 2441–4.
16. Arrizabalaga M., Larrarte E., Margareto J., et al. Preliminary findings on influence of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphisms on resting energy expenditure, leptin and thyrotropin levels in obese non-morbid premenopausal women. *J Physiol Biochem.* 2014; Vol. 70 (1): 255–62.
17. Konner A.C., Klockener T., Bruning J.C. Control of energy homeostasis by insulin and leptin: targeting the arcuate nucleus and beyond. *Physiol Behav.* 2009; Vol. 97: 632–8.
18. Cooper R., McFarlane Anderson N., Bennet F.I., et al. ACE, angiotensinogen and obesity: a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens.* 1997; Vol. 11: 7–11.

**Для корреспонденции**

Петров Иван Михайлович – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и фтизиатрии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
 Адрес: 625007, г. Тюмень, ул. Одесская, д. 54  
 Телефон: (3452) 20-21-97  
 E-mail: petrovtkb@mail.ru

И.М. Петров<sup>1</sup>, Е.Ф. Дороднева<sup>1</sup>, Ю.А. Петрова<sup>2</sup>, И.В. Медведева<sup>1</sup>

## Групповое профилактическое консультирование при коррекции избыточной массы тела и нарушений состава суточного рациона: результаты 5-летнего проспективного наблюдения

Group preventive consulting influence on body mass correction and nutrition disorders. 5-year prospective survey

I.M. Petrov<sup>1</sup>, E.F. Dorodneva<sup>1</sup>,  
 Yu.A. Petrova<sup>2</sup>, I.V. Medvedeva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет»

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University

<sup>2</sup> Tyumen State Oil and Gas University

*Цель работы – анализ эффективности образовательных технологий с использованием группового профилактического консультирования (школа коррекции веса) у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в условиях Крайнего Севера, по данным 5-летнего проспективного наблюдения. Обследован 181 житель Крайнего Севера (мужчины составили 23,2%, женщины – 76,8%) с избыточной массой тела и ожирением, относящийся к категории пришлового населения, 144 из них наблюдались в течение 5 лет. Медиана возраста составила 37 (29–49) лет, в том числе у мужчин 33 (29–43) года и у женщин 39,5 (27,5–48) года ( $p=0,123$ ). Участники исследования были разделены на 2 группы в зависимости от приверженности к обучению: 1-я группа получила краткие рекомендации при проведении осмотра, 2-я группа прошла обучение с использованием группового профилактического консультирования. В течение 3 мес наблюдения целевое снижение массы тела отмечено у 11,3% пациентов 1-й группы и 31,5% пациентов 2-й группы ( $p=0,0018$ ), через 12 мес – 7 и 16,4% ( $p=0,0453$ ) соответственно. В дальнейшем значимой динамики между группами не наблюдалось, при этом около 5–6% респондентов обеих групп поддерживали достигнутый целевой уровень снижения массы тела. Обучение с использованием группового профилактического консультирования сопровождается кратковременным снижением доли лиц с такими факторами риска, как низкий уровень физической активности (с 86,3 до 61,6% за 3 мес,  $p<0,05$ ), недостаточное потребление овощей и фруктов и нарушения макро- и микронутриентного состава суточного рациона, а также ассоциируется с более низкой кумулятивной долей пациентов без полного кластера критериев метаболического синдрома (Cox's F-Test:  $F=2,61$ ;  $p=0,0178$ ) и значимым снижением доли пациентов, имеющих высокий и очень высо-*

кий риск осложнений сердечно-сосудистых заболеваний по шкале SCORE ( $p=0,0461$ ) через 5 лет наблюдения. Таким образом, групповое профилактическое консультирование показывает хорошую эффективность в плане роста информированности о состоянии здоровья, приводит к снижению частоты регистрации нарушений состава суточного рациона и низкой физической активности. В течение первых 3 мес вмешательства снижение массы тела на 5% и более отмечается у 30% пациентов, в течение 12 мес результат сохраняется менее чем у 16% пациентов. В более отдаленной перспективе обучение сопровождается снижением риска формирования метаболического синдрома и некоторым снижением суммарного сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

**Ключевые слова:** ожирение, школа коррекции веса, фактическое питание, состав рациона, факторы риска, Крайний Север

*The aim of the work was to analyze education technologies efficacy using group methods of prevention (body mass correction school) in patients with overweight and obesity, living in Extreme North, according to a 5-year prospective survey. 181 Extreme North alien inhabitants have been investigated (23.2% men, 76.8% women) with overweight and obesity. 144 of them were surveyed during 5 years. Age median was 37 (29–49) years, including men – 33 (29–43) and women – 39.5 (27.5–48) ( $p=0.123$ ). All participants were divided into 2 groups depending on preventive group education compliance. Group 1 received brief recommendations for the inspection, Group 2 was trained with the group of preventive counseling. Within 3 months of surveillance target body mass reduction was achieved by 11.3% of patients of the group 1 and 31.5% of patients of the group 2 ( $p=0.0018$ ). By the end of the first year these parameters proved to be 7% and 16.4% ( $p=0.0453$ ). After that there was no significant difference between groups, although about 5–6% of responders kept the achieved target of BM reduction even in group 1. Group prevention consulting is associated with short time reduction of such risk factors prevalence as low physical activity (from 86.3 to 61.1% during 3 months,  $p<0.005$ ), insufficient fruits and vegetables consumption and violation of macro- and micronutrient composition of the daily diet. It is also accompanied with lower cumulative proportion of patients without all metabolic syndrome components (Cox's F-Test:  $F=2.61$ ;  $p=0.0178$ ) and a significant reduction of percent of patients having SCORE-risk >5% ( $p=0.0461$ ) after 5 years of surveillance. Thus, group preventive consulting raises awareness of patients about their health status, leads to daily meal ratio impairment reduction, decreases prevalence of obesity and low physical activity in short time period and reduces MS – risk. During 3 months after consulting body mass reduction (of 5% or more) was observed in 30% of patients. Achieved result is stable within following 12 months in less than 16% of patients. In the longer term, education is accompanied by a decrease in MS risk and some reduction in SCORE-risk.*

**Keywords:** obesity, body correction school, nutritive status, risk factors, Extreme North

**П**одтверждением основополагающего значения коррекции избыточной массы тела для эффективного управления уровнем сердечно-сосудистой смертности являются результаты объединения 97 проспективных когортных исследований, с общим числом наблюдений более 1,8 млн с 1948 по 2005 г., по результатам которого установлено, что около 50% повышенного риска развития инфаркта миокарда и около 75% риска

инсульта реализуется за счет ассоциации ожирения с повышением артериального давления и гиперхолестеринемией [1].

В соответствии с системой организации медицинской помощи в Российской Федерации, ответственность за коррекцию ассоциированных с ожирением и независимых факторов риска (ФР), включая нарушения состава суточного рациона, ложится на первичное звено здра-

воохранения [2, 3]. Среди новых услуг, предоставляемых при реализации популяционной стратегии профилактики, необходимо отметить такой метод групповой работы, как школы здоровья, главной целью которых является увеличение приверженности пациентов к рекомендациям по коррекции ФР путем использования группового профилактического консультирования [4, 5].

На настоящий момент достаточно проработаны методологические подходы к организации школ для пациентов с артериальной гипертензией и курением, имеются данные об эффективности школ здоровья на рабочем месте [6–8]. На фоне этого в некоторых исследованиях показано, что образовательные программы с использованием обучения, реализуемые в рамках диспансеризации работающих граждан, не включают весь спектр ФР [9, 10]. Кроме этого, учитывая, что только с 2013 г. в диспансеризацию вовлечены все слои населения, на настоящий момент недостаточно данных об отдаленной эффективности указанных программ на динамику массы тела и структуру нарушений состава пищевого рациона.

Особенно актуальны исследования по научному обоснованию особенностей реализации диспансеризации и оценке эффективности стандартных методологических подходов к профилактике в специфических условиях Крайнего Севера. Последний тезис объясняется накопленными данными, что климатические условия Арктики, особенно низкие температуры, наряду с их колебанием определяют более раннее развитие и быстрое прогрессирование ряда заболеваний, включая ожирение, а также способствуют формированию стойких нарушений углеводного и жирового обмена [11–13].

**Цель работы** – анализ эффективности образовательных технологий с использованием групповых методов профилактики (школа коррекции веса) у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в условиях Крайнего Севера, по данным 5-летнего проспективного наблюдения.

## Материал и методы

Для оценки долгосрочной эффективности образовательных технологий обследован 181 житель Крайнего Севера (Новый Уренгой) трудоспособного возраста с избыточной массой тела ( $n=94$ ) и ожирением ( $n=87$ ). Медиана возраста составила 37 (29–49) лет, у мужчин 33 (29–43) года и у женщин 39,5 (27,5–48) года ( $p=0,123$ ). Все обследованные жители Крайнего Севера, в том числе 42 мужчины (23,2%) и 139 женщин (76,8%), относились к категории пришлого населения и проживающих в данных климатогеографических условиях не менее 5 лет.

Критерием наличия избыточной масса тела были значения индекса массы тела (ИМТ), определяемого как отношение массы тела к росту в квадрате, в интервале 25–29,9 кг/м<sup>2</sup>, критерием наличия ожирения – ИМТ $\geq$ 30 кг/м<sup>2</sup>. В исследование не включали пациентов с полным кластером компонентов метаболического синдрома (по

критериям IDF 2005) [14], ишемической болезнью сердца, симптоматическими вариантами артериальной гипертензии, сердечной недостаточностью, заболеваниями почек, описторхозной инвазией, злокачественными новообразованиями. Кроме этого, не включали лиц, использующих фармакологические средства для снижения массы тела в настоящее время и с бариатрическими оперативными вмешательствами до включения в исследование.

Участники исследования были разделены на 2 группы: 1-я группа пациентов получила стандартные рекомендации в момент проведения осмотра, активные вмешательства отсутствовали (посетили менее 3 занятий), 2-я группа проходила обучение с использованием групповой формы консультирования – школы коррекции веса, длительность активной фазы данного вмешательства составила 12 нед.

## Характеристика вмешательства

1-я группа: краткое профилактическое консультирование – учебные материалы и информация без поведенческого вмешательства (информационный бюллетень).

2-я группа: групповое профилактическое консультирование (школа коррекции веса) проводилось на базе Центральной городской больницы. Новый Уренгой. Программа разрабатывалась на основе рекомендованных стандартов Государственного научно-исследовательского института профилактической медицины по организации школ здоровья для пациентов с избытком массы тела и ожирением и включала 5–7 ч занятий (6–8 занятий по 45–60 мин каждое), участники исследования были разделены на открытые группы по 10–12 человек.

Отличия от алгоритма краткого профилактического консультирования в 1-й группе и программы группового профилактического консультирования во 2-й группе, предусмотренных приказом Минздрава России от 3 декабря 2012 г. № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6553-prikaz-minzdrava-rossii-ot-3-dekabrya-2012-g-1006n>), – заинтересованность руководства работодателя, первичный осмотр с участием диетолога и 2 лекции по 45 мин (рациональное питание и концепция факторов риска) на рабочем месте.

## Оценка нарушений статуса питания и факторов риска

Анализ структуры поведенческих факторов риска:

- вопросник для оценки особенностей пищевого рациона – метод анализа частоты потребления пищи [15];
- определение уровня физической активности – вопросник «7-day PAR» (Seven-day physical activity recall, Sallis, J.F., 1985) в сокращенной версии G. Godin и R.J. Sheppard [16];
- антропометрические исследования: ИМТ; процент избыточной массы тела (%EWL) – %EWL = фактическая масса/идеальная масса (в расчете ИМТ – 25 кг/м<sup>2</sup>); соотношение объема талии (ОТ) к обхвату бедер (ОБ) – ОТ/ОБ; соотношение ОТ/рост (WHtR).

Исследование метаболических факторов риска:

- количественное определение в плазме крови фибриногена проведено с использованием коагулометра «STart-4» («Stago», Франция) хронометрическим методом по Clauss, уровня С-реактивного белка путем турбидиметрического анализа агглютинации латексных частиц на биохимическом анализаторе «Humalyzer 3000» («Human GmbH», Германия);
- иммунологические исследования проведены на базе лаборатории Тюменской областной клинической больницы № 1 методом конкурентного твердофазного иммуноферментного анализа на приборе «Multiscan» («ThermoLabSystems», США) с наборами соответствующих реактивов («Bender MedSystems» и «Biomedica», Австрия, «DRG», США): инсулин, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), интерлейкин-6 (IL-6).

Диагностические критерии ФР соответствовали приложению № 2 к порядку проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения, утвержденному приказом Минздрава России от 3 декабря 2012 г. № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6553-prikaz-minzdrava-rossii-ot-3-dekabrya-2012-g-1006n>), за исключением гипергликемии ( $\geq 5,6$  ммоль/л) и методики расчета недостаточного уровня физической активности (НФА). Под опасным уровнем потребления алкоголя подразумевалось среднесуточное потребление  $\geq 28$  г чистого этанола для мужчин и  $\geq 14$  г для женщин.

Расчет суммарного сердечно-сосудистого риска проводился с помощью инструментария на сайте Европейского кардиологического общества (<https://escol.escardio.org/HeartScore3/>).

### Оценка эффективности

Анализ антропометрических параметров и структуры ФР проводили на нескольких временных отрезках:  $T_0$  – исходные данные;  $T_1$  – через 3 мес;  $T_2$  – через 12 мес;  $T_3$  – через 24 мес;  $T_4$  – через 36 мес;  $T_5$  – через 5 лет. Оценка отдаленных результатов – заболеваемость сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), сахарным диабетом (СД) 2 типа, формирование метаболического синдрома и увеличение массы тела через 5 лет наблюдения.

Первичную эффективность вмешательства оценивали по динамике массы тела (кг), ИМТ и ОТ. Кроме этого, рассчитывали динамику относительной потери массы тела (RWL) в процентах ( $100 \times \Delta$  массы тела в килограммах/исходную массу тела в килограммах), динамика потери избытка массы тела в процентах ( $100 \times \Delta$  массы тела в килограммах/начальная масса тела в килограммах – идеальная масса тела в килограммах) и относительная динамика ОТ (RWCL) в процентах ( $100 \times \Delta$  ОТ в метрах/исходный ОТ в метрах). Вторичные точки для состояния здоровья: динамика структуры факторов кардиометаболического риска и нарушений суточного рациона.

По итогам всех промежуточных точек получены данные наблюдения 144 пациентов. Сравнительная харак-

теристика возраста, антропометрических параметров и некоторых биохимических констант пациентов с избытком массы тела и ожирением, проживающих в условиях Крайнего Севера, в зависимости от схемы вмешательства представлена в табл. 1. Результаты анализа позволяют сделать вывод о сопоставимости групп по возрасту и выраженности метаболических нарушений.

### Методы статистического анализа

Статистическая обработка материалов проведена с использованием программы Statistica 10. Переменные представлены в виде медианы и значений 25–75-го перцентиля – *Me* (LQ-UQ). Сравнительный анализ двух независимых выборок проведен с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни, для дихотомических признаков использован критерий  $\chi^2$ . Для сравнения в динамике использовали критерий Вилкоксона. Кумулятивную долю конечных точек оценивали с использованием метода множительных оценок Каплана–Майера, сравнительный анализ времени до наступления исхода проведен с использованием F критерия Кокса.

### Результаты и обсуждение

При реализации профилактических программ на уровне первичного звена здравоохранения необходимо учитывать целевую аудиторию данных вмешательств с реальным «портретом» вовлеченных в данные мероприятия. Исследование EURIKA, проведенное в 12 странах, продемонстрировало, что самым массовым участником профилактических программ являются лица женского пола раннего пенсионного возраста с повышенным уровнем артериального давления и низким и/или умеренным риском развития ССЗ по SCORE [17, 18].

В нашем исследовании также преобладали женщины, однако молодой возраст участников и высокая доля респондентов, наблюдавшихся в течение 5 лет (79,5%), определяет значимость полученных данных, так как главным фактором, усложняющим интерпретацию долгосрочных результатов, является большой процент выбывших до завершения наблюдения. Результаты некоторых исследований показывают практически 90% выбывание участников, данные результаты требуют совершенствования дизайна планируемых исследований и тематических планов удержания пациентов [19, 20].

Установлено, что у пациентов 1-й группы статистически значимой положительной динамики по параметрам массы тела, ИМТ и ОТ не отмечено даже в краткосрочный период (табл. 2). При этом дальнейшее наблюдение показало прогрессирующее увеличение выраженности параметров, отражающих наличие ожирения. Наряду с этим у пациентов 2-й группы отмечена значимая динамика как по значениям массы тела ( $p < 0,05$ ) и ИМТ ( $p < 0,05$ ), так и по абсолютным значениям ОТ ( $p < 0,05$ ), медиана которого с 0,92 м снизилась до 0,87 м.

**Таблица 1.** Сравнительная характеристика возраста, антропометрических параметров и некоторых биохимических показателей пациентов с избытком массы тела и ожирением, проживающих в условиях Крайнего Севера [Ме (LQ-UQ)]

Показатель	1-я группа (n=74)	2-я группа (n=71)
Возраст, годы	40,5 (36–44)	43 (37–49)
Масса тела, кг	82,3 (72,4–91,4)	84,5 (71,4–90,4)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	29,1 (25,9–31,6)	30,2 (28,7–32,9)
EWL, %	18,3 (6,3–34,2)	19,1 (8,9–34,2)
ОТ, м	0,94 (0,90–1,01)	0,99 (0,96–1,07)
WHR, усл.ед.	0,50 (0,41–0,54)	0,51 (0,44–0,58)
САД, мм рт.ст.	130 (127–138)	128 (125–135)
ДАД, мм рт.ст.	84 (80–90)	86 (80–90)
ОХС, ммоль/л	5,72 (5,01–6,30)	5,65 (5,02–6,22)
ЛПВП, ммоль/л	1,50 (1,40–1,81)	1,49 (1,25–1,80)
ЛПНП, ммоль/л	3,25 (2,90–3,53)	3,31 (3,00–3,39)
Триглицериды, ммоль/л	1,21 (0,79–2,07)	1,25 (0,77–1,93)
Коэффициент атерогенности	2,7 (1,9–3,3)	2,8 (2,0–3,2)
TNF $\alpha$ , нг/мл	5,11 (3,47–6,55)	5,08 (3,64–7,88)
IL-6, пг/мл	2,04 (1,43–2,9)	1,97 (1,12–2,54)
СРБ-hs, мг/л	1,14 (0,49–1,6)	1,18 (0,48–1,76)
Фибриноген, дг/мл	394 (256–387)	406 (276–397)
Инсулин, нг/мл	12,8 (8,9–14,7)	12,3 (9,9–15,0)
Индекс HOMA-IR, усл.ед.	2,9 (1,8–3,2)	2,8 (1,4–3,1)

Примечание. Представлены результаты обследования 144 пациентов, наблюдаемых в течение 5 лет.

При этом уже через 12 мес положительный результат нивелировался и различий по сравнению с исходными данными не регистрировалось ни по одному указанному параметру. Через 24 мес наблюдения масса тела пациентов вернулась к уровню исходных значений и через 5 лет несколько увеличилась. На фоне этого одним из главных положительных результатов вмешательства следует считать более низкий уровень ИМТ во 2-й группе относительно пациентов 1-й группы ( $p_{1-2} < 0,05$ ) в динамике 5-летнего наблюдения, даже несмотря на увеличение данного параметра относительно исходного уровня.

Анализ динамики относительной потери массы тела ( $\Delta$  RWL) в процентах, представленный на рис. 1, свидетельствует, что в течение 3 мес наблюдения медиана массы тела у пациентов 1-й группы увеличилась почти на 1%, тогда как во 2-й группе снизилась примерно на 5%. Снижение массы тела сохранялось на протяжении первого года, составляя 2,3%, а в дальнейшем масса тела также увеличилась, изменения данного параметра за весь период наблюдения составили 2,5%, тогда как в 1-й группе – 3,4%. Аналогичная картина регистрировалась и по относительной динамике ОТ (RWCL), медиана RWCL во 2-й группе снизилась за 3 мес на 5,4% и превысила исходный уровень через 36 мес наблюдения (рис. 2).

Таким образом, целевое снижение массы тела (более чем на 5% от уровня исходных значений) отмечено у 11,3% пациентов 1-й группы и 31,5% пациентов 2-й группы, что статистически значимо чаще ( $p=0,0018$ ). К концу первого года наблюдения данные параметры составили 7 и 16,4%, что также статистически значимо

чаще ( $p=0,0453$ ). В дальнейшем значимой динамики между группами не наблюдалось, однако обращает на себя внимание факт того, что около 5–6% респондентов поддерживали достигнутый целевой уровень снижения массы тела даже в 1-й группе.

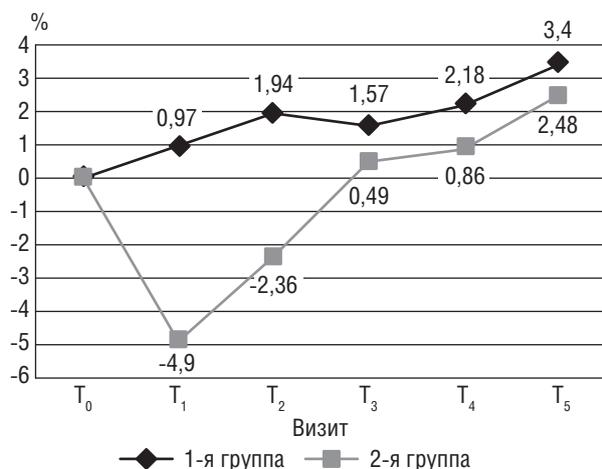
Многоуровневая программа профилактики, реализуемая в Российской Федерации, уже показывает положительное влияние на распространенность и смертность от ССЗ. Так, с 2006 по 2011 г. снижение кардиологической смертности в популяции мужчин и женщин трудоспособного возраста превысило 25% [21]. Результаты, представленные Департаментом здравоохранения Тюменской области, показывают снижение смертности населения трудоспособного возраста в последние 5–7 лет за счет 3 основных составляющих: от внешних причин на 22%, от болезней органов дыхания на 29% и болезней системы кровообращения на 15,7%. Указанные данные характеризуют положительную динамику, однако по ССЗ сдвиги не столь существенны, что, скорее всего, связано с недостаточным контролем ФР на популяционном уровне. Одной из главных причин такого положения ряд авторов рассматривает неудовлетворительную работу на уровне первичного звена здравоохранения, при этом низкая эффективность служб здравоохранения реализуется как на этапах выявления ФР и определения целевой аудитории, так и на этапе реализации обучающих профилактических модулей [22, 23].

Исследование динамики распространенности поведенческих ФР показало, что количество пациентов с НФА в 1-й группе по итогам реализации программы наблюдения практически не снизилось, хотя первые 24 мес наблюдения регистрировалась некоторая динамика

**Таблица 2.** Динамика антропометрических параметров у лиц с избытком массы тела и ожирением на фоне неинвазивных интервенционных программ в зависимости от приверженности групповому профилактическому консультированию [Me (LQ-UQ)]

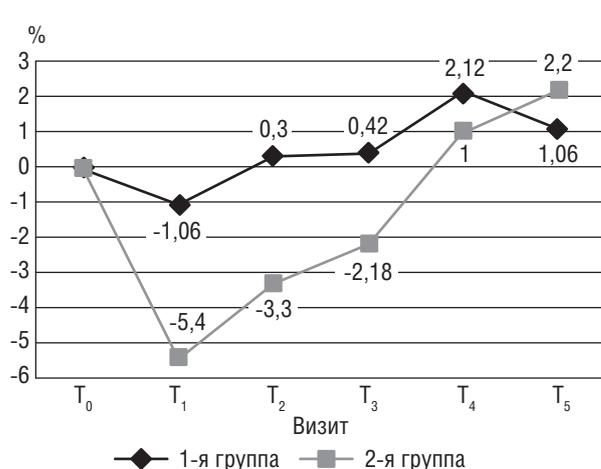
Показатель		T <sub>0</sub>	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	T <sub>5</sub>
Масса тела, кг	1-я группа	82,3 (76,4–91,3)	83,1 (74,8–91,9)	83,9 (77,6–92,6)	83,6 (76,3–93,8)	84,1* (78,9–93,5)	85,1* (81,5–94,5)
	2-я группа	80,8 (75,6–90,3)	76,9* (71,7–84,6) <i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,05	78,9 (74,4–85,7)	81,2 (75,7–87,6)	81,5 (76,1–88,8) <i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,05	82,8 (77,6–92,1) <i>p</i> <sub>1-2</sub> <0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	1-я группа	28,7 (25,9–30,6)	29,8 (26,2–31,5)	30,2 (28,4–31,9)	30,0 (28,5–32,1)	30,4* (28,7–32,8)	30,9* (28,4–32,9)
	2-я группа	29,1 (26,4–31,3)	27,4* (25,2–28,7)	28,5 (26,2–30,2)	29,3 (26,9–31,3)	29,4 (28,3–32,0)	30,0 (28,4–31,9)
ОТ, м	1-я группа	0,94 (0,89–0,98)	0,93 (0,87–0,99)	0,94 (0,9–1,01)	0,94 (0,89–1,03)	0,96 (0,9–1,03)	0,95 (0,92–1,05)
	2-я группа	0,92 (0,86–1,0)	0,87* (0,96–1,13)	0,89 (1,01–1,15)	0,9 (0,98–1,15)	0,93 (0,97–1,23)	0,94 (1,04–1,2)

Примечание. \* – статистическая значимость различий (*p*<0,05) по сравнению с исходными данными согласно критерию Вилкоксона; *p*<sub>1-2</sub><0,05 – в сравнении с показателем группы сравнения согласно двустороннему непараметрическому критерию Манна-Уитни. T<sub>0</sub> – исходные данные; T<sub>1</sub> – через 3 мес; T<sub>2</sub> – через 12 мес; T<sub>3</sub> – через 24 мес; T<sub>4</sub> – через 36 мес; T<sub>5</sub> – через 5 лет.



**Рис. 1.** Динамика относительной потери массы тела (RWL%) у пациентов с избытком массы тела и ожирением, по данным проспективного наблюдения

Здесь и на рис. 2–6: T<sub>0</sub> – исходные данные; T<sub>1</sub> – через 3 мес; T<sub>2</sub> – через 12 мес; T<sub>3</sub> – через 24 мес; T<sub>4</sub> – через 36 мес; T<sub>5</sub> – через 5 лет.



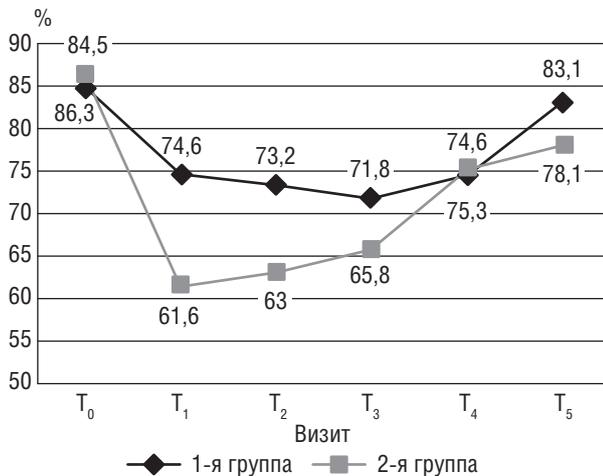
**Рис. 2.** Динамика относительного снижения значений объема талии (RWCL%) у пациентов с избытком массы тела и ожирением, по данным проспективного наблюдения

снижения доли лиц с НФА на 17,7% (рис. 3). Интересно отметить, что во 2-й группе, несмотря на наличие значимых различий, изменение доли пациентов с НФА было значительно ниже ожидаемых нами результатов. Так, за первые 3 мес доля лиц снизилась в 1,4 раза с сохранением значимых различий на протяжении 24 мес наблюдения (*p*<0,05).

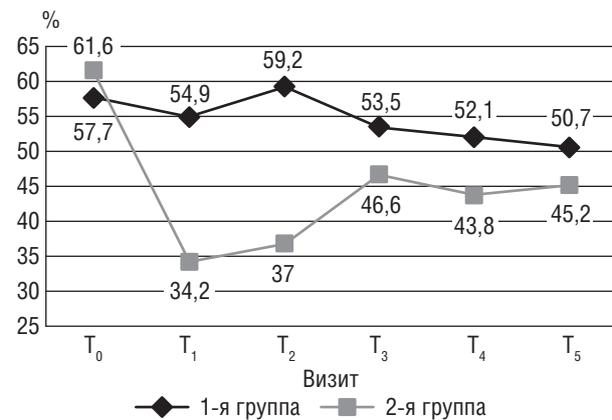
На фоне этого у пациентов 2-й группы отмечена положительная динамика в доле респондентов с такими ФР, как недостаточное потребление овощей и фруктов (рис. 4), а также курения (рис. 5). Однако данные положительные сдвиги носили кратковременный характер: так, по доле курильщиков значимая динамика определялась только в течение первых месяцев наблюдения и по

доле недостатка овощей и фруктов – в течение 12 мес. При этом по уровню опасного потребления алкоголя значимых различий на отмечалось (рис. 6). Полученные данные отражают позитивный эффект обучения пациентов, однако обращает на себя внимание краткосрочная эффективность школы коррекции веса на структуру поведенческих факторов высокого кардиометаболического риска.

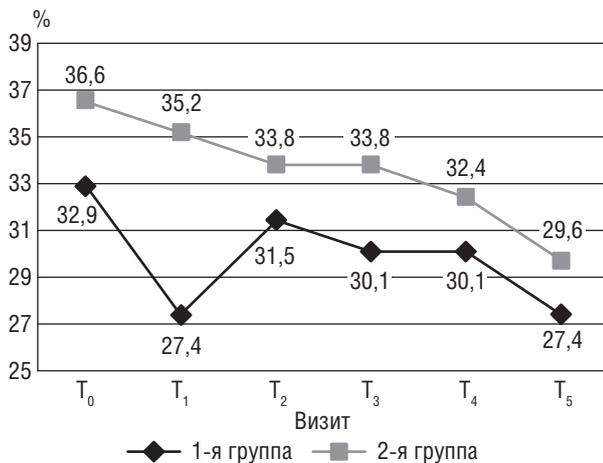
Наши результаты согласуются с данными литературы, что вмешательства по изменению образа жизни для снижения массы тела эффективны только в краткосрочной перспективе [24] и отражают крайне неблагоприятную ситуацию с профилактикой и лечением ожирения на популяционном уровне в Российской Федерации. Ситу-



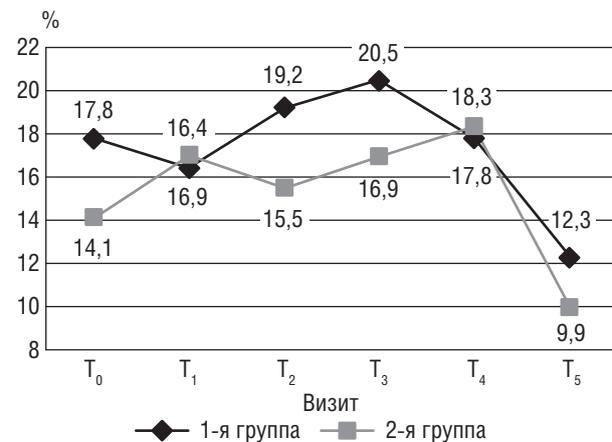
**Рис. 3.** Динамика доли пациентов (в %) с избытком массы тела и ожирением, имеющих низкий уровень физической активности, по данным проспективного наблюдения



**Рис. 4.** Динамика доли пациентов (в %) с избытком массы тела и ожирением, потребляющих менее 400 г свежих овощей и фруктов в сутки, по данным проспективного наблюдения



**Рис. 5.** Динамика доли курящих пациентов (в %) с избытком массы тела и ожирением, по данным проспективного наблюдения



**Рис. 6.** Динамика доли пациентов (в %) с избытком массы тела и ожирением, потребление алкоголя у которых выше безопасного уровня, по данным проспективного наблюдения

ация усугубляется малой эффективностью или низким профилем безопасности большинства препаратов для похудения [25], рекомендациями использовать хирургические методы только для больных с морбидным ожирением [26] и тем, что существующая система обязательного медицинского страхования может ограничивать доступность нехирургических интервенционных программ для значительной части населения с избыточной массой тела. Причинами, препятствующими включению данных услуг в программу обязательного медицинского страхования, является как недостаточное научное обоснование клинической эффективности конкретных программ вмешательства, так и отсутствие обоснования прямых и опосредованных затрат и потенциальной экономической эффективности лечения ожирения.

При анализе исходных особенностей фактического питания пациентов с избыточной массой тела и ожирением, проживающих в условиях Крайнего Севера (табл. 3), установлено, что энергетическая ценность

суточного рациона превышала рекомендуемую калорийность рациона значительно меньше ожидаемых значений, что, на наш взгляд, связано с самостоятельной редуциацией рациона частью пациентов до включения в исследование.

На фоне этого отмечено отсутствие значимых различий между группами по уровню потребления макронутриентов. Обращает на себя внимание высокое содержание жиров в рационе пациентов всех групп, что привело к увеличению их доли в суммарной энергетической ценности рациона (рекомендованное количество 30%). Кроме этого, удельный вес моносахаридов превышал 60% от общего количества углеводов также у пациентов всех групп. Анализ частоты регистрации нарушений микронутриентного состава рациона, в соответствии с рекомендуемыми нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [27], позволяет сделать вывод, что у основной массы

обследованных жителей Крайнего Севера отмечается снижение в рационе витаминов А и группы В, а также кальция и магния при избытке натрия, что согласуется с данными других авторов [28].

Анализ динамики нарушений состава суточного рациона на фоне использования образовательных технологий показал (табл. 4), что наиболее выраженный положительный эффект, характеризующийся значимым снижением доли лиц с избыточным потреблением жиров и холестерина, отмечено именно у пациентов 2-й группы ( $p < 0,05$ ), тогда как в 1-й группе снизилось только число пациентов с повышенной долей жиров в рационе ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что уменьшение количества пациентов с избытком энергии и жиров, являющихся важнейшим условием снижения жировой массы тела [29, 30], во 2-й группе регистрировалось и через 12 мес от начала наблюдения. На фоне этого через 5 лет отмечен более

низкий уровень распространенности таких нарушений, как избыток жиров и недостаток витаминов, что, скорее всего, связано с увеличением информированности населения о данных ФР в ходе реализации приоритетного национального проекта «Здоровье».

При проведении сравнительного анализа структуры факторов риска в обследуемой когорте при визите  $T_5$  и результатов официальной статистики – отчетная форма 131/о (приказ Минздрава России от 12.08.2013 № 382н «О формах медицинской документации и статистической отчетности, используемых при проведении диспансеризации определенных групп взрослого населения и профилактических медицинских осмотров» <http://www.rosminzdrav.ru/documents/5393-prikaz-prikaz-minzdrava-rossii-382n-ot-18-iyunya-2013-g-ot-12-avgusta-2013-g>) – по состоянию на ноябрь 2014 г. (результаты обследования 10 258 человек

**Таблица 3.** Исходный уровень энергетической ценности, макро- и микронутриентного состава суточного рациона пациентов, проживающих в условиях Крайнего Севера [Me (LQ-UQ)]

Показатель	1-я группа (n=94)	2-я группа (n=87)
Энергетическая ценность рациона, ккал/сут	2259 (1865–2820)	2306 (1941–2575)
Белок, г	65,4 (60,4–75,5)	66,5 (60,2–82,1)
Доля белков от ккал/сут, %	11,8 (10,3–12,8)	11,9 (10,1–13,4)
Жиры, г	84,2 (71,2–130,7)	83,4 (73,8–98,1)
Доля жиров от ккал/сут, %	38,4 (31,2–41,8)	34,7 (27,6–43,8)*
Моносахариды, г	163,2 (133,3–200,9)	170,9 (129,0–246,9)
Доля моносахаридов, %	60,4 (51,7–71,3)	62,4 (52,8–75,3)
Полисахариды	93,9 (57,7–134,7)	108,3 (58,3–158,0)
Доля полисахаридов, %	39,5 (28,6–48,2)	37,5 (24,6–47,1)
Всего углеводы, г	258,3 (207,7–339,8)	278,9 (209,6–357,9)
Доля углеводов от ккал/сут, %	48,1 (42,9–57,8)	52,2 (44,1–58,0)
Пищевые волокна, г	19,8 (16,5–24,9)	20,9 (15,9–25,7)
Обеспеченность пищевыми волокнами, %	80,5 (58,6–101,1)	74,1 (63,1–86,5)*
Холестерин, мг	515 (264–701)	384 (304–539)
НЖК, г	21,8 (20,3–33,1)	23,8 (18,5–27,7)
Доля НЖК от ккал/сут, %	10,3 (8,23–10,7)	9,5 (7,7–12,1)
МНЖК, г	28,1 (21,7–44,9)	28,2 (24,4–34,0)
Доля МНЖК от ккал/сут, %	13,3 (10,2–13,8)	11,2 (9,2–14,5)
ПНЖК, г	25,7 (20,1–36,1)	24,5 (17,4–35,5)
Доля ПНЖК от ккал/сут, %	10,5 (9,04–12,3)	9,47 (6,13–12,6)
Витамин А, мг	0,37 (0,34–1,02)	0,4 (0,18–0,65)
Витамин В <sub>1</sub> , мг	1,00 (0,87–1,2)	0,94 (0,78–1,15)
Витамин В <sub>2</sub> , мг	1,56 (0,96–1,7)	1,21 (1,00–1,34)
Витамин РР	14,0 (11,75–17,3)	12,7 (10,0–14,8)
Витамин С, мг	200,5 (101,9–278,9)	143,8 (117,8–182,7)
Витамин Е, мг	24,5 (17,4–26,9)	20,9 (15,6–29,3)
Кальций, мг	770,8 (619,7–1119,2)	758,4 (665,8–993,1)
Железо, мг	16,8 (14,5–20,6)	15,8 (12,6–17,1)
Магний, мг	301,4 (262,9–334,7)	302,5 (246,9–327,7)
Фосфор, мг	1063,6 (871,9–1369,4)	1112,9 (866,8–1311,1)
Натрий, мг	3799,9 (2720,7–4274,0)	3456,7 (2599,2–4823,0)
Калий, мг	3315,7 (2652–3776,3)	2887,1 (2450,2–3533,3)

Примечание. \* – статистическая значимость различий ( $p < 0,05$ ) по сравнению с данными 1-й группы согласно критерию Манна–Уитни.

в возрасте 21–60 лет, в том числе 4375 мужчин, 2526 из которых находились в возрасте до 40 лет, и 5883 женщин, в том числе 2858 младше 40 лет) обращает на себя внимание значительно более высокая доля пациентов с ФР в нашем исследовании. Среди наиболее вероятной причины данного дисбаланса мы рассматриваем характер трудовой деятельности участников исследования. Однако полученные данные по 6-кратному увеличению выявления НФА в группе до 40 лет и более чем 2-кратному повышению доли пациентов с нарушениями в составе суточного рациона относительно данных диспансеризации, скорее всего, связано с недооценкой указанных ФР методиками, используемыми в ходе диспансеризации.

Аналогичная картина отмечается и по уровню потребления алкоголя и по доле пациентов с нарушениями состава суточного рациона, которые выявлялись практически у 85% женщин и 40% мужчин, тогда как опросники, утвержденные приказом Минздрава России от 3.12.2012 г. № 1006н «Об утверждении порядка проведения диспансеризации определенных групп взрослого населения» (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/6553-prikaz-minzdrava-rossii-ot-3-dekabrya-2012-g-1006n>), выявляли нерациональное питание у 34% мужчин и только 21% женщин. При этом наиболее выраженная недооценка регистрируется у пациентов молодого возраста, так, несмотря на имеющиеся ФР, более 60% респондентов данной группы были отнесены к I группе здоровья. Указанные предпосылки ставят в приоритет необходимость акцентировать внимание медицинского персонала, задействованного как в проведении диспансеризации, так и в профилактической работе в отделениях профилактики, именно на такие ФР, как НФА и нарушения состава суточного рациона, особенно у пациентов молодого возраста.

При оценке прогностического значения обучения в школе коррекции веса у пациентов с избыточной массой тела и ожирением установлено, что использование данного вида вмешательства ассоциируется со статистически значимо более низкой кумулятивной долей пациентов без полного кластера критериев метаболи-

ческого синдрома на момент завершения исследования (Cox's F-Test:  $F=2,61$ ;  $p=0,0178$ ), тогда как значимого влияния на заболеваемость СД 2 типа и ишемической болезнью сердца не получено.

Сравнительный анализ эффективности неинвазивных интервенционных программ, по данным 5-летнего проспективного наблюдения, на динамику риска по шкале SCORE не показал статистически значимых преимуществ ни по одной представленной позиции. Однако при объединении высокого и очень высокого риска установлено, что обучение пациентов с избыточной массой тела и ожирением в школе коррекции веса ассоциируется со статистически значимым снижением доли пациентов, имеющих высокий и очень высокий риск осложнений ССЗ по шкале SCORE. Число таких пациентов в 1-й группе составило 44 человека, тогда как во 2-й – 31 ( $p=0,0461$ ).

## Заключение

Среди организованной популяции жителей Крайнего Севера трудоспособного возраста в структуре факторов риска преобладают нарушения макро- и микронутриентного состава суточного рациона, низкий уровень физической активности, дислипидемия и недостаточное потребление овощей и фруктов.

При проведении диспансеризации с использованием утвержденных методик оценки структуры факторов риска у жителей Крайнего Севера моложе 40 лет в несколько раз недооценивается распространенность таких факторов риска, как низкая физическая активность и нарушения макро- и микронутриентного состава суточного рациона.

Групповое профилактическое консультирование (школа коррекции веса) пациентов с избытком массы тела и ожирением показывает хорошую эффективность в плане роста информированности о состоянии здоровья, улучшает контроль артериального давления, приводит к снижению частоты регистрации нарушений

**Таблица 4.** Динамика доли лиц с нарушениями макро- и микронутриентного состава суточного рациона, по данным проспективного наблюдения, в зависимости от приверженности групповому профилактическому консультированию

Показатель		Визит											
		T <sub>0</sub>		T <sub>1</sub>		T <sub>2</sub>		T <sub>3</sub>		T <sub>4</sub>		T <sub>5</sub>	
		абс.	%										
Избыток энергии, %	1-я группа	16	22,5	14	19,7	18	25,4	22	31,0	19	26,8	18	25,4
	2-я группа	18	24,7	9*	12,3	12*	16,4	17	23,3	19	26,0	21	28,8
Избыточная доля жиров, %	1-я группа	36	50,7	30*	42,3	32	45,1	38	53,5	34	47,9	31*	43,7
	2-я группа	35	47,9	21*	28,8	26*	35,6	28	38,4	27	37,0	25*	34,2
Потребление холестерина более 300 мг/сут	1-я группа	20	28,2	15	21,1	18	25,4	22	31,0	18	25,4	17	23,9
	2-я группа	23	31,5	15*	20,5	17	23,3	22	30,1	18	24,7	17	23,3
Недостаток 1 и более витамина, %	1-я группа	65	91,5	58	81,7	63	88,7	61	85,9	59	83,1	57*	80,3
	2-я группа	65	89,0	56	76,7	53	72,6	57	78,1	53	72,6	52*	71,2

Примечание. \* – статистическая значимость отличия ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными параметрами в данной группе согласно критерию  $\chi^2$ . T<sub>0</sub> – исходные данные; T<sub>1</sub> – через 3 мес; T<sub>2</sub> – через 12 мес; T<sub>3</sub> – через 24 мес; T<sub>4</sub> – через 36 мес; T<sub>5</sub> – через 5 лет.

состава суточного рациона, к уменьшению частоты регистрации избыточной массы тела и НФА в краткосрочный период и снижению риска формирования метаболического синдрома. Однако использование данного вмешательства у пациентов с ожирением для коррекции массы тела в долгосрочной перспективе практически неэффективно.

Краткосрочный эффект группового профилактического консультирования на структуру поведенческих факторов риска и высокая распространенность нарушений структуры питания у жителей Крайнего Севера обосновывают целесообразность участия в профилактической деятельности отделений профилактики специалиста по здоровому питанию и специалиста по лечебной физической культуре.

**Финансирование.** Работа выполнена при финансовой поддержке ГБУЗ Ямало-Ненецкого автономного округа «Новоуренгойская центральная городская больница», г. Новый Уренгой.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикуемой статьей.

**Благодарность.** Авторы выражают благодарность сотрудникам ГБУЗ «Новоуренгойская центральная городская больница» И.В. Груздевой, И.Н. Васильевой, З.А. Гамзатовой за помощь в реализации научно-исследовательской работы.

### Сведения об авторах

*Петров Иван Михайлович* – доктор медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и фтизиатрии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: petrovtkb@mail.ru

*Дороднева Елена Феликсовна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и фтизиатрии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: tgma@tyumsma.ru

*Петрова Юлианна Алексеевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры физического воспитания ФГБОУ ВПО «Тюменский государственный нефтегазовый университет»  
E-mail: general@tsogu.ru

*Медведева Ирина Васильевна* – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии и фтизиатрии ГБОУ ВПО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России  
E-mail: tgma@tyumsma.ru

### Литература

- Lu Y., Hajifathalian K., Ezzati M. et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1.8 million participants // *Lancet*. 2014. Vol. 383, N 9921. P. 970–983.
- Гафаров В.В., Панов Д.О., Громова Е.А. и др. Динамика информированности и отношения к здоровью в открытой популяции среди женщин 25–64 лет в условиях крупного промышленного центра (г. Новосибирск) // *Мир науки, культуры, образования*. 2013. № 1. С. 248–250.
- Ющук Н.Д., Маев И.В., Гуревич К.Г. Здоровый образ жизни и профилактика заболеваний. М.: Практика, 2015. 416 с.
- Бойцов С.А., Оганов Р.Г. Опыт профилактики сердечно-сосудистых заболеваний в стран // *Тер. арх.* 2012. Т. 84, № 9. С. 4–10.
- Калинина А.М. Концептуальная основа профилактического консультирования пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и факторами риска их развития // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2012. Т. 11, № 4. С. 4–9.
- Зорина Т.В., Лавров А.Н. Оценка эффективности работы кабинета профилактики артериальной гипертензии при реабилитации пациентов в амбулаторно-поликлинических учреждениях // *Общественное здоровье и здравоохранение*. 2012. № 1. С. 67–68.
- Паскарь Н.А. Парижская Е.Н. Оценка и управление суммарным риском сердечно-сосудистых заболеваний (опыт работы кабинетов профилактики артериальной гипертензии поликлиник Санкт-Петербурга) // *Артериал. гипертензия*. 2009. Т. 15, № 6. С. 707–709.
- Гуров А.Н., Катунцева Н.А., Сибатян С.М. и др. Дальнейшее совершенствование профилактической деятельности лечебно-профилактических учреждений // *Альманах клин. мед.* 2011. № 24. С. 75–80.
- Петров И.М., Ярцев С.Е., Фролова А.Б., Медведева И.В. Первичная заболеваемость болезнями системы кровообращения у мужчин трудоспособного возраста по данным проспективного наблюдения // *Медицинская наука и образование Урала*. 2014. № 1 (77). С. 130–133.
- Ярцев С.Е., Петрова Ю.А., Шоломов И.Ф. Структура профилактической работы учреждения первичного звена здравоохранения и мониторинг ССЗ // *Медицинская наука и образование Урала*. 2014. № 1 (77). С. 146–149.
- Корнеева Я.А., Симонова Н.Н., Дегтева Г.Н., Дубинина Н.И. Стратегии адаптации вахтовых работников на Крайнем Севере // *Экология человека*. 2013. № 9. С. 9–16.
- Хаснулин В.И., Артамонова О.Г., Хаснулина А.В., Павлов А.Н. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на севере // *Экология человека*. 2014. № 7. С. 24–29.
- Никитин Ю.П., Хаснулин В.И., Гудков А.Б. Современные проблемы северной медицины и усилия ученых по их решению // *Вестн.*

- Северного (Арктического) федерального университета. Сер.: Медико-биологические науки. 2014. № 3. С. 63–72.
14. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition // *Lancet*. 2005. Vol. 366. P. 1059–1062.
  15. Мартинчик А.Н., Маев И.В., Янушевич О.О. Общая нутрициология. М.: МЕДпресс-информ. 2005. 392 с.
  16. Godin G., Sheppard R.J. A simple method to assess exercise behavior in the community // *Can. J. Appl. Sport Sci.* 1985. Vol. 10. P. 141–146.
  17. Бойцов С.А. Структура факторов сердечно-сосудистого риска и качество мер их профилактики в первичном звене здравоохранения в России и в Европейских странах (по результатам исследования EURIKA) // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2012. № 11 (1). С. 11–16.
  18. Sabater M., Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Pardo G. et al. Circulating pigment epithelium-derived factor levels are associated with insulin resistance and decrease after weight loss // *Clin. Endocrinol. Metab.* 2010. Vol. 95. P. 4720–4728.
  19. Holzapfel C., Cresswell L., Ahern A.L. et al. The challenge of a 2-year follow-up after intervention for weight loss in primary care // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2014. Vol. 38. P. 806–811.
  20. Moroshko I., Brennan L., O'Brien P. Predictors of dropout in weight loss interventions: a systematic review of the literature // *Obes. Rev.* 2011. N 12. P. 912–934.
  21. Семенова В.Г., Евдокушкина Г.Н. Первые результаты программы по снижению сердечно-сосудистой смертности: пилотные регионы на фоне России // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2011. Т. 17, № 1. С. 3–6.
  22. Евдокимова А.А., Мамедов М.Н., Шальнова С.А. и др. Оценка распространенности факторов риска и определение суммарного сердечно-сосудистого риска в случайной городской выборке мужчин и женщин // *Профилактик. мед.* 2010. № 2. С. 25–28.
  23. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // *Кардиоваскуляр. тер. и профилактика*. 2012. Т. 11, № 1. С. 5–10.
  24. Franz M.J., VanWormer J.J., Crain A.L. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up // *J. Am. Diet. Assoc.* 2007. Vol. 107. P. 1755–1767.
  25. Gray L.J., Cooper N., Dunkley A. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity // *Obes. Rev.* 2012. Vol. 13. P. 483–498.
  26. Sjostrom L., Narbro K., Sjostrom C.D., the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 741–752.
  27. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации (МР 2.3.1.2432-08) М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2009. 38 с.
  28. Буганов А.А., Агбальян Е.В., Ионова И.Е. Влияние фактора питания на состояние здоровья населения Крайнего Севера // *Медицина труда и промышленная экология*. 2003. № 4. С. 25–27.
  29. Русакова Д.С., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М., Лапик И.А. и др. Состав тела у пациентов с различной степенью ожирения до и после диетологической коррекции // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 5. С. 88–92.
  30. Лапик И.А., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Семенченко И.Ю. Влияние диетотерапии на показатели состава тела у больных ожирением и сахарным диабетом типа 2 // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82, № 1. С. 53–58.

## References

1. Lu Y., Hajifathalian K., Ezzati M., et al. Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants. *Lancet*. 2014; Vol. 383 (9921): 970–83.
2. Gafarov V.V., Panov D.O., Gromova E.A., et al. Dynamics of awareness and attitude to health in an open population among women 25–64 years in the conditions of large industrial centre (Novosibirsk). *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya* [World of Science, Culture, Education]. 2013; Vol. 1: 248–50. (in Russian)
3. Yushchuk N.D., Maev I.V., Gurevich K.G. Healthy lifestyle and disease prevention. Moscow: Praktika, 2015: 416 p. (in Russian)
4. Boytsov S.A., Oganov R.G. Experience in the prevention of cardiovascular disease in countries. *Terapevticheskiy arhiv* [Therapeutic Archive]. 2012; Vol. 84 (9): 4–10. (in Russian)
5. Kalinina A.M. Conceptual framework of preventive counselling in patients with chronic non-communicable diseases and risk factors for their development. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2012; Vol. 11 (4): 4–9. (in Russian)
6. Zorina T.V., Lavrov A.N. Evaluation of the effectiveness of the office of prevention of arterial hypertension in the rehabilitation of patients in outpatient clinics. *Obshchestvennoe zdorov'e i zdavoohranenie* [Public Health and Health Care]. 2012; Vol. 1: 67–8. (in Russian)
7. Pascari N.A., Paris E.N. Assessment and management of total risk of cardiovascular disease (experience of offices prevention of hypertension outpatient clinics of Saint-Petersburg). *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial Hypertension]. 2009; Vol. 15 (6): 707–9. (in Russian)
8. Gurov A.N., Katuntseva N.A., Smbatyan S.M., et al. Further improvement of disease prophylaxis activity in medical institutions. *Al'manakh klinicheskoy mediciny* [Almanac of Clinical Medicine Hypertension]. 2011; Vol. 24: 75–80. (in Russian)
9. Petrov I.M., Yartsev S.E., Frolova A.B., Medvedeva I.V. The incidence of primary diseases of the circulatory system in men of working age according to the data of prospective study. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals]. 2014; Vol. 1 (77): 130–3. (in Russian)
10. Yartsev S.E., Petrova Yu.A., Sholomov I.F. the Structure of the preventive work of institutions of primary health care and monitoring of CVD. *Medicinskaya nauka i obrazovanie Urala* [Medical Science and Education of the Urals]. 2014; Vol. 1 (77): 146–9. (in Russian)
11. Korneeva Y.A., Simonov N.N., Degteva G.N., Dubinina N. Adaptation strategies of shift workers in the far North. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2013; Vol. 9: 9–16. (in Russian)
12. Khasnulin V.I., Artamonov O.G., Khasnulin A.V., Pavlov A.N. Types of adaptive mobilization of adaptive reserves of the organism and resistance to hypertension in the North. *Jekologija Cheloveka* [Human Ecology]. 2014; Vol. 7: 24–9. (in Russian)
13. Nikitin Yu.P., Khasnulin V.I., Gudkov A.B. Modern problems of Northern medicine and the efforts of scientists for their solution. *Vestnik severnogo (arkticheskogo) federal'nogo universiteta. Seriya: Mediko-biologicheskie nauki* [Vestnik of Northern (Arctic) Federal University. Series: Biomedical science]. 2014; Vol. 3: 63–72. (in Russian)
14. Alberti K.G., Zimmet P., Shaw J. IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; Vol. 366: 1059–62.
15. Martinchik A.N., Maev I.V., Yanushevich O.O. General nutrition science. Moscow: MEDpress-inform. 2005: 392 p. (in Russian)
16. Godin G., Sheppard R.J. A simple method to assess exercise behavior in the community. *Can J Appl Sport Sci.* 1985; 10: 141–6.
17. Boytsov S.A. the Structure of cardiovascular risk factors and quality of preventive measures in primary health care in Russia and

- in European countries (according to the results of EURIKA study). *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2012; Vol. 11 (1): 11–6. (in Russian)
18. Sabater M., Moreno-Navarrete J.M., Ortega F.J., Pardo G., et al. Circulating pigment epithelium-derived factor levels are associated with insulin resistance and decrease after weight loss. *Clin Endocrinol Metab.* 2010; Vol. 95: 4720–8.
  19. Holzapfel C., Cresswell L., Ahern A.L., et al. The challenge of a 2-year follow-up after intervention for weight loss in primary care. *Int J Obes.* 2014; Vol. 38: 806–11.
  20. Moroshko I., Brennan L., O'Brien P. Predictors of dropout in weight loss interventions: a systematic review of the literature. *Obes Rev.* 2011; 12: 912–34.
  21. Semenova V.G., Evdokushkina G.N. The first results of the program to reduce cardiovascular mortality: pilot regions on the background of Russia. *Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija [Social Aspects of Population Health]*. 2011; Vol. 17 (1): 3–6. (in Russian)
  22. Evdokimov A.A., Mamedov M.N., Shalnova S.A., et al. Assessment of prevalence of risk factors and determination of total cardiovascular risk in a random urban sample of men and women. *Profilakticheskaja medicina [Preventive Medicine]*. 2010; Vol. 2: 25–8. (in Russian)
  23. Oganov R.G., Maslennikova G.Y. Demographic trends in the Russian Federation: the contribution of diseases of the circulatory system. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2012; Vol. 11 (1): 5–10. (in Russian)
  24. Franz M.J., VanWormer J.J., Crain A.L. Weight-loss outcomes: a systematic review and meta-analysis of weight-loss clinical trials with a minimum 1-year follow-up. *J Am Diet Assoc.* 2007; Vol. 107: 1755–67.
  25. Gray L.J., Cooper N., Dunkley A. A systematic review and mixed treatment comparison of pharmacological interventions for the treatment of obesity. *Obes Rev.* 2012; Vol. 13: 483–98.
  26. Sjostrom L., Narbro K., Sjostrom C.D., the Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007; Vol. 357: 741–52.
  27. The norms of physiological needs for energy and nutrients for the time – different groups of the population of the Russian Federation. *Methodical recommendations (MR 2.3.1.2432-08)* Moscow: Federal'nyj centr gigieny i jepidemiologii Rospotrebnadzora, 2009: 38 p. (in Russian)
  28. Buganov A.A., Agbalyan E.V., Ionova I.E. Influence of nutrition factor on health state of Far North population. *Medsina truda i promyshlennaja jekologija [Occupational Medicine and Industrial Ecology]*. 2003; Vol. 4: 25–7. (in Russian)
  29. Rusakova D.S., Gapparova K.M., Zaynudinov Z.M., Lapik I.A., et al. Body composition in patients with different degree of obesity before and after dietetic correction. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (5): 88–92. (in Russian)
  30. Lapik I.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Semenchenko I.Yu. Influence of dietotherapy on body composition in patients with obesity and diabetes mellitus type 2. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013. Vol. 82 (1): 53–8. (in Russian)

**Для корреспонденции**

Шилина Наталия Михайловна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
 Телефон: (495) 698-53-63  
 E-mail: n\_shilina@ion.ru

Н.М. Шилина, Г.А. Селиванова, С.Г. Брагинская, М.В. Гмошинская, И.Я. Конь,  
 Е.М. Фатеева, А.И. Сафронова, М.А. Тоболева, З.Г. Ларионова, В.И. Куркова

## Частота избыточной массы тела и ожирения у московских беременных и принципы алиментарной коррекции этих состояний

The prevalence of overweight and obesity in moscow pregnant women and principles of alimentary correction of these conditions

N.M. Shilina, G.A. Selivanova, S.G. Braginskaya, M.V. Gmoshinskaya, I.Ya. Kon', E.M. Fateeva, A.I. Safronova, M.A. Toboleva, Z.G. Larionova, V.I. Kurkova

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

*Целью работы было изучение распространенности избыточной массы тела и ожирения у московских беременных, а также сравнительное изучение влияния нормальной и избыточной массы тела у женщин на течение и исход беременности и родов, антропометрические показатели и состояние здоровья новорожденных, оценка состояния фактического питания обследованных женщин и разработка подходов к алиментарной коррекции развития избыточной массы тела и ожирения у беременных. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди московских беременных в 2009–2011 гг. составила 8,3% от общего числа беременных. За период беременности средняя прибавка массы тела у женщин с избыточной массой тела и ожирением составила  $13,8 \pm 5,2$  кг, что выше прибавки массы у женщин с нормальной массой тела ( $11,7 \pm 4,5$  кг). У женщин с избыточной массой тела и ожирением повышен риск развития осложнений течения беременности (преэклампсия, анемия), родов (оперативные, преждевременные и запоздалые роды), а также у них в 2–3 раза чаще рождаются дети с достоверно повышенной массой тела, в том числе с макросомией. Исследование фактического питания обследованных женщин показало отклонение рационов беременных с избыточной массой тела и ожирением от физиологических нормативов: повышение содержания жира и насыщенных жирных кислот на 25%, снижение содержания углеводов почти на 30%, а также уменьшение содержания ряда микронутриентов (фолиевой кислоты, витамина А, β-каротина). Сформулированы основные принципы диетологической коррекции рационов беременных с избыточной массой тела и ожирением, представлены рекомендуемый набор продуктов и примерный рацион питания для данной категории женщин.*

**Ключевые слова:** беременные, избыточная масса тела и ожирение, фактическое питание

*The aim was to study the prevalence of overweight and obesity in Moscow pregnant women, as well as to conduct a comparative study of normal and excessive women's body weight influence on the course and outcome of pregnancy and delivery, anthropometric indices and state of newborn's health, to assess women's dietary intake and to develop approaches to nutritional correction of overweight and obesity in pregnant women. The prevalence of overweight and obesity among pregnant women in Moscow in 2009–2011 was 8.3% of the total number of pregnant women observed. The average weight gain during pregnancy in women with overweight and obesity amounted to  $13.8 \pm 5.2$  kg, that was higher than the weight gain in women with normal body weight ( $11.7 \pm 4.5$  kg). In women with overweight and obesity there was an increased risk of complications during pregnancy (preeclampsia, anemia), delivery (more frequent operational, premature and delayed delivery), as well as 2–3 times more frequent birth of children with significantly enhanced birthweight, including macrosomia. A study of dietary intake of women surveyed showed a deviation of diets of pregnant women with overweight and obesity from the physiological standards, which is the increase of fat and saturated fatty acids by 25%, reduced carbohydrate content up to 30%, and the reduction in the diet of women of some micronutrients (folic acid, vitamin A,  $\beta$ -carotene). The main principles of nutritional correction of diets of pregnant women who are overweight and obese have been presented as well as recommended set of products and exemplary diet for this category of women.*

**Keywords:** *pregnant women, overweight and obesity, dietary intake*

Ожирение является в настоящее время серьезной социальной проблемой. Эксперты ВОЗ рассматривают ожирение как эпидемию, охватившую миллионы людей, и предполагают, что к 2025 г. число больных ожирением в мире составит 300 млн [1]. При этом особую обеспокоенность вызывает увеличение распространенности ожирения в детском и подростковом возрасте с учетом угрозы инвалидизации пациентов молодого возраста и снижения общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз и др. [2, 3].

В связи с этим в большом числе исследований предпринимаются попытки выяснить патогенетические механизмы возникновения избыточной массы тела и ожирения с целью профилактики этих состояний. Одним из важных направлений этих исследований является оценка возможной роли избыточной массы тела и ожирения у родителей в развитии этих состояний у детей. В исследованиях, проведенных за рубежом, установлено, в частности, что распространенность избыточной массы тела у детей коррелирует с избыточной массой тела у беременных, причем у беременных с избыточной массой тела и ожирением рождаются дети с повышенной массой тела, в том числе с макросомией (масса тела при рождении больше 95-го перцентиля) и повышенным содержанием жировой массы [4]. В то же время отмечается высокий риск рождения недоношенных и маловесных детей. Важно подчеркнуть, что у таких детей высок риск развития абдоминального или общего ожирения и сопряженных с ним метаболических нарушений в более позднем возрастном периоде [5–7].

Несмотря на значительное число исследований, указывающих на непосредственные (после рождения) и отдаленные неблагоприятные последствия материнского ожирения для здоровья ребенка, многие аспекты этой проблемы остаются малоизученными. К ним относятся, в частности, оценка возможной роли таких факторов, как питание матери, прибавка массы тела и нарушение метаболизма во время беременности, и вопрос о том, в какой мере постнатальное питание младенцев может модифицировать или лежать в основе риска нарушения здоровья в более старшем возрасте [7].

Исходя из изложенного **целью** работы было оценить распространенность избыточной массы тела и ожирения у московских беременных и провести сравнительное исследование влияния индекса массы тела (ИМТ) до беременности на течение и исход беременности и родов у женщин с нормальной и избыточной массой тела и ожирением, а также изучить фактическое питание обследованных женщин и разработать подходы к профилактике дальнейшего развития избыточной массы тела и ожирения в ходе беременности.

## Материал и методы

Работа проводилась на базе родильного дома № 6 и женской консультации при поликлинике № 214 г. Москвы. Проведена ретроспективная оценка распространенности избыточной массы тела и ожирения у беременных на основании анализа 1000 карт наблюдений за беременными за 2009–2011 гг. Сравнительное исследование течения и исхода беременности и родов у женщин

с различным статусом питания носило характер контролируемого медицинского наблюдения. Группу сравнения составила 51 здоровая беременная с нормальной массой тела, находившаяся под наблюдением в женской консультации.

**Критерии включения** беременных в исследование: 1) возраст женщин 19 лет – 44 года; 2) ИМТ до беременности  $>24,9$  кг/м<sup>2</sup> для женщин с избыточной массой тела и ожирением и от 18,5 до 24,9 кг/м<sup>2</sup> для группы женщин с нормальной массой тела.

**Критерии исключения** женщин из исследования: обострение хронических заболеваний почек, сердечно-сосудистой системы, инфекционных заболеваний.

Анализ фактического питания в домашних условиях выборочной группы беременных за сутки был проведен анкетно-опросным методом 24-часового воспроизведения с последующим расчетом химического состава рациона питания с использованием базы данных химического состава российских продуктов питания [8], а также по анализу частоты потребления пищевых продуктов [9].

Физическое развитие детей оценивали с помощью программы WHO Anthro, 2005. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS-20.0 с использованием критерия Стьюдента (в случае нормального распределения данных) и Фишера ( $U$ ). Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Из 1000 было отобрано 83 карты рожениц с избыточной массой тела (ИМТ от 24,9 до 29,9 кг/м<sup>2</sup>) и ожирением (ИМТ  $>29,9$  кг/м<sup>2</sup>), у которых родились 84 ребенка. Таким образом, число беременных с избыточной массой тела и ожирением до беременности составило в условиях проведенной работы в 2009–2011 гг. 8,3% от общего числа беременных. Среди них было 55 женщин с избыточной массой тела и 28 женщин с ожирением. Контрольную группу составила 51 беременная с нормальной массой тела.

Следует указать, что распространенность избыточной массы тела и ожирения в популяции российских жен-

щин репродуктивного возраста выше (20% у женщин 18–25 лет [10]), чем выявленная нами распространенность избыточной массы тела и ожирения у обследованных беременных. Примечательно, что исследование, проведенное на Крайнем Севере, также показало более низкую распространенность избыточной массы тела и ожирения у беременных (13%) [11], чем у женщин в популяции. Возможно, более низкая частота данного нарушения статуса питания среди беременных связана с тем, что ожирение сопровождается метаболическими нарушениями, которые являются фактором риска развития бесплодия [12, 13].

Средний возраст женщин в подгруппах с избыточной массой тела и ожирением составил ( $M \pm SD$ ) соответственно  $30,3 \pm 5,4$  и  $32,6 \pm 4,3$  года, в группе с нормальной массой тела –  $28,8 \pm 4,2$  года. Средняя масса тела до беременности составила у женщин с избыточной массой тела –  $74,5 \pm 6,1$  кг (ИМТ  $27,0 \pm 1,1$  кг/м<sup>2</sup>), у женщин с ожирением  $92,6 \pm 10,1$  кг ( $32,9 \pm 2,2$  кг/м<sup>2</sup>), у женщин с нормальной массой тела –  $57,1 \pm 8,8$  кг ( $20,5 \pm 2,3$  кг/м<sup>2</sup>). Первые роды были у 42% (23) наблюдаемых женщин с избыточной массой тела и у 39% (11) женщин с ожирением, у женщин группы сравнения первые роды отмечались более часто, в 65% случаев (33 женщины). Хронические заболевания встречались примерно у половины женщин с избыточной массой тела и ожирением (54 и 50% соответственно), а в группе сравнения – у 16%.

Результаты изучения течения беременности у женщин с избыточной массой тела и ожирением и группы сравнения приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у беременных с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще наблюдались такие нарушения, как анемия и преэклампсия, причем преэклампсия встречалась чаще у женщин с ожирением, а не у женщин с избыточной массой тела. Нормальное течение беременности достоверно реже отмечалось у женщин с избыточной массой тела и ожирением, чем у женщин с нормальной массой тела.

За период беременности средняя прибавка массы тела у женщин с избыточной массой тела составила  $14,2 \pm 5,2$  кг, у женщин с ожирением –  $12,3 \pm 4,6$  кг, что выше, чем у женщин с нормальной массой тела

**Таблица 1.** Течение беременности у женщин с нормальной, избыточной массой тела и ожирением, абс.

Течение беременности	Женщины с избыточной массой тела (n=55)	Женщины с ожирением (n=28)	Женщины с нормальной массой тела (n=51)
Без особенностей	3*	2	11
Тошнота и рвота беременных	22**	2*	29
Анемия	16*	7*	3
Преэклампсия легкой степени	38*	22*	11
Угроза невынашивания	17	13	25
Гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность	16*	4*	1

Примечание. \* – статистически значимые различия по критерию  $U$  в сравнении с группой женщин с нормальной массой тела; \*\* – статистически значимые различия по критерию  $U$  в сравнении с группой женщин с ожирением.

**Таблица 2.** Характеристика родов у женщин с избыточной массой тела, ожирением и нормальной массой тела, абс.

Особенности течения родов	Женщины с избыточной массой тела (n=55)	Женщины с ожирением (n=28)	Женщины с нормальной массой тела (n=51)
Срочные роды	49	27	50
Запоздалые роды	4*	1*	0
Преждевременные роды	2	0	1
Кесарево сечение	16	9	8
Отсутствие осложнений	20*	11*	36

Примечание. \* – различия статистически значимы по критерию U в сравнении с группой женщин с нормальной массой тела.

**Таблица 3.** Характеристика физического развития и состояния здоровья детей при рождении от матерей с избыточной массой тела, ожирением и нормальной массой тела, абс.

Показатель	Дети, рожденные от женщин с избыточной массой тела (n=56)	Дети, рожденные от женщин с ожирением (n=28)	Дети, рожденные от женщин с нормальной массой тела (n=51)
Пол ребенка: мальчики девочки	30 26	15 13	25 26
Средняя масса тела при рождении, г ( $M\pm m$ )	3530,4 $\pm$ 72,2	3705,6 $\pm$ 77,9*	3381,8 $\pm$ 65,5
Средняя длина тела при рождении, см ( $M\pm m$ )	51,5 $\pm$ 0,26	52,1 $\pm$ 0,28	51,6 $\pm$ 0,27
Количество детей с нормальной массой тела при рождении	45	24	48
Число детей с массой тела более 4 кг (крупный плод)	10*	4	3
Количество маловесных детей (менее 2,5 кг)	1	0	0
Количество детей, состояние которых при рождении оценивалось как средней тяжести и тяжелое	8	4	4
Оценка по шкале Апгар >7 (на 1-й минуте)	55	2	47

Примечание. \* – различия статистически значимы по сравнению с группой женщин с нормальной массой тела.

(11,7 $\pm$ 4,5 кг). Обращает на себя внимание существенно более высокая относительно рекомендуемой [14] прибавка массы тела за беременность у женщин с избыточной массой тела и ожирением: у первых она не должна превышать 11,5 кг, у вторых – 9 кг [14]. Повышенная прибавка массы тела за беременность увеличивает риск патологического течения беременности и родов, а также повышает риск неблагоприятных метаболических сдвигов в организме ребенка [14], отражением чего, возможно, служат данные о течении родов у женщин с избыточной массой тела и ожирением и состоянии здоровья и развитии их новорожденных детей, приведенные в табл. 2 и 3.

Как видно из табл. 2, у женщин с избыточной массой тела и ожирением достоверно чаще отмечались осложнения в родах, в частности запоздалые, преждевременные и оперативные роды, что совпадает с данными литературы [15]. Роды без осложнений достоверно чаще встречались у женщин с нормальной массой тела, чем у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Результаты сравнительного изучения физического развития и состояния здоровья детей, рожденных от матерей с избыточной массой тела и ожирением и нормальной массой тела, приведены в табл. 3.

Из табл. 3 видно, что у женщин с избыточной массой тела достоверно чаще рождались крупноплодные дети, чем у женщин с нормальной массой тела. Средняя масса детей при рождении была достоверно (на 366 г) выше у детей от матерей с ожирением, чем у детей от матерей с нормальной массой тела. Состояние здоровья детей при рождении было несколько хуже у детей, рожденных женщинами с избыточной массой тела и ожирением (детей, рожденных в состоянии средней тяжести и тяжелом), по сравнению с детьми от матерей с нормальной массой тела.

Таким образом, у женщин с избыточной массой тела и ожирением отмечается повышенный набор массы тела за беременность, сочетающийся с более высоким риском развития осложнений течения беременности (преэклампсия, анемия) и родов (оперативные, запоздалые и преждевременные роды), а также более частое рождение детей с достоверно повышенной массой тела.

Эти данные согласуются с результатами работ других исследователей и указывают на необходимость профилактики избыточной массы тела и ожирения как фактора сохранения здоровья беременной и новорожденного ребенка.

Одним из таких подходов может стать алиментарная коррекция рационов питания у беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением. Исходя из этого во второй части работы было исследовано фактическое питание выборочной группы беременных с избыточной массой тела и ожирением и предложен подход к оптимизации их питания, соответствующий современным международным и отечественным научным данным и личному опыту работы авторов с беременными.

#### Фактическое питание беременных

Результаты изучения фактического питания беременных с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с физиологическими нормами представлены в табл. 4.

Как видно из табл. 4, энергетическая ценность и содержание белка в рационе у женщин с избыточной массой тела и ожирением соответствовали рекомендуемым нормам физиологической потребности [16]. Содержание жира и НЖК было выше по сравнению с физиологическими нормативами на 25%. Содержание углеводов в рационах обследованных женщин было ниже физиологической нормы почти на 30%. Полученные результаты согласуются с данными о фактическом питании других контингентов российского населения [17]. Вместе с тем они согласуются с представлениями о важной роли избытка жиров и НЖК в развитии избыточной массы тела и ожирения [18].

Было обнаружено также снижение, в сравнении с нормой, содержания в рационе женщин ряда микронутриентов, в частности фолата (в 2 раза), витамина А (в 3 раза) и β-каротина. Вопрос о роли недостаточного потребления этих микронутриентов в патогенезе избыточной массы тела и ожирения остается малоизученным. Вместе с тем очевидно, что необходима коррекция рационов питания беременных с целью обеспечения адекватного поступления указанных микронутриентов как фактора профилактики возможного нарушения метаболизма, связанного с недостаточностью микронутриентов.

Полученные данные о потреблении нутриентов обследованными беременными согласуются с данными о частоте потребления ими пищевых продуктов в домашних условиях (табл. 5) [9]. Было выявлено, что женщины с избыточной массой тела и ожирением чаще потребляли сметану, сливочное масло, колбасные изделия (почти в 2 раза), а также крупы и печенье по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. При этом они реже (почти в 2 раза), по сравнению с женщинами с нормальной массой тела, потребляли такие продукты, как птица и рыба.

#### Обоснование подходов к алиментарной коррекции рационов питания беременных с избыточной массой тела и ожирением

Полученные данные свидетельствуют о необходимости диетологической коррекции рационов беременных, имеющих избыточную массу тела. При этом, в соответствии с современными научными представлениями и опытом работы по коррекции рациона беременных,

мы предлагаем следующие основные принципы диетологической коррекции рационов питания беременных с избыточной массой тела и ожирением:

1. Снижение по сравнению с действующими в Российской Федерации нормами энергетической ценности рациона (на 15%) на фоне традиционно высокого потребления белка; значительное снижение потребления жиров и НЖК при увеличении потребления полиненасыщенных жирных кислот, особенно семейства ω-3, источником которых служат рыба и морепродукты.

2. Обеспечение адекватного поступления всех микронутриентов, необходимых для роста, развития плода и поддержания здоровья матери, в том числе за счет использования витаминно-минеральных комплексов и специализированных продуктов питания для беременных, обогащенных белком, эссенциальными жирными кислотами, витаминами и минеральными веществами.

**Таблица 4.** Показатели фактического питания беременных с избыточной массой тела и ожирением,  $M \pm SD$  ( $n=10$ )

Показатель	Суточное потребление	Нормы физиологической потребности [16]
Энергетическая ценность, ккал	2323,9±272,7	2550
Белок, г	98,3±22,8	96
Жиры, г	107,9±21,5	85
НЖК <sup>1</sup> , г	42,4±10,8	<32,0
Углеводы, г	231,1±84,9	348
Минеральные вещества:		
кальций, мг	937,4±279,1	1300
магний, мг	374,8±12,8	450
фосфор, мг	1462,7±325,9	1000
натрий, мг	1308,6±570,4	1300
калий, мг	3637,8±94,2	2500
железо, мг	24,4±10,4	33
медь, мг	1,8±0,6	1,1
марганец	3,9±1,3	2,2
цинк, мг	14,6±4,9	15
йод, мг	0,2±0,4	0,22
фтор, мг	6,5±5,7	4,0
Витамины:		
В <sub>1</sub> , мг	1,7±0,3	1,7
В <sub>2</sub> , мг	2,9±1,8	2
В <sub>6</sub> , мг	2,4±0,8	2,3
В <sub>12</sub> , мкг	3,2±5,5	3,5
С, мг	144,4±80,1	100
фолат, мкг	237,4±211,8	600
А, мкг	383,3±784,8	1000
β-Каротин, мг	3,3±2,1	5
Е, мг	22,1±9,3	17,0
РР, мг	19,7±9,1	22,0

<sup>1</sup> НЖК – насыщенные жирные кислоты.

**Таблица 5.** Частота потребления различных групп пищевых продуктов беременными с различным индексом массы тела в домашних условиях

Пищевой продукт	Частота потребления	
	женщины с избыточной массой тела и ожирением (n=11)	женщины с нормальной массой тела (n=13)
Молоко	0,53	0,69
Кисломолочные продукты	0,69	0,8
Творог	0,92	0,92
Сметана	0,65	0,37
Сыр	0,82	0,74
Мясо	0,66	0,72
Птица	0,42	0,63
Колбасные изделия	0,50	0,22
Рыба	0,23	0,57
Рыба соленая	0,11	0,13
Сливочное масло	0,84	0,66
Растительное масло	0,71	0,58
Майонез	0,16	0,32
Макаронные изделия	0,36	0,42
Крупы	0,49	0,27
Хлеб	1	1
Картофель	0,44	0,62
Овощи	0,88	0,85
Морковь	0,46	0,3
Огурцы/помидоры	0,88	1
Фрукты	1	0,94
Ягоды	0,18	0,07
Цитрусовые	1	0,64
Соки	0,33	0,44
Шоколад	0,39	0,41
Кофе	0,3	0,34
Кондитерские изделия	0,59	0,62
Сахар	0,58	0,49
Мед	0,12	0,27
Сухари /печенье	0,68	0,27
Продукты прикорма промышленного выпуска	0,33	0,51
Специализированные продукты	0,27	0,31
Острые продукты	0,04	0,09
Соленья	0,15	0,13
Копченые продукты	0,08	0,08

3. Ограничение потребления продуктов с высоким гликемическим индексом, в частности пищевых продуктов с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов.

4. Ограниченное потребление поваренной соли и пищевых продуктов с ее высоким содержанием, а также жидкости [19].

5. Щадящая тепловая обработка.

6. Индивидуальная разработка рационов с учетом непереносимости отдельных продуктов и пищевых привычек [20].

Набор продуктов для беременных должен предусматривать использование широкого круга пищевых продуктов различных групп (табл. 6). При этом, с учетом возможного неблагоприятного влияния отдельных компонентов продуктов (эфирных масел, органических кислот, тугоплавких жиров, экстрактивных веществ, пищевых добавок) на состояние желудочно-кишечного тракта и метаболических систем организма, внутри каждой группы продуктов необходимо исключить их часть из ассортимента (см. табл. 6).

В частности рекомендуется исключить:

- продукты, содержащие значительные количества экстрактивных веществ: рыбные и мясные бульоны;
- конфеты, шоколад, кондитерские изделия, сдобные хлебобулочные изделия, мороженое и другие сладости;
- острые, пряные, копченые, соленые закуски и блюда, перец, горчицу, хрен;
- продукты с высоким уровнем органических кислот: кислые яблоки, клюква, брусника, квашеные и маринованные овощи и фрукты;
- продукты, содержащие в больших количествах эфирные масла: чеснок, лук;
- продукты с высоким содержанием сахара, пищевых красителей и пищевых добавок: сладкие творожные сырки, творожные пасты, сладкие йогурты, сладкие безалкогольные напитки;
- продукты с высоким содержанием соли: колбасы, рыбные деликатесы, закусочные консервы.

На основании полученных данных был разработан примерный рацион питания для беременных с избыточной массой тела и ожирением, который должен включать:

*хлеб и хлебобулочные изделия:* хлеб черный, отрубной, из цельного зерна;

*супы* – преимущественно вегетарианские;

*блюда из мяса и птицы* – преимущественно в отварном, запеченном виде;

*блюда из рыбы* – преимущественно в отварном, заливном виде. Рыбу можно заменить морепродуктами (кальмары, креветки, мидии, морская капуста и др.) в консервированном и натуральном виде;

*блюда и гарниры из овощей и лиственной зелени* – в сыром, отварном виде. Блюда из картофеля, свеклы на гарнир. Блюда и гарниры из круп, бобовых и макаронных изделий – употреблять за счет уменьшения количества хлеба;

*блюда из яиц* – 1 яйцо в 2–3 дня;

Таблица 6. Ассортимент пищевых продуктов, рекомендуемых и не рекомендуемых беременным с избыточной массой тела

Группа пищевых продуктов	Допускается в количествах, рекомендуемых для здоровых женщин	Ограничивается	Исключается
Мясо и мясопродукты	Тощая говядина, мясо кролика, постная свинина, нежирная птица (индейка, цыплята, курица)	Колбасы, сосиски, сардельки не чаще 2 раз в неделю	Сыро- и варено-копченые колбасы; закусочные консервы
Рыба и морепродукты	Треска, хек, минтай, судак, окунь, горбуша, форель, морская капуста	Сельдь соленая, морепродукты	Закусочные консервы
Яйца	–	До 3 штук в неделю	–
Молоко и молочные продукты	Кисломолочные продукты без синтетических ароматизаторов и фруктовых наполнителей (кефир, ряженка, йогурты, простокваша), неострый сыр, творог	Сметана	Молоко, сливки, кисломолочные продукты с синтетическими ароматизаторами, фруктовыми наполнителями и добавленным сахаром, глазированные творожные сырки
Крупы, макаронные изделия	Гречневая, кукурузная, рисовая, овсяная	Макароны	–
Хлеб и хлебобулочные изделия	Пшеничный, ржано-пшеничный, хлеб с отрубями, сушки, сухари	–	Сдобные хлебобулочные изделия, бисквиты
Овощи	Капуста белокочанная и цветная, кольраби, свекла, кабачки, патиссоны, огурцы, тыква, морковь, томаты, бобовые	Картофель	–
Фрукты	Кислые и кисло-сладкие сорта фруктов и ягод (яблоки, груши, вишня, черешня, смородина, крыжовник)	Абрикосы, персики, дыня, сливы, клубника, цитрусовые, тропические плоды, бананы	Виноград
Пищевые жиры	Рафинированные растительные масла: подсолнечное, кукурузное, соевое, оливковое; сливочное масло	–	Маргарин сливочный, майонез, кулинарные жиры
Сахар и кондитерские изделия	Галеты, печенье (несдобное), зефир, пастила	Сахар до 30 г/сут, варенье, повидло, джемы, мед	Торты, пирожные с кремом, шоколад, шоколадные конфеты
Напитки	Чай, питьевая бутилированная вода	Кофе	Безалкогольные газированные и негазированные напитки, какао, пиво, алкогольные напитки

молоко, молочные продукты и блюда из них – кефир, йогурт без фруктовых добавок, сметана (1–2 столовые ложки в блюда), творог обезжиренный, неострые и нежирные сорта сыра;

фрукты – в сыром виде, в виде компотов без сахара;

закуски – салаты из сырых овощей и зелени, винегреты, заливная нежирная рыба, нежирная ветчина, докторская колбаса;

жиры – сливочное и растительное масло для приготовления пищи;

сладкие блюда, кондитерские изделия – сахар (до 30 г в день), мед, варенье, мармелад (в ограниченных количествах);

поваренная соль – все блюда готовятся без соли, для досаливания используется 5 г соли в день.

### Заключение

Частота избыточной массы тела и ожирения среди московских беременных составляет 8,3% от обследованных женщин. Полученные нами данные указывают на то, что избыточная масса тела и ожирение при беременности являются фактором риска осложненного течения беременности и родов у женщины: развития анемии, преэклампсии, более высокой час-

тоты запоздалых, преждевременных и оперативных родов, рождения крупных плодов. Наши данные согласуются с данными других исследователей [21, 22] и, в соответствии с современными представлениями, указывают на повышенный риск программирования неинфекционных заболеваний, таких как ожирение, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет 2 типа, в следующем поколении (концепция DOHaD – Developmental origins of Health and Disease [23]). Учитывая тенденцию к росту частоты избыточной массы тела и ожирения, наблюдающуюся как во всем мире, так и в нашей стране [10], и тот факт, что неинфекционным заболеваниям принадлежит ведущая роль в структуре заболеваемости и смертности населения РФ и, следовательно, в структуре расходов на здравоохранение, проблема профилактики программирующего эффекта материнского ожирения приобретает особую актуальность.

Мы в своем исследовании проанализировали влияние на течение и исход родов лишь избыточной массы тела и ожирения, развившихся у женщин до наступления беременности, не принимая во внимание повышенный набор массы тела во время беременности.

В идеале редукция массы тела должна происходить до наступления беременности. Вместе с тем профилактика дальнейшего развития избыточной массы тела и ожирения возможна и в период беременности. В частности выявленное нами повышенное потребление НЖК в составе высокожировых продуктов может способствовать повышенному отложению жира и набору веса женщинами за время беременности, а также служить фактором риска развития преэклампсии ввиду сниженного поступления полиненасыщенных жирных кислот  $\omega$ -3 семейства [24], источником которых служат рыба и морепродукты. Коррекция рациона должна быть направлена на устранение выявленных нарушений соотношения макронутриентов и обогащение рациона эссенциальными микронутриентами, необходимыми как для нормального течения беременности, так и развития плода. Коррекция выявленной недостаточности в рационе беременных микронутриентов (фолиевой кислоты,  $\beta$ -каротина, витамина А) может быть достигнута с помощью витаминно-минеральных комплексов. Многолетний опыт работы с беременными указывает на необходимость индивидуального подхода к коррекции их рационов с учетом непереносимости отдельных продуктов и пищевых привычек [20].

---

**Сведения об авторах**

---

*Шилина Наталия Михайловна* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: n\_shilina@ion.ru

*Селиванова Галина Анатольевна* – врач высшей категории (Москва)

E-mail: anfishel@gmail.com

*Брагинская Светлана Генриховна* – врач высшей категории, доктор медицинских наук (Москва)

E-mail: kop@ion.ru

*Гмошинская Мария Владимировна* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: mgmosh@yandex.ru

*Конь Игорь Яковлевич* – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: kop@ion.ru

*Фатеева Елена Марковна* – доктор медицинских наук, профессор, старший научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: kop@ion.ru

*Сафронова Адиля Ильгизовна* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: sai1509@narod.ru

*Тоболева Марина Александровна* – младший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: mdoctors@rambler.ru

*Ларионова Зоя Германовна* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: lariza53@mail.ru

*Куркова Вера Ивановна* – врач-педиатр лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: verakur46@yandex.ru

## Литература

- ВОЗ: глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью. Избыточный вес и ожирение среди детей // Мир медицины. 2001. № 3–4. С. 28.
- Павловская Е.В., Багаева М.Э., Стародубова А.В., Сурков А.Г. и др. Осложнения ожирения у детей и подростков // Вопр. практ. педиатрии. 2012. Т. 7, № 3. С. 50–58.
- Павловская Е.В., Багаева М.Э., Сурков А.Г., Строкова Т.В. и др. Ожирение у детей: критерии диагностики и клинические проявления // Вопр. дет. диетологии. 2012. Т. 10, № 3. С. 18–22.
- Catalano P., Minum J., Presley L. et al. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero // Diabetes Care. 2009. Vol. 32. P. 1076–1080.
- Carvalho M., de Sousa A., Guimares I. et al. Association between birth weight and cardiovascular risk factors in adolescents // Arq. Bras. Cardiol. 2013. Vol. 101, N 1. P. 9–17.
- Mardones F., Villarroel L., Karzulovic L., Barja S. et al. Association of perinatal factors and obesity in 6- to 8-year-old Chilean children // Int. J. Epidemiol. 2008. Vol. 37, N 4. P. 902–910.
- Symonds M.E., Mendez M.A., Meltzer H.M., Koletzko B. et al. Early Life Nutritional Programming of Obesity: Mother-Child Cohort Studies // Ann. Nutr. Metab. 2013. Vol. 62. P. 137–145.
- Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания : справочник. М. : ДеЛи принт, 2007. 276 с.
- Мартинчик А.Н., Батурин А.К. и др. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода // Вопр. питания. 1998. № 3. С. 8–13.
- Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения России в 1994–2012 гг. // Вопр. питания. 2015. № 3. С. 50–57.
- Суплотова Л.А., Сметанина С.А., Новаковская Н.А. Распространенность ожирения, патологической прибавки массы тела и метаболического синдрома у женщин Крайнего Севера при беременности // Акуш. и гин. 2011. № 2. С. 77–81.
- Kawwass J.F., Summer R., Kallen C.B. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review // Mol. Hum. Reprod. 2015. Vol. 8. P. 617–632.
- Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2007. Vol. 14, N 6. P. 482–487.
- Siega-Riz A.M., Viswanathan M., Moos M.K., Deierlein A. et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth and postpartum weight retention // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 201, N 4. P. 339. e1–e14.
- Davies G.A., Maxwell C., McLeod L. et al. Obesity in pregnancy // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2010. Vol. 32, N 2. P. 165–173.
- Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. МР 2.3.1.2432-08. М., 2008. 42 с.
- Тутельян В.А., Батурин А.К. Мониторинг питания населения России // Вестн. Российского государственного медицинского университета. 2004. № 7. С. 32–39.
- Блохина Л.В., Кондакова Н.М., Щербакова М.Ю. Характер фактического питания пациентов с ожирением // Вопр. диетологии. 2011. Т. 1, № 1. С. 16–19.
- Ларионова З.Г., Елезова Л.И., Шмаков Н.А., Конь И.Я. Подходы к разработке диетотерапии при лечении артериальной гипертензии у подростков // Вопр. дет. диетологии. 2013. Т. 1, № 5. С. 58–63.
- Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В. Питание беременных, кормящих матерей и детей раннего возраста. М. : МИА, 2015. 216 с.
- Hajj N.E., Schneider E., Lehnen H., Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment // Reproduction. 2014. Vol. 148. P. R111–R120.
- Tarrade A., Panchenko P., Junien C., Gabory A. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism // J. Exp. Biol. 2015. Vol. 218. P. 50–58.
- Gillman M.W. Developmental origins of health and disease // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 1848–1850.
- Мурашко Л.Е., Шилина Н.М., Конь И.Я., Иванова О.Л. Современные представления о физиологической роли полиненасыщенных жирных кислот и основных путях их метаболизма // Презклампсия : руководство / под ред. Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. С. 111–144.

## References

- WHO: global strategy on diet, physical activity and health. Overweight and obesity among children. Mir meditsiny [World of Medicine]. 2001; Vol. 3–4: 28 (in Russian)
- Pavlovskaya E.V., Bagaeva M.E., Starodubova A.V., Surkov A.G., et al. Complications of obesity in children and adolescents. Voprosy prakticheskoy pediatrii [Problems of Practical Pediatrics]. 2012; Vol. 7 (3): 50–8. (in Russian)
- Pavlovskaya E.V., Bagaeva M.E., Surkov A.G., Strokova T.V., et al. Obesity in children: diagnostic criteria and clinical manifestations. Voprosy detskoj dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]. 2012; Vol. 10 (3): 18–22. (in Russian)
- Catalano P., Minum J., Presley L., et al. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. Diabetes Care. 2009; Vol. 32: 1076–80.
- Carvalho M., de Sousa A., Guimares I., et al. Association between birth weight and cardiovascular risk factors in adolescents. Arq Bras Cardiol. 2013; Vol. 101 (1): 9–17.
- Mardones F., Villarroel L., Karzulovic L., Barja S., et al. Association of perinatal factors and obesity in 6- to 8-year-old Chilean children. Int J Epidemiol. 2008; Vol. 37 (4): 902–10.
- Symonds M.E., Mendez M.A., Meltzer H.M., Koletzko B., et al. Early Life Nutritional Programming of Obesity: Mother-Child Cohort Studies. Ann Nutr Metab. 2013; Vol. 62: 137–145.
- Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. Tables of a chemical composition and caloric content of the Russian food. Reference book. Moscow: De Ly Print, 2007: 276 p.
- Martinchik A.N., Baturin A.K., et al. Development of the method of diet study based on the analysis of food products consumption frequency: creation of the questionnaire and general evaluation of the reliability of the method. Voprosy pitania [Problems of Nutrition]. 1998; Vol. 3: 8–13. (in Russian)
- Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyance E.E., Peskova E.V. Gender and age characteristics and the trends in prevalence of obesity in the adult population in Russia during the 1994–2012 period. Voprosy pitania [Problems of Nutrition]. 2015; Vol. 3: 50–57. (in Russian)
- Suplotova L.A., Smetanina S.A., Novakovskaya N.A. The prevalence of obesity, abnormal increase of body weight and metabolic syndrome in women of the far North in pregnancy. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2011; Vol. 2: 77–81. (in Russian)
- Kawwass J.F., Summer R., Kallen C.B. Direct effects of leptin and adiponectin on peripheral reproductive tissues: a critical review. Mol Hum Reprod. 2015; Vol. 8: 617–632.
- Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2007; Vol. 14 (6): 482–7.

14. Siega-Riz A.M., Viswanathan M., Moos M.K., Deierlein A., et al. A systematic review of outcomes of maternal weight gain according to the Institute of Medicine recommendations: birthweight, fetal growth and postpartum weight retention. *Am J Obstet Gynecol.* 2009. Vol. 201 (4): 339, e1–14.
15. Davies G.A., Maxwell C., McLeod L., et al. Obesity in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2010; Vol. 32 (2): 165–73.
16. The Norms of physiological requirements in energy and nutrients for different population groups of the Russian Federation. MR 2.3.1.2432-08. Moscow, 2008: 42 p. (in Russian)
17. Tutelyan V.A., Baturin A.K. Monitoring of the Russian population nutrition. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta [Bulletin of Russian State Medical University].* 2004; Vol. 7: 32–9. (in Russian)
18. Blochina L.V., Kondakova N.M., Sherbakova M.U. The nature of the actual food of patients with obesity. *Voprosy dietologii [Questions of Nutrition].* 2011; Vol. 1 (1): 16–9. (in Russian)
19. Larionova Z.G., Elezova L.I., Shmakov N.A., Kon I.Ya. Approaches to development of diet therapy in arterial hypertension in adolescents. *Voprosy detskoj dietologii [Problems of Pediatric Nutrition].* 2013; Vol. 1 (5): 58–63 (in Russian)
20. Kon I.Ya., Gmoshinskaya M.V., Abramova T.V. Nutrition of pregnant women, breastfed mothers and infants. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2015: 216 p. (in Russian)
21. Hajj N.E., Schneider E., Lehnen H., Haaf T. Epigenetics and life-long consequences of an adverse nutritional and diabetic intrauterine environment. *Reproduction.* 2014; Vol. 148: R111–20.
22. Tarrade A., Panchenko P., Junien C., Gabory A. Placental contribution to nutritional programming of health and diseases: epigenetics and sexual dimorphism. *J Exp Biol.* 2015; Vol. 218: 50–8.
23. Gillman M.W. Developmental origins of health and disease. *N Engl J Med.* 2005; Vol. 353: 1848–50.
24. Murashko L.E., Shilina N.M., Kon I.Ya., Ivanova O.L. Modern understanding of the physiological role of polyunsaturated fatty acids and the main ways of their metabolism. In: G.T. Sukchih, L.E. Murashko (eds). *Preeklampsiya.* Moscow: GEOTAR-Media, 2010: 111–44. (in Russian)

**Для корреспонденции**

Горбачев Дмитрий Олегович – кандидат медицинских наук,  
доцент кафедры общей гигиены  
ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский  
университет» Минздрава России  
Адрес: 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89  
Телефон: (846) 332-70-89  
E-mail: Dmitriy-426@rambler.ru

Д.О. Горбачев<sup>1</sup>, Н.А. Бекетова<sup>2</sup>, В.М. Коденцова<sup>2</sup>, О.В. Кошелева<sup>2</sup>, А.А. Сокольников<sup>2</sup>,  
О.В. Сазонова<sup>1</sup>, Ф.Н. Гильмиярова<sup>1</sup>, О.А. Гусякова<sup>1</sup>

## Оценка витаминного статуса работников Самарской ТЭЦ по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови

Assessment of vitamin status of the workers of Samara thermal power plant according to data on vitamin intake and their levels in blood

D.O. Gorbachev<sup>1</sup>, N.A. Beketova<sup>2</sup>,  
V.M. Kodentsova<sup>2</sup>, O.V. Kosheleva<sup>2</sup>,  
A.A. Sokolnikov<sup>2</sup>, O.V. Sazonova<sup>1</sup>,  
F.N. Gilmiyarova<sup>1</sup>, O.A. Gusyakova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

<sup>2</sup> ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

<sup>1</sup> Samara State Medical University, Samara

<sup>2</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

*В зимний период (февраль 2015 г.) исследована обеспеченность 58 сотрудников, обслуживающих ТЭЦ (47 мужчин и 11 женщин в возрасте от 21 года до 64 лет, индекс массы тела –  $27,0 \pm 5,8$  кг/м<sup>2</sup>), витаминами А, Е, D, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислотой и каротиноидами по содержанию в плазме крови и витамином С по экскреции с мочой. Все обследованные были хорошо обеспечены витаминами А, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой (сниженный уровень выявлен у 0–9%). Недостаточная обеспеченность витамином Е была выявлена у 19% (причем только у мужчин), витамином С – у 44% лиц, витамином D – у 61%, каротиноидами – у 93%. Лишь 5% обследованных были обеспечены всеми 6 витаминами. Сочетанный недостаток двух витаминов имели 38% лиц, трех – 22%, четырех – 16%. Сниженный уровень в плазме крови одновременно двух антиоксидантов был отмечен у 36% обследуемых, трех – у 12%. Выявлена достоверная положительная корреляция ( $p < 0,05$ ) между уровнем в плазме крови общего холестерина и ретинола, а также β-каротина; уровнями токоферолов и общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов низкой плотности; концентрацией витамина D и липопротеинов высокой плотности; уровнем токоферолов и ретинола, а также β-каротина. Параллельно расчетным способом по частоте потребления пищевых продуктов за предыдущий месяц было оценено поступление витаминов С, А, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и ниацина с рационом. Сниженное относительно рекомендуемой нормы суточное потребление витаминов А и С было выявлено примерно у половины обследованных, ниацина, витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> – у 70–80%. Сопоставление данных по обеспеченности витаминами С и А, полученных расчетным методом по поступлению витаминов с рационом*

и биохимическими методами, дало совпадающие результаты в 55 и 60% случаев. Недостаток при оценке обеспеченности по содержанию витаминов в рационе обнаруживался чаще.

**Ключевые слова:** витамины, концентрация в плазме крови, дефицит витаминов, фактическое питание, вероятностный риск недостаточного потребления витаминов, лица трудоспособного возраста

*Sufficiency of 58 employees of a thermal power plant (47 men and 11 women aged 21 to 64 years, body mass index –  $27.0 \pm 5.8 \text{ kg/m}^2$ ), with vitamins A, E, D, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, folic acid and carotenoids (content in the blood plasma) and vitamin C (urinary excretion) was conducted in winter (February 2015). All surveyed workers were sufficiently supplied with vitamins A, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> and folic acid (a reduced level was detected in 0–9%). Insufficient supplying with vitamin E had 19% of the workers (and only men), vitamin C – 44%, vitamin D – 61%, carotenoids – 93%. Only 5% persons were sufficiently provided with all 6 vitamins. A combined deficiency of two vitamins had 38% of them, three – 22%, four – 16%. Simultaneously reduced plasma level of two antioxidants was observed in 36% of subjects, three – in 12%. Significant positive correlation ( $p < 0.05$ ) was detected between plasma levels: total cholesterol and retinol and  $\beta$ -carotene; tocopherol and total cholesterol, triglycerides, low density lipoprotein cholesterol; between the concentration of vitamin D, and high density lipoproteins; levels of retinol and tocopherol and  $\beta$ -carotene. In parallel intake of vitamins C, A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> and niacin has been assessed by calculation of the frequency of food consumption during the previous month. Reduced relatively recommended daily intake of vitamins A, C has been found in approximately half of the surveyed, niacin, vitamin B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub> – in 70–80%. Comparison of the data on the availability of vitamins C and A, obtained by calculation of vitamin intake and biochemical methods gave identical results in 55 and 60% of cases, correspondingly. The lack of vitamins has been detected more frequently by assessing dietary intake.*

**Keywords:** vitamins, blood plasma concentration, vitamin deficiency, dietary intake, the probabilistic risk of inadequate intake of vitamins, people of working age

По данным литературы, структура потребления пищевых продуктов не всегда соответствует потребностям в пищевых веществах и энергии во всех группах населения. Содержание жира по калорийности превышает рекомендуемое в рационе питания взрослого населения, широкое распространение имеет дефицит ряда витаминов, микроэлементов, пищевых волокон, дисбаланс в потреблении углеводов и других нутриентов. Особенно актуальным является обеспечение трудоспособного населения эссенциальными микронутриентами – витаминами [1].

Численность населения трудоспособного возраста в Российской Федерации составляет около 80 млн человек. Во вредных условиях, не отвечающих санитарно-гигиеническим нормам, работают более 5 млн человек, в том числе более 2,5 млн женщин. Из них в условиях повышенных уровней шума трудятся около 2 млн человек, повышенной запыленности и загазованности – 2,4 млн, тяжелым физическим трудом заняты 0,7 млн человек [2].

Одним из ведущих факторов, оказывающих отрицательное влияние на здоровье работающих, является

дефицит витаминов, играющих важную роль в биотрансформации вредных факторов производства [3]. Прежде всего многие витамины выполняют функции коферментов в ферментативных процессах метаболизма ксенобиотиков [4]. Дефицит поступления в организм витаминов приводит к снижению резистентности организма к воздействию неблагоприятных факторов производственной среды за счет нарушения функционирования систем антиоксидантной защиты и развития симптомов недостаточной адаптации [5].

Целью исследования было оценить обеспеченность работников промышленного предприятия энергетической отрасли витаминами А, Е, С, D, В<sub>2</sub>, В<sub>12</sub>, фолиевой кислотой и каротиноидами по их содержанию в плазме крови и потреблению с рационом.

## Материал и методы

Проведена оценка витаминного статуса 58 сотрудников предприятия ООО «Альфастрой», обслужива-

ющих ТЭЦ Куйбышевского района Самары. В зимний период (февраль 2015 г.) на базе консультативно-диагностического центра «Здоровое питание» ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России были обследованы 47 мужчин и 11 женщин в возрасте от 21 года до 64 лет [индекс массы тела (ИМТ) – 27,0±5,8 кг/м<sup>2</sup>]; возраст и ИМТ мужчин и женщин достоверно не различались. Предварительно от всех участников исследования было получено письменное информированное согласие. Все обследованные не страдали заболеваниями желудочно-кишечного тракта, не имели специальных ограничений в рационе, в течение 3 нед до начала исследования не принимали регулярно биологически активные добавки к пище, содержащие витамины и каротиноиды.

Работники предприятия имеют постоянный контакт с такими вредными производственными факторами, как химический фактор (оксид марганца, оксид хрома, соединения никеля, меди, цинка, ванадия и других металлов, а также оксиды азота, оксид углерода, озон, фторид водорода) при проведении газосварки, очистки и ремонта производственного оборудования. Кроме того, ряд сотрудников работают в условиях неблагоприятного микроклимата, имеют постоянный контакт с источниками электромагнитного излучения. У большинства обследованных имеется напряженность трудового процесса. Обследованные не получали лечебно-профилактическое питание.

Обеспеченность витаминами оценивали по их уровню в плазме крови, взятой натощак из локтевой вены и по экскреции с мочой. Концентрацию в плазме крови витаминов А (ретинола) и Е (сумма α- и γ-токоферолов), каротиноидов определяли с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [6], витамина В<sub>12</sub>, фолиевой кислоты, 25-гидроксивитамина D (25-ОН D) – иммуноферментным методом с использованием тест-систем “ELECSYS В<sub>12</sub>”, “ELECSYS Folate”, “ELECSYS Vitamin D Total” (“F. Hoffmann-La Roche Ltd”, Швейцария), витамина В<sub>6</sub> – микробиологически с использованием наборов “ID-Vit® Vitamin В<sub>6</sub>” (“Immundiagnostik AG”, Германия). Содержание витамина С (аскорбиновой кислоты) в моче полуколичественным методом определяли с помощью индикаторных тест-полосок “URISCAN” (“YD Diagnostics”, Корея).

Показатели липидного обмена [общий холестерин (ОХС), холестерин липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицериды (ТГ)]

определяли в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора “Cobas INTEGRA 400” (“F. Hoffmann-La Roche Ltd”, Швейцария). Показатели липидного обмена представлены в табл. 1; данные мужчин и женщин достоверно не различались.

Параллельно было изучено фактическое питание за предшествующий месяц частотным методом с количественной оценкой потребленных пищевых продуктов в компьютерной программе «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2.4 ГУ НИИ питания РАМН 2003–2006). Оценивали профиль потребления пищевых веществ, частоту потребления основных продуктов и блюд, объем потребления продуктов и рассчитывали общую калорийность рациона, его химический состав, риски недостатка и избытка потребления основных витаминов с учетом Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [7, 8].

Результаты обрабатывали с помощью программ IBM SPSS Statistics для Windows (версия 20.0). Для характеристики вариационного ряда рассчитывали среднее арифметическое (*M*), медиану (*Me*), процентиля, стандартную ошибку среднего (*m*). Рассчитывали коэффициент корреляции Спирмена (*ρ*). Для выявления статистической значимости различий непрерывных величин использовали непараметрический *U*-критерий Манна-Уитни для независимых переменных. Различия между анализируемыми показателями считали достоверными при уровне значимости *p*<0,05. Достоверность различий между процентными долями двух выборок оценивали по критерию Фишера.

## Результаты и обсуждение

### Потребление пищевых продуктов

Расчетные данные, полученные анкетно-опросным методом (табл. 2), свидетельствуют о широкой распространенности среди работающих недостаточного потребления картофеля, молока и молочных продуктов, творога, рыбы и рыбных продуктов, яиц. Более чем у половины обследованных потребление овощей не превышало 50%, фруктов – 28%, мясных продуктов – 58%, растительных масел – 42% от рекомендуемого уровня. Потребление хлебулочных и макаронных изделий, масла сливочного соответствовало адекватному: среднее значение и медиана потребления составили 90% от рациональной нормы.

Таблица 1. Показатели липидного обмена у работников предприятия

Показатель	Границы нормы	Концентрация в плазме крови			Доля лиц (%) с уровнем выше (ниже) нормы
		<i>M±m</i>	<i>Me</i>	min-max	
ОХС, ммоль/л	≤5,2	5,24±0,14	5,27	3,28–7,92	53,4
ТГ, ммоль/л	≤1,7	1,47±0,24	1,47	0,36–10,2	24,1
ЛПВП, ммоль/л	≥0,9	1,40±0,06	1,34	0,67–3,08	(5,2)
ЛПНП, ммоль/л	≤3,8	3,16±0,13	3,20	1,55–4,98	27,6

Таблица 2. Расчетное потребление работающими лицами основных групп продуктов

Группа пищевых продуктов	Потребление, г/сут				
	рекомендуемое [9]	M±m	расчетное		
			25-й	50-й	75-й
Хлебобулочные и макаронные, крупы, бобовые	260–288	307±26	163	245	389
Картофель	260–274	68±9	20	46	90
Овощи и бахчевые	329–384	263±27	116	198	336
Фрукты и ягоды	247–274	135±19	35	77	188
Мясо и мясопродукты	192–205	182±25	79	118	200
Молоко и молочные продукты	877–931	153±19	58	135	214
Масло сливочное	11	14±3	3	11	15
Творог	50	10±2	1	5	8
Сметана	11	6±1	1	2	6
Сыр	16	18±3	3	11	21
Яйца	36	11±2	3	5	10
Рыба и рыбопродукты	49–60	21±3	9	14	23
Масло растительное	27–33	24±6	7	14	28

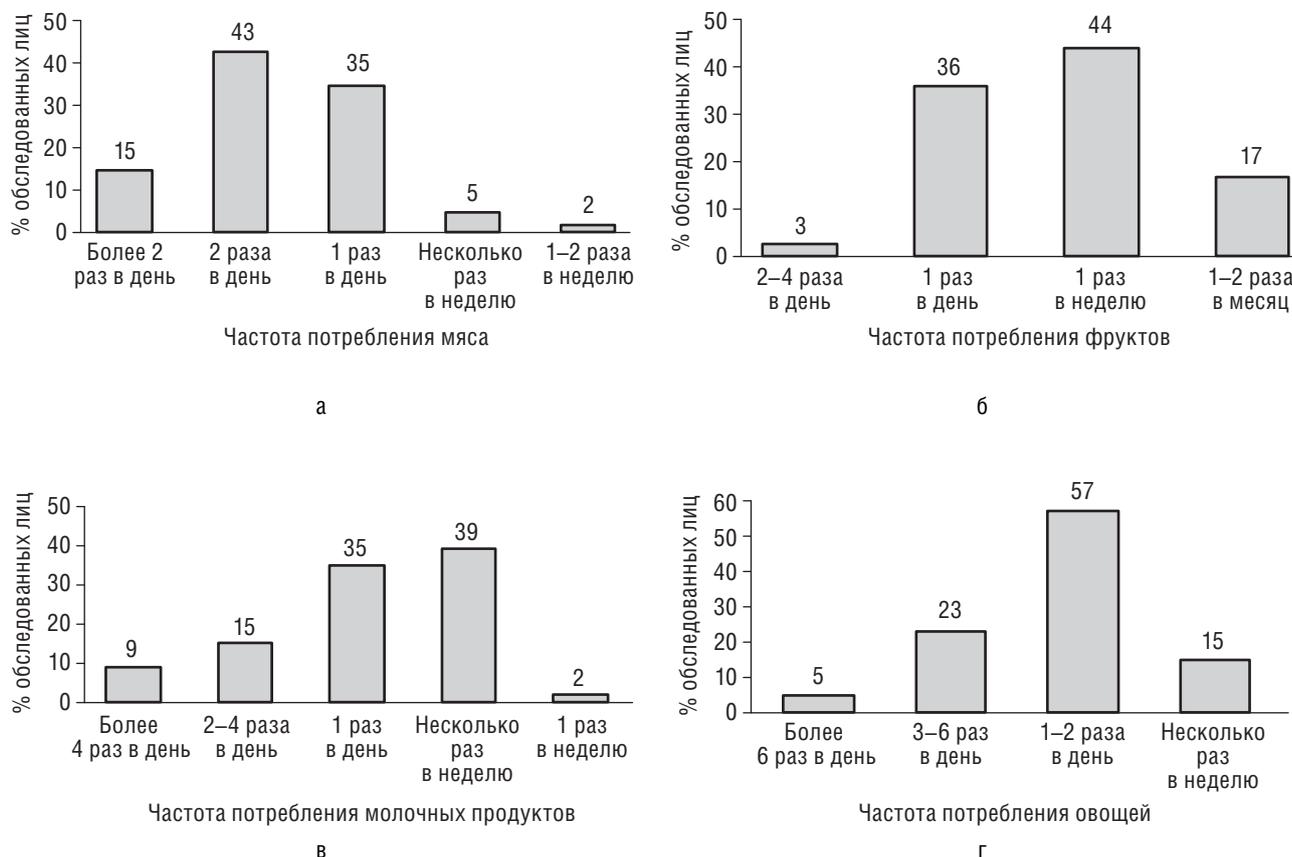


Рис. 1. Частота потребления обследованными лицами различных групп пищевых продуктов

Более чем у половины работников частота потребления мяса и мясных продуктов (рис. 1а) составляла 2 раза в день и более, что отвечает оптимальному подбору суточного рациона, согласно правилам здорового питания [10]. Лишь у 3% обследованных уровень потреб-

ления фруктов (рис. 1б) (2–4 раза в день и более) соответствовал оптимальному. Частота потребления молочных продуктов (менее 2–4 раз в день) (рис. 1в) и овощей (менее 3–6 раз в день) (рис. 1г) была снижена у более чем 50% работников относительно рациональных норм.

Таблица 3. Расчетное потребление работающими лицами пищевых веществ и энергии

Показатель	Потребление, г/сут				
	рекомендуемое [7]	$M \pm m$	расчетное		
			процентиль		
			25-й	50-й	75-й
Белок	61–72	80±5	53	66	102
Белок, г/кг массы тела	0,75–1,0, но не более 1,6	1,018±0,07	0,6	0,9	1,2
Жир	67–81	102±4	75	97	129
Углеводы	289–358	297±19	174	267	367
Пищевые волокна	20	5,0±0,3	3,2	4,6	6,2
Энергетическая ценность, ккал/сут	2000–2450	2478±117	1799	2262	3296

Таблица 4. Расчетное потребление витаминов

Витамин	Суточное потребление			Доля лиц (%) с уровнем потребления ниже величины		
	$M \pm m$ (min–max)	процентиль			физиологической потребности [7]	среднего 50% вероятностного риска недостаточности [7]
		25-й	50-й	75-й		
В <sub>1</sub> , мг	1,13±0,08 (0,3–2,7)	0,7	1,1	1,3	79,3	50,0
В <sub>2</sub> , мг	1,4±0,1 (0,3–3,5)	0,9	1,1	1,6	79,3	36,2
Ниацин, мг	18±1,4 (6,5–64)	10	13	23	65,5	–
С, мг	84±7 (7–233)	43	67	117	56,9	8,6
А, мкг	912±82 (163–3012)	397	849	1186	53,4	39,7

### Потребление пищевых веществ и энергии

Как видно из табл. 3, энергопотребление в целом по группе находилось на адекватном уровне. При этом медиана энергетической ценности рациона у мужчин составила 2280 ккал/сут, у женщин – 2044 ккал/сут, что соответствовало норме физиологической потребности в энергии у мужчин и у женщин этого возраста (соответственно 2450 и 2000 ккал/сут [7]).

Потребление белка было близко к рекомендуемому: медиана абсолютного и относительного (в расчете на 1 кг массы тела) его содержания в рационе находилась в границах нормы (см. табл. 3); вероятностный риск белковой недостаточности соответствовал низкому уровню [7].

В целом питание работников характеризовалось отклонениями от рациональных норм, типичными для большинства взрослого населения нашей страны [11–14]. У абсолютного большинства исследуемых выявлялось избыточное потребление жира при недостатке в рационе углеводов и пищевых волокон.

### Потребление витаминов

Расчетные данные показали, что в рационе работников отмечался выраженный недостаток витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> (табл. 4); сниженный относительно рекомендуемого уровень поступления с рационом этих микронутриентов выявлен у большинства обследованных – у 79%.

У каждого 2-го работника среднесуточное потребление витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> не достигло показателя нормы более чем на треть, что соответствовало среднему (50%) уровню вероятностного риска недостаточности витаминов; у четверти обследованных потребление тиамина и рибофлавина соответствовало высокому (98%) уровню риска их недостатка.

Сниженное поступление ниацина с рационом (<20 мг/сут [7]) выявлено у 66% лиц, при этом у половины обследованных потребление ниацина было меньше рекомендуемой величины примерно на 35%, а у 1/4 – на 50% (см. табл. 4). В то же время у каждого 4-го работника расчетное содержание ниацина в рационе превышало норму.

Как видно из данных табл. 4, содержание витамина С в рационе примерно соответствовало величине его рекомендуемого суточного потребления (90 мг/сут [7]), однако медиана находилась ниже нормы на 26%. У 78% работников отмечалось сниженное потребление витамина С, а у 1/4 поступление витамина С не превышало половины рекомендуемой величины. В то же время сопоставление полученных данных с критериями риска недостаточного потребления пищевых веществ свидетельствует о низком вероятностном риске недостаточности витамина С у большинства работников: величина 25-го перцентиля превышала принятый критерий (40 мг/сут [7]). Относительное

количество лиц, у которых имелся средний вероятностный риск недостаточности витамина С (потребление менее 25 мг/сут [7]), было незначительным и составило около 9%.

При расчете поступления витамина А учитывали его потребление как в форме ретинола, так и за счет каротиноидов, принимая при пересчете, что 6 мкг β-каротина соответствуют 1 ретиноловому эквиваленту. Среднее поступление с рационом витамина А (912±82 мкг/сут) и медиана потребления (849 мкг/сут) находились вблизи значения, соответствующего рекомендуемому уровню (900 мкг/сут [7]); сниженное содержание этого витамина было отмечено примерно у половины обследуемых (см. табл. 4). Сравнение медианы с критериями для расчета вероятности риска недостаточного потребления витамина А (900 мкг для мужчин и 700 мкг для женщин [7]) показывает, что риск дефицита этого витамина был низкий. При этом относительное количество лиц, у которых имелся средний вероятностный риск недостаточности витамина А, составило примерно 40%, высокий – 16%.

## Обеспеченность витаминами по уровню в крови и моче

### Витамин А

Как следует из данных табл. 5, все работники были адекватно обеспечены витамином А: содержание ретинола в плазме крови находилось в пределах нормы, а недостаток не выявлен ни у одного из обследуемых, что, в целом, согласуется с данными по поступлению этого витамина с рационом, свидетельствующими о низком вероятностном риске недостатка этого витамина.

Достоверные различия между обеспеченностью витамином А мужчин и женщин (см. табл. 5) отсутствовали ( $p>0,05$ ), хотя в отечественных эпидемиологических исследованиях отмечалось, что сниженный уровень ретинола в крови женщин обычно встречается несколько чаще, чем у мужчин [11, 16–18]. В единичном исследовании у спортсменов высокой квалификации отмечали отсутствие достоверных гендерных отличий по этому показателю, что объяснялось регулярным использованием в питании витаминных комплексов, содержащих витамин А в количестве, превышающем его рекомендуемое суточное потребление в 2–3 раза [19].

Изучение взаимосвязи показателей обеспеченности витамином А и липидного обмена показало наличие положительной корреляции ( $r=0,279$ ,  $p=0,034$ ) между уровнем в плазме крови ретинола и ОХС. При этом концентрация ретинола, нормализованная как по содержанию ОХС, так и по сумме ХС и ТГ, у женщин и мужчин достоверно не различалась (табл. 6). В отличие от практически здоровых лиц у пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), при недостоверном различии между группами мужчин и женщин абсолютной концентрации витамина А в крови, величина нормализованного по липидам содержания ретинола в сыворотке крови у мужчин была в 1,5 раза выше этого показателя у женщин ( $p=0,022$ ) [20].

При адекватной обеспеченности работающих витамином А концентрация β-каротина (провитамина А) в плазме крови 75% обследованных лиц была снижена относительно нормы в 2,3 раза, у половины обследованных – в 4 раза, а у четверти – в 10 раз. Таким образом, дефицит β-каротина выявлялся у подавляющего большинства (у 93%) работников, что может отра-

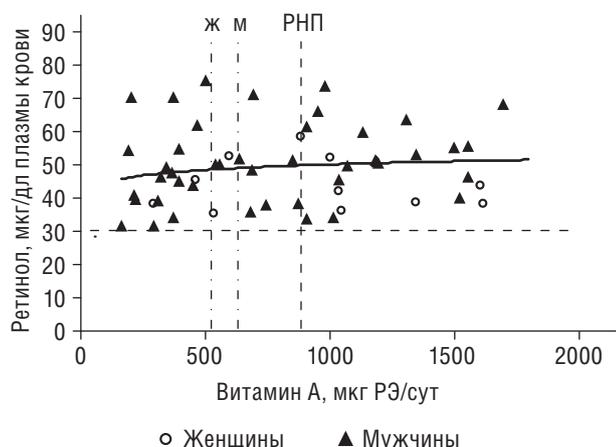
Таблица 5. Содержание витаминов в плазме крови и моче работников ТЭЦ (г. Самара)

Витамин (границы нормы [11, 15])	Концентрация в плазме крови					Доля лиц (%) со сниженной обеспеченностью витамином
	<i>M±m</i>	процентиль			min-max	
		25-й	50-й	75-й		
Ретинол, мкг/дл (30–80)	49,3±1,5	38,9	49,4	55,4	31,4–75,2	0
Токоферолы, мг/дл (0,8–1,5)	1,09±0,04	0,85	1,09	1,23	0,57–2,17	19,0
Токоферолы/ОХС (≥2,22 мкг/мг) (≥2,25 ммоль/моль)	5,47±0,15	4,88	5,41	6,1	3,21–8,12	0
	4,89±0,99	4,35	4,83	5,47	2,87–7,26	0
Токоферолы/ТГ, мкг/мг (≥8,0)	12,0±0,7	7,8	10,9	15,6	2,7–23,1	24,1
Токоферолы/ОХС+ТГ (≥0,8 мкг/мг) (≥1,11 ммоль/моль)	3,59±0,12	2,93	3,65	4,10	1,90–6,90	0
	3,92±0,11	3,26	4,07	4,50	2,37–6,22	0
β-Каротин, мкг/дл (20–40)	6,8±0,9	2,6	5,1	8,8	0,8–33,8	93,1
25-ОНД, нг/мл (30–100)	29,9±1,3	23,1	27,2	36,4	14,8–55,5	61,4
Витамин В <sub>6</sub> , мкг/л (5–18)	25,1±1,7	19,9	23,2	34,0	8,2–62,0	0
Фолиевая кислота, нг/мл (4,6–18,7)	7,0±0,3	5,5	6,6	8,0	3,2–16,0	8,8
Витамин В <sub>12</sub> , пг/мл (191–663)	374±15	298	370	436,1	184–787	1,8
Экскреция аскорбиновой кислоты, ммоль/л (>0,6)	0,5±0,1	0,0	0,6	0,6	0,0–2,8	43,6

**Таблица 6.** Показатели обеспеченности витаминами и β-каротином женщин и мужчин

Витамин (границы нормы [11])	Группы	Концентрация в плазме крови		Доля лиц (%) со сниженной обеспеченностью витамином
		<i>M±m</i>	<i>Me</i>	
Ретинол, мкг/дл (30–80)	Мужчины	49,8±1,6	49,9	0
	Женщины	47,1±3,8	41,9	0
Ретинол/ХС, моль/моль	Мужчины	0,34±0,01	0,35	–
	Женщины	0,31±0,02	0,31	–
Ретинол/ХС+ТГ, моль/моль	Мужчины	0,28±0,01	0,29	–
	Женщины	0,25±0,02	0,26	–
β-Каротин, мкг/дл (20–40)	Мужчины	6,4±1,0*	3,9	93,6
	Женщины	8,4±6,3	7,6	90,9
Токоферолы, мг/дл (0,8–1,5) (<0,5 [23]) (0,8–1,5)	Мужчины	1,07±0,05	1,06	23,4 0
	Женщины	1,18±0,06	1,22	0
25(ОН)D, нг/мл (30–100)	Мужчины	28,9±1,4	27,0	65,2
	Женщины	33,8±3,8	32,2	45,5
Витамин B <sub>6</sub> , мкг/л (5–18)	Мужчины	24,9±2,0	23,2	0
	Женщины	26,1±2,0	23,5	0
Фолаты, мкг/л (3–24)	Мужчины	6,6±0,3	6,3	10,9
	Женщины	8,6±1,2	7,7	0
Витамин B <sub>12</sub> , нг/л (менее 150)	Мужчины	366±18*	359	2,2
	Женщины	415±26	434	0
Экскреция аскорбиновой кислоты, ммоль/л (>0,6)	Мужчины	0,5±0,1	0,6	47,8
	Женщины	0,8±0,3	0,6	22,2

Примечание. \* – статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) между показателями женщин и мужчин.



**Рис. 2.** Взаимосвязь между потреблением витамина А и концентрацией ретинола в плазме крови работающих лиц

Пунктирными вертикальными линиями отмечено: ж – величина среднего 50% вероятностного риска недостаточности для женщин, м – для мужчин, РНП – рекомендуемая норма потребления; горизонтальной линией показана нижняя граница концентрации витамина при нормальной обеспеченности им организма.

жать как недостаток этого микронутриента в питании за счет сниженного потребления овощей и фруктов (см. табл. 1), так и превращение в ретинол вследствие недостатка ретинола в рационе. Аналогично ретинолу, между концентрацией β-каротина и уровнем ОХС

в плазме крови отмечалась положительная корреляция ( $p = 0,348$ ,  $p = 0,008$ ). У мужчин концентрация β-каротина в плазме крови была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ) на 24% (см. табл. 6), чем у женщин, что согласуется с предыдущими исследованиями [11, 16–18].

Статистический анализ не выявил достоверной корреляции между концентрацией ретинола в плазме крови и уровнем потребления витамина А. Поэтому для оценки тождественности результатов исследования витаминного статуса были построены зависимости по индивидуальным показателям каждого человека между содержанием витамина в рационе и его уровнем в плазме крови. На рис. 2 вертикальными линиями были нанесены величины среднего 50% вероятностного риска недостаточности для женщин и мужчин, горизонтальной линией – концентрация витамина, соответствующая нижней границе нормальной обеспеченности организма. В результате такого представления полученных данных образовались квадранты. В нижний левый квадрант попали показатели лиц, недостаточно обеспеченных конкретным витамином, т.е. одновременно имеющих недостаточное потребление и сниженный уровень витамина в крови. В верхний правый квадрант попали показатели лиц, обеспеченных витамином по обоим параметрам, в остальных квадрантах – несовпадающие результаты. Таким образом, рисунок является иллюстрацией четырехпольной таблицы, позволяющей оценить степень совпадения результатов оценки витаминного статуса двумя способами.

При сравнении уровня потребления с величинами возрастно-половой потребности в витамине А, соответствующими низкому вероятностному риску развития его недостатка (900 мкг/сут для мужчин и 700 мкг/сут для женщин [7]), доля совпавших данных, полученных двумя методами, составила 47%, а среднему уровню риска (625 мкг/сут для мужчин и 500 мкг/сут для женщин [7]) – 60%. Аналогичные результаты были получены при обследовании 34 пациентов 35–86 лет с ожирением и ССЗ [21].

Относительно невысокая степень совпадения двух методов оценки обеспеченности витамином, по-видимому, является следствием того, что метод оценки поступления витамина А по анализу частоты потребления пищевых продуктов может давать существенно заниженные величины потребления этого витамина.

### Витамин Е

Обеспеченность работающих лиц витамином Е была удовлетворительной: медиана концентрации токоферолов в плазме крови находилась в границах нормы (см. табл. 5). При отсутствии достоверных гендерных отличий уровня витамина в крови (см. табл. 6) сниженная концентрация токоферолов (<0,8 мг/дл) была выявлена только в группе мужчин (примерно у четверти обследованных), что согласуется с данными исследований отечественных и зарубежных авторов, отмечающих большую частоту недостатка этого витамина-антиоксиданта именно у мужчин [18, 19, 22]. Сниженная обеспеченность витамином Е отражает выявленное недостаточное потребление растительных масел – основных источников токоферолов в рационе россиян (см. табл. 2). В исследовании, проведенном в октябре 2007 г. у 174 практически здоровых работников Псковской ГРЭС, сниженный уровень токоферолов выявляли реже – у 10% обследованных [17], что, по-видимому, связано с более частым потреблением растительных масел в составе овощных салатов, более доступных в осенний период по сравнению с зимним периодом. Уровень токоферолов <0,5 мг/дл, при котором наблюдается индуцированный перекисью водорода гемолиз эритроцитов – один из биохимических критериев дефицита витамина Е [23], – не отмечен ни у одного из обследуемых.

Концентрация токоферолов в плазме крови положительно коррелировала с уровнем ОХС ( $\rho=0,665$ ,  $p<0,001$ ), ТГ ( $\rho=0,510$ ,  $p<0,001$ ), суммой ОХС и ТГ ( $\rho=0,726$ ,  $p<0,001$ ), ХС ЛПНП ( $\rho=0,440$ ,  $p=0,001$ ), что объясняется функциональной связью этих показателей, поскольку липиды участвуют в адсорбции и транспорте токоферолов. Содержание токоферолов, соотнесенное с уровнем липидов, также свидетельствует о нормальной обеспеченности здоровых лиц по большинству принятых критериев (см. табл. 5). Однако уровень токоферолов, скорректированный по содержанию ТГ, был снижен у 20% обследованных лиц. У большинства лиц (69%) оценка обеспеченности витамином по этому показателю и по абсолютной концентрации токоферолов была тож-

дественна. Несмотря на несомненную значимость показателей обеспеченности витамином Е по уровню токоферолов, соотнесенному с содержанием липидов, в ряде эпидемиологических исследований было показано, что при низком потреблении жира, а также при белковой недостаточности, сопровождающейся повышением уровня ТГ в тканях и плазме крови из-за снижения синтеза липолитических ферментов, возможно завышение частоты выявления Е-витаминной недостаточности [22, 24]. В связи с этим необходимы поиск и использование дополнительных маркеров, одним из них может быть экскретируемый с мочой метаболит витамина Е –  $\alpha$ -карбокситил-гидроксихроман [25].

Выраженная положительная корреляция выявлена между содержанием в плазме крови токоферолов, с одной стороны, и ретинола ( $\rho=0,446$ ,  $p=0,001$ ) и  $\beta$ -каротина ( $\rho=0,416$ ,  $p=0,002$ ) – с другой, что, по-видимому, связано с участием ХС в усвоении этих жирорастворимых витаминов. Прямая связь показателей ИМТ обследованных и их обеспеченности витамином Е ( $\rho=0,335$ ,  $p=0,012$ ) отражала характерное повышение уровня липидов в крови по мере увеличения ИМТ, что подтверждалось положительной корреляцией между ИМТ, с одной стороны, и ХС и ТГ – с другой; коэффициенты Спирмена составили соответственно 0,316 ( $p=0,016$ ) и 0,588 ( $p<0,001$ ).

### Витамин D

Недостаток витамина D был отмечен примерно у 60% лиц (см. табл. 5). С одной стороны, это может быть следствием недостаточного потребления большинством (75%) обследованных таких традиционных источников витамина D, как рыба, рыбопродукты и яйца (см. табл. 2). Поскольку обследование проведено в зимний период с минимальной длительностью светового дня, сниженная концентрация 25-ОН D в плазме крови отчасти может отражать сезонные колебания этого витамина. Обеспеченность этим витамином мужчин и женщин достоверно не отличалась (см. табл. 6). Между концентрацией в плазме крови 25-ОН D и содержанием антиатерогенного ХС ЛПВП существовала выраженная положительная корреляция ( $\rho=0,457$ ,  $p<0,001$ ).

### Витамин С

В полном соответствии с тем, что более чем у половины обследованных потребление витамина С не достигает рекомендуемых норм (см. табл. 4), сниженная экскреция аскорбиновой кислоты обнаруживалась почти у половины мужчин (см. табл. 6) и несколько реже у женщин. Неадекватная обеспеченность является следствием недостаточного потребления свежих фруктов, овощей и даже картофеля (см. табл. 2). Между экскрецией аскорбиновой кислоты и содержанием токоферолов в плазме крови существовала положительная связь ( $\rho=0,350$ ,  $p=0,010$ ).

Поскольку данные по выведению аскорбиновой кислоты с мочой носили полуколичественный характер, были сопоставлены индивидуальные показатели потребления

и экскреции. При выборе в качестве критерия обеспеченности витамином С уровня потребления, соответствующего низкому вероятностному риску развития его недостатка (40 мг/сут [7]), доля совпадающих результатов двух способов оценки С-витаминного статуса составила 64%, а среднему уровню (25 мг/сут [7]) – 55%. Сопоставление данных фактического питания и концентрации аскорбиновой кислоты в плазме крови дает более высокую степень совпадения результатов [18, 21].

### Витамины группы В

Как видно из данных табл. 5, большинство (более 90%) обследуемых были хорошо обеспечены витаминами В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub> и фолиевой кислотой, что отражало адекватное поступление этих микронутриентов с рационом на фоне недостаточного потребления витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> (см. табл. 4). На первый взгляд, данные о сниженном уровне в сыворотке крови пиридоксальфосфата у 75% из 174 работников Псковской ГРЭС (осень 2007 г.) [26] противоречат результату данного обследования. На самом деле в настоящем исследовании было проведено микробиологическое определение в плазме крови суммарного содержания всех витаминов В<sub>6</sub>. Между тем при наблюдаемом недостатке витамина В<sub>2</sub> может развиваться функциональная недостаточность витамина В<sub>6</sub>, проявляющаяся в уменьшении витамин В<sub>2</sub>-зависимого образования коферментной формы витамина В<sub>6</sub> – пиридоксальфосфата. Гендерные отличия по содержанию в плазме крови витамина В<sub>6</sub> и фолиевой кислоты отсутствовали (см. табл. 6). Концентрация витамина В<sub>12</sub> в крови мужчин хотя и была ниже на 12% ( $p < 0,05$ ), чем у женщин, находилась в пределах нормальных величин у 98% лиц.

### Заключение

Всеми 6 изученными витаминами были обеспечены лишь 5% обследованных. Сниженное содержание в плазме крови витамина D отмечено у 61% работников,

а β-каротин – у 93%. Сочетанный недостаток двух витаминов имели 38% работников, трех – 22%, четырех – 16%. Частота выявления сниженного уровня в плазме крови одновременно двух антиоксидантов составила 36%, трех – 12%, что в целом согласуется с данными обследования витаминного статуса работников Псковской ГРЭС 22–59 лет [17, 26].

Расчетным способом по частоте потребления пищевых продуктов за предыдущий месяц было оценено поступление витаминов А, С, В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub> и ниацина с рационом. Наиболее выраженным был недостаток в рационе витаминов В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub>, у трети обследованных величина вероятностного риска соответствовала среднему уровню. Средний вероятностный риск недостаточного потребления витамина А имелся у 40% обследованных, витамина С – у 9%. Сопоставление данных по обеспеченности витаминами С и А, полученных расчетным методом по поступлению витаминов с рационом и биохимическими методами по концентрации витаминов в плазме крови, дало совпадающие результаты в 55 и 60% случаев.

Дефицит витамина Е ассоциируется с повышенной частотой инфекционных заболеваний, анемией [27]. В эпидемиологических исследованиях установлена ассоциация между недостаточной обеспеченностью организма витамином D и риском развития эндотелиальной дисфункции, воспаления и окислительного стресса, являющихся патологическим звеном ожирения, гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности [28–30]. Известно, что при недостатке витаминов С, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, К возникают функциональная недостаточность витамина D, дефицит витамина В<sub>2</sub> нарушается обмен витаминов В<sub>6</sub> и ниацина [28–30]. Высокая распространенность у обследованных работников недостаточности ряда витаминов, наличие полигиповитаминоза (недостатка трех витаминов и более) у 38% определяет необходимость оптимизации рациона работающих лиц путем включения в него обогащенных витаминами пищевых продуктов или витаминных комплексов, содержащих полный набор витаминов (С, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>, ФК, Е), участвующих в превращении витамина D в его метаболически активные гормональные формы [28, 31, 32].

### Сведения об авторах

*Горбачев Дмитрий Олегович* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: Dmitriy-426@rambler.ru

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

E-mail: beketova@ion.ru

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

E-mail: kodentsova@ion.ru

*Кошелева Ольга Васильевна* – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: kosheleva@ion.ru

*Сокольников Андрей Арнольдович* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: sa221260@yandex.ru

*Сазонова Ольга Викторовна* – доктор медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор НИИ гигиены и экологии человека (Самара)

E-mail: ov\_2004@mail.ru

*Гильмиярова Фрида Насыровна* – доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ

E-mail: bio-sam@yandex.ru

*Гусякова Оксана Анатольевна* – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, доцент ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

E-mail: bio-sam@yandex.ru

## Литература

1. Сазонова О.В., Бородина Л.М., Якунова Е.М. Пищевой статус населения (на примере обследованных жителей Самарской области) // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2013. Т. 15, № 3-6. С. 1940–1943.
2. Измеров Н.Ф., Тихонова Г.И. Актуальные проблемы здоровья населения трудоспособного возраста в Российской Федерации // Вестн. РАМН. 2010. № 9. С. 3–9.
3. Сазонова О.В., Горбачев Д.О., Бородина Л.М. Оценка питания населения крупного промышленного региона (на примере Самарской области) // Мир науки, культуры, образования. 2014. Т. 44, № 1. С. 338–339.
4. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание / под ред. Т.Л. Пилат. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 240 с.
5. Горбачев Д.О. Лечебно-профилактическое питание как фактор повышения адаптационного потенциала работников нефтегазового комплекса // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2015. Т. 17, № 2-2. С. 422–426.
6. Якушина Л.М., Бекетова Н.А., Бендер Е.Д., Харитончик Л.А. Использование методов ВЭЖХ для определения витаминов в биологических жидкостях и пищевых продуктах // Вопр. питания. 1993. Т. 62, № 1. С. 43–48.
7. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». М., 2008. 41 с.
8. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопр. питания. 2009. Т. 78, № 1. С. 4–15.
9. Приказ Минздравсоцразвития России от 2 августа 2010 г. № 593н «Рекомендации по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания»
10. Батулин А.К., Погожева А.В., Сазонова О.В. Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей Центров здоровья : методическое пособие. Минздравсоцразвитие РФ, ГОУ ВПО «СамГМУ». М. : ИПК Право, 2011. 80 с.
11. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН) // Вопр. питания. 2010. Т. 79, № 3. С. 68–72.
12. Батулин А.К., Мартинчик А.Н., Сафронова А.М. и др. Питание в бедных семьях: взрослое трудоспособное население // Вопр. питания. 2002. Т. 71, № 2. С. 3–7.
13. Коденцова В.М., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А. и др. Состав жирового компонента рациона и обеспеченность организма жирорастворимыми витаминами // Вопр. питания. 2014. Т. 83, № 6. С. 4–17.
14. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения / Федеральная служба государственной статистики. 2014. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/rosstat/smi/food\\_1-06\\_2.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf)
15. Светикова А.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М. и др. Витаминный статус и минеральная плотность костной ткани у больных с ожирением и сердечно-сосудистой патологией // Вопр. питания. 2008. Т. 77, № 3. С. 39–44.
16. Спиричев В.Б., Блажевич Н.В., Исаева В.А. и др. Обеспеченность витамином А и каротиноидами взрослого и детского населения различных регионов СНГ // Вопр. питания. 1995. Т. 64, № 5. С. 3–8.
17. Бекетова Н.А., Спиричева Т.В., Переверзева О.Г. и др. Изучение обеспеченности водо- и жирорастворимыми витаминами взрослого трудоспособного населения в зависимости от возраста и пола // Вопр. питания. 2009. Т. 78, № 6. С. 53–59.
18. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Оценка витаминного статуса студентов Московского вуза по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови // Вопр. питания. 2015. Т. 84, № 5. С. 64–75.
19. Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Переверзева О.Г. и др. Обеспеченность витаминами-антиоксидантами спортсменов, занимающихся зимними видами спорта // Вопр. питания. 2013. Т. 82, № 6. С. 49–57.
20. Бекетова Н.А., Дербенева С.А., Спиричев В.Б. и др. Уровень антиоксидантов и показатели липидного обмена у больных с сердечно-сосудистой патологией // Вопр. питания. 2007. Т. 76, № 3. С. 11–18.
21. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Оглоблин Н.А. и др. Оценка обеспеченности пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями витаминами С, В2 и А: сопоставление данных о поступлении витаминов с пищей и с их уровнем в крови // Вопр. питания. 2008. Т. 77, № 4. С. 46–51.
22. Dror D.K., Allen L.H. Vitamin E deficiency in developing countries // Food Nutr. Bull. 2011. Vol. 32, N 2. P. 124–143.
23. Food and Nutrition Board IOM. Vitamin E. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. Washington, DC : National Academies Press, 2000. P. 186–283.
24. Badaloo A.V., Forrester T., Reid M., Jahoor F. Lipid kinetic differences between children with kwashiorkor and those with marasmus // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 83, N 6. P. 1283–1288.
25. Lebold K.M., Ang A., Traber M.G., Arab L. Urinary  $\alpha$ -carboxyethyl hydroxychroman can be used as a predictor of  $\alpha$ -tocopherol adequacy, as demonstrated in the Energetics Study // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 96, N 4. P. 801–809.
26. Спиричева Т.В., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А. и др. Влияние витаминных напитков на обеспеченность витаминами

- работников Псковской ГРЭС // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79, № 4. С. 55–62.
27. Traber M.G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences // *Adv. Nutr.* 2014. Vol. 5, N 5. P. 503–514.
28. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // *Педиатрия*. 2011. Т. 90, № 6. С. 113–119.
29. Коденцова В.М. Витамины. М.: Медицинское информационное агентство, 2015. 408 с.
30. Коденцова В.М. Обеспеченность витаминами населения России // *Переработка молока*. 2015. № 5. С. 47–51.
31. Коденцова В.М., Погожева А.В., Громова О.А., Ших Е.В. Витаминно-минеральные комплексы в питании взрослого населения // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 6. С. 24–33.
32. Коденцова В.М. Обогащение пищевых продуктов массового потребления витаминами и минеральными веществами как способ повышения их пищевой ценности // *Пищ. пром-сть*. 2014. № 3. С. 14–18.

## References

1. Sazonova O.V., Borodina L.M., Yakunova E.M. Nutritional status of the population (for example, surveyed residents of the Samara region). *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2013; Vol. 15 (3-6): 1940–43. (in Russian)
2. Izmerov N.F., Tikhonova G.I. Actual problems of health of the population of working age in the Russian Federation. [*Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*]. 2010; Vol. 9: 3–9. (in Russian)
3. Sazonova O.V., Gorbachev D.O., Borodina L.M. Evaluation of nutrition of large industrial region (Samara region). *Mir nauki, kul'tury, obrazovaniya* [The World of Science, Culture, Education]. 2014; Vol. 44 (1): 338–9. (in Russian)
4. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Izmerova N.I. *Detoxification Nutrition*. T.L. Pilate (ed.). Moscow: Geotar-Media, 2012: 240 p. (in Russian)
5. Gorbachev D.O. Preventive nutrition as a factor to increase the adaptive capacity of workers of oil and gas complex. *Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences*. 2015; Vol. 17 (2-2): 422–6. (in Russian)
6. Yakushina L.M., Beketova N.A., Bender E.D., Kharitonchik L.A. Methods of high-performance liquid chromatography for determining vitamin levels in biologic fluids and food products. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 1993; Vol. 62 (1): 43–8. (in Russian)
7. MR 2.3.1.2432-08 «Norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation». Moscow, 2008: 41 p. (in Russian)
8. Tutelyan V.A. Norms of physiological requirements in energy and nutrients in various groups of population in Russian Federation. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2009; Vol. 78 (1): 4–15. (in Russian)
9. Order of the Health Ministry of Russia dated August 2, 2010 N 593n «Recommendations on rational norms of food consumption corresponding to modern requirements of a healthy diet» (in Russian)
10. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sazonova O.V. The basics of a healthy diet: educational program for medical students and doctors of health Centers. *Guide. Minzdravsocrazvitie RF, GOU VPO «SamGMU»*. M.: IPK Pravo, 2011: 80 p. (in Russian)
11. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B. The alteration of vitamin status of adult population of the Russian Federation in 1987–2009 (To the 40th anniversary of the Laboratory of vitamins and minerals of Institute of Nutrition at Russian Academy of Medical Sciences). *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2010; Vol. 79 (3): 68–72. (in Russian)
12. Baturin A.K., Martinchik A.N., Safronova A.M., et al. Diet in low-income families: adult working population. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2002; Vol. 71 (2): 3–7. (in Russian)
13. Kodentsova V.M., Kochetkova A.A., Smirnova E.A., et al. Fat component in the diet and providing with fat-soluble vitamins. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 83 (6): 4–17. (in Russian)
14. Laikam K.E. State system for monitoring nutritional status of the population. *Federal State Statistics Service*. 2014. URL: [http://www.gks.ru/free\\_doc/new\\_site/rosstat/smi/food\\_1-06\\_2.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf). (in Russian)
15. Svetikova A.A., Vrzhesinskaya O.A., et al. Vitamin status and bone mineral density at patients with adiposity and the cardiovascular pathology. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2008; Vol. 77 (3): 39–44. (in Russian)
16. Spirichev V.B., Blazheevich N.V., Isaeva V.A., et al. The vitamin allowance of the adult population of the Russian Federation and its changes in 1983–1993. 1. Vitamins C, E, A and carotene. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 1995; Vol. 64 (5): 3–8. (in Russian)
17. Beketova N.A., Spiricheva T.V., Pereverzeva O.G., et al. The influence of age and sex on fat- and water-soluble vitamins sufficiency of adulthood. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2009; Vol. 78 (6): 53–9. (in Russian)
18. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., et al. Estimation of vitamin status of Moscow student according to data on vitamins intake and their levels in blood. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; Vol. 84 (5): 64–75. (in Russian)
19. Beketova N.A., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., et al. Vitamin-antioxidant sufficiency of winter sports athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; Vol. 82 (6): 49–57. (in Russian)
20. Beketova N.A., Derbenyeva S.A., Spirichev V.B., et al. Serum levels of antioxidants and lipid metabolism in patients with cardiovascular disease. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2007; Vol. 76 (3): 11–8. (in Russian)
21. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Ogloblin N.A., et al. Analysis of vitamin C, B2 and A provision in patients with obesity and cardiovascular: comparable data on the basis of foodstuff consumption assessment and blood serum level detection. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2008; Vol. 77 (4): 46–51. (in Russian)
22. Dror D.K., Allen L.H. Vitamin E deficiency in developing countries. *Food Nutr Bull*. 2011; Vol. 32 (2): 124–43.
23. Food and Nutrition Board IOM. *Vitamin E. Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids*. Washington, DC: National Academies Press, 2000: 186–283.
24. Badaloo A.V., Forrester T., Reid M., Jahoor F. Lipid kinetic differences between children with kwashiorkor and those with marasmus. *Am J Clin Nutr*. 2006; Vol. 83 (6): 1283–8.
25. Lebold K.M., Ang A., Traber M.G., Arab L. Urinary  $\alpha$ -carboxyethyl hydroxychroman can be used as a predictor of  $\alpha$ -tocopherol adequacy, as demonstrated in the Energetics Study. *Am J Clin Nutr*. 2012; Vol. 96 (4): 801–9.
26. Spiricheva T.V., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., et al. The influence of instant vitamin drinks on vitamin sufficiency of the workers of Pskov hydro-electric power-station. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2010; Vol. 79 (4): 55–62. (in Russian)
27. Traber M.G. Vitamin E inadequacy in humans: causes and consequences. *Adv Nutr*. 2014; Vol. 5 (5): 503–14.
28. Spirichev V.B. On the biological effects of vitamin D. *Pediatriya* [Pediatrics]. 2011; Vol. 90 (6): 113–9. (in Russian)
29. Kodentsova V.M. *Vitamins*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2015: 408 p. (in Russian)
30. Kodentsova V.M. Vitamin sufficiency of population of Russia. [*Milk Processing*]. 2015; Vol. 5: 47–51. (in Russian)
31. Kodentsova V.M., Pogozheva A.V., Gromova O.A., Shikh E.V. Vitamin-mineral supplements in nutrition of adults. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; Vol. 84 (6): 24–33. (in Russian)
32. Kodentsova V.M. Food fortification of mass consumption by vitamins and minerals as a way to improve their nutritional value. *Pishhevaia promyshlennost'*. 2014; Vol. 3: 14–8. (in Russian)

**Для корреспонденции**

Нурисламова Татьяна Валентиновна – доктор биологических наук, заведующая лабораторией методов газовой хроматографии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора  
Адрес: 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82  
Телефон: (342) 233-10-37  
E-mail: nurtat@fcrisk.ru

Н.В. Зайцева<sup>1</sup>, Т.С. Уланова<sup>1</sup>, Т.В. Нурисламова<sup>1</sup>, Г.И. Терентьев<sup>2</sup>, К.С. Ершова<sup>1</sup>,  
О.А. Мальцева<sup>1</sup>

## Контроль содержания высокотоксичных N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин) в детских кашах

Control of highly toxic  
N-nitrosamines  
(N-nitrosodimethylamine  
and N-nitrosodiethylamine)  
content in baby's cereals

N.V. Zaytseva<sup>1</sup>, T.S. Ulanova<sup>1</sup>,  
T.V. Nurislamova<sup>1</sup>, G.I. Terentyev<sup>2</sup>,  
K.S. Ershova<sup>1</sup>, O.A. Maltseva<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора, Пермь

<sup>2</sup> ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае», Пермь

<sup>1</sup> Federal Research Center of Medical and Preventive Public Health Risk Management Technologies, Perm'

<sup>2</sup> Center for Hygiene and Epidemiology in the Perm Region, Perm'

*Предложена хромато-масс-спектрометрическая методика определения N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин) в сухих кашах (молочные и безмолочные) для детского питания. По результатам экспериментальных исследований обоснован способ подготовки проб методом дистилляции с перегретым паром, концентрированием дистиллята на картриджах автоматической системы твердофазной экстракции. Подобраны оптимальные условия хромато-масс-спектрометрического анализа (ГХ/МС). Анализ детских каш различных производителей на содержание N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина позволил установить содержание по сумме N-нитрозаминов в диапазоне 0,0055–0,0109 мг/кг в молочных овсяной, гречневой, овсяной с бананом каше, а также безмолочной кукурузной каше. В каше мультизлаковой молочной и гречневой молочной с персиками и абрикосами N-нитрозаминов не обнаружено (0,0004–0,00066 мг/кг). Для подтверждения присутствия определяемых N-нитрозаминов в образце овсяной молочной каши выполнена идентификация в режиме SCAN. Масс-спектры N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в исследованных образцах сравнивали с масс-спектрами, заложенными в банк библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L.*

**Ключевые слова:** хромато-масс-спектрометрический метод (ГХ/МС), твердофазная экстракция (ТФЭ), дистилляция, N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин, детские каши

*This paper proposes gas chromatography-mass-spectrometry method for determination of N-nitrosamines (N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine) in dry baby cereals (milk and milk-free). According to the results of the experimental studies, the method of sample preparation has been substantiated. This is the method of distillation with superheated steam, concentration of distillate on cartridges of automatic system of solid phase extraction. Optimal conditions for chromatography-mass spectrometry analysis has been selected (GC/MS). Analysis of the cereals (milk and milk-free) on the content of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in concentration range 0.0055–0.0109 mg/kg allowed to determine high content of the determined components by the sum of N-nitrosamines in cereals' samples of different manufacturers: oatmeal with milk, buckwheat with milk, oatmeal with milk and banana, milk-free maize cereal. In the multigrain milk cereal and buckwheat with milk, peaches and apricots the content N-nitrosamines was not detected (0.0004–0.00066 mg/kg). To confirm the presence of N-nitrosamines identified in a sample of oatmeal with milk, the identification in SCAN mode has been performed. Mass-spectrum of N-nitrosodimethylamine and N-nitrosodiethylamine in examined samples were compared with mass-spectrums that were included in library bank of mass-spectral data NIST 08.L.*

**Keywords:** chromatography-mass-spectrometry method (GC/MS), solid-phase extraction (SPE), distillation, N-nitrosodimethylamine, N-nitrosodiethylamine, baby cereals

**И**ntenсивное развитие промышленности, сельского хозяйства и сферы потребления сопровождается увеличивающимся поступлением токсичных соединений в объекты окружающей среды [1]. Особенно опасно загрязнение различных объектов азотсодержащими соединениями, к которым относится большая группа N-нитрозосоединений, среди которых высокой токсичностью, канцерогенными и мутагенными свойствами обладают низкомолекулярные алифатические N-нитрозамины (НА) – N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин [1, 2]. Поступая в окружающую среду, N-нитрозамины способны включаться в биогеохимические циклы и постепенно накапливаться в пищевых продуктах растительного и животного происхождения, создавая угрозу здоровью человека, приводя к увеличению риска возникновения экологически обусловленных заболеваний [3–6].

В «Основах государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года» в качестве приоритетных задач указано совершенствование нормативной и методической базы контроля за загрязнителями химической и биологической природы [7]. В связи с высокой токсичностью N-нитрозаминов и большой степенью вероятности поступления из объектов окружающей среды в продукты питания [8] актуальна разработка современных селективных и высокочувствительных методик определения N-нитрозаминов в пищевых продуктах.

В современных химико-аналитических исследованиях при разработке методик определения контаминантов, в том числе в пищевых продуктах, для подтверждения присутствия, надежного и достоверного количественного определения следует выполнять идентификацию

присутствующих в анализируемой матрице химических соединений. Для этих задач наиболее целесообразно использовать комбинацию методов газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ/МС), сочетающей высокую эффективность разделения сложных многокомпонентных смесей, экспрессность и воспроизводимость анализа, характерную для газовой хроматографии, с идентификационной возможностью, исключительно высокой селективностью и чувствительностью, присущей масс-спектрометрии [9, 10].

Важными этапами при разработке методики являются извлечение и концентрирование анализируемых соединений из сложной матрицы исследуемого образца, как правило, имеющего многокомпонентный состав. В настоящее время перспективным методом подготовки пробы к химическому анализу является твердофазная экстракция (ТФЭ) [11, 12].

Вышеизложенное определило актуальность и позволило сформулировать **цель** работы: разработка ГХ/МС методики определения высокотоксичных низкомолекулярных N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламина, N-нитрозодиэтиламина) в продукции для детского питания (детские каши).

## Материал и методы

Объектами исследований являлись стандартные образцы N-нитрозаминов, молочные и безмолочные сухие каши для детского питания, картриджи “Chromobond” (С18 на 100 мг, С18 на 500 мг), “Strata-X” на 200 мг и “Supelco Superclean Coconut” 6 мл, растворители (хлористый метилен, этилацетат, метанол, вода, вода/изопропанол 85:15).

Исследования стандартных образцов и каш различных фирм-изготовителей на содержание N-нитрозаминов выполняли методом ГХ/МС: на газовом хроматографе "Agilent 7890A" ("Agilent Technologies", США) с масс-селективным детектором (МСД) 5975С и квадрупольным масс-анализатором. Режим ионизации электронным ударом при 70 эВ. Для исследований использовали капиллярную колонку серии HP-FFAP длиной 30 м, внутренним диаметром 0,25 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,25 мкм.

Параметры газового хроматографа и МСД: режим программирования колонки – начальная температура 50 °С с задержкой температуры 1 мин, нагревание колонки до 120 °С с задержкой температуры 0 мин, нагревание колонки до 220 °С с задержкой температуры 2 мин; скорость нагревания – от 8 до 20 °С/мин, скорость потока – 30 мл/мин, температура испарителя – 270 °С, температура переходной линии – 220 °С, общее время анализа – 16,75 мин, метод: режим импульсный без деления потока, температура ионного источника 230 °С, температура квадрупольного масс-анализатора 150 °С, ток эмиссии 70 эВ, режим сканирования N-нитрозодиметиламина по масс-селективному иону 74, режим сканирования N-нитрозодиэтиламина по масс-селективному иону 102.

Масс-спектрометрическое детектирование выполняли в режиме полного сканирования (SCAN), при этом регистрировались масс-спектры, по которым проводили идентификацию компонентов исследуемых проб каш по совпадению библиотечного и полученного при анализе масс-спектра. Методом ГХ/МС в режиме ионного селективного мониторинга (SIM) строили градуировочную зависимость.

Для подготовки проб детских каш (молочные и безмолочные) применяли автоматизированную многоканальную систему ТФЭ "Separths" ("Labtech", Италия).

### Экспериментальные исследования

Изучены условия разделения на капиллярных колонках с различными характеристиками неподвижных жидких фаз – DB-624, HP-FFAP, HP-Plot/U, HP-VOC. Качественное разделение N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина) с близкими физико-химическими свойствами было достигнуто на капиллярной колонке серии HP-FFAP длиной 30 м, внутренним диаметром 0,250 мм и толщиной пленки неподвижной фазы 0,250 мкм с масс-спектрометрическим детектированием.

Хроматограмма стандартного раствора N-нитрозаминов при оптимально подобранных условиях ГХ/МС, зарегистрированная по полному ионному току, представлена на рис. 1.

Определение низких концентраций N-нитрозаминов в продуктах для питания детей на зерновой основе (каши) является сложной и трудоемкой аналитической задачей. Правильный выбор метода подготовки проб обеспечивает получение надежных результатов всего исследования.

При подготовке стандартных образцов N-нитрозаминов для ГХ/МС использовали современный метод ТФЭ, который позволяет получить в чистом виде определяемые соединения при выделении их из матрицы, что в дальнейшем дает возможность проводить идентификацию и количественное определение ГХ/МС методом [13].

Для оптимизации процесса подготовки проб методом ТФЭ варьировали следующие параметры: состав адсорбента (уголь, полимерная основа и октадецил), применение различных растворителей для элюирования N-нитрозаминов с картриджом, условия оптимальной схемы элюирования. Селективность проведения ТФЭ достигнута подбором картриджа с соответствующей фазой. Режим ТФЭ подбирали таким образом, чтобы целевые компоненты (N-нитрозамины) сорбировались

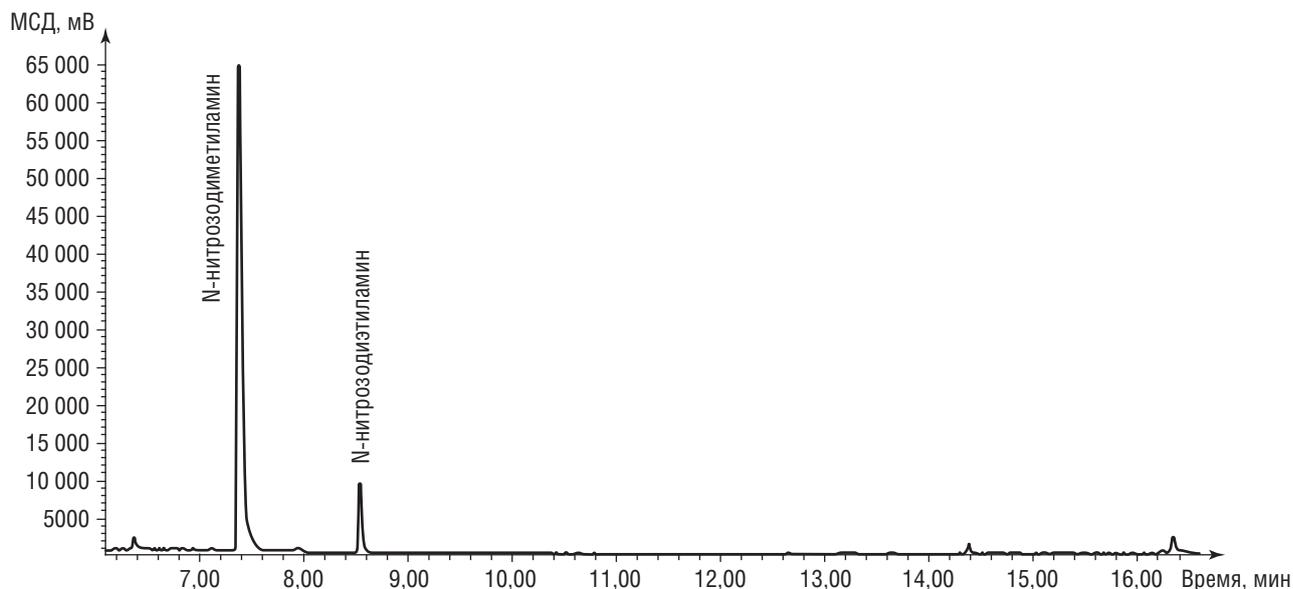


Рис. 1. Хроматограмма стандартного раствора с содержанием N-нитрозаминов ( $C_{\text{НДМА}}=0,02$  мкг/см<sup>3</sup>,  $C_{\text{НДЭА}}=0,02$  мкг/см<sup>3</sup>)

**Таблица 1.** Степень извлечения N-нитрозаминов из стандартных образцов с применением различных схем дистилляции и метода твердофазной экстракции

Картридж	N-НДМА, мкг/ см <sup>3</sup>		Полнота извлечения, %	N-НДЭА, мкг/ см <sup>3</sup>		Полнота извлечения, %
	введено	найдено		введено	найдено	
<i>Отгон нитрозаминов стандартного образца с перегретым паром (объем=25 см<sup>3</sup>)</i>						
Cosoput 6 см <sup>3</sup>	0,1	0,05±0,0063	50,0	0,1	0,1±0,016	100
<i>Отгон нитрозаминов стандартного образца с перегретым паром (объем=70 см<sup>3</sup>)</i>						
Cosoput 6 см <sup>3</sup>	0,1	0,0985±0,05	98,5	0,1	0,1±0,015	100

**Таблица 2.** Содержание N-нитрозаминов в образцах молочных и безмолочных детских каш

Образец	Содержание N-нитрозамина, мг/кг	
	N-НДМА	N-НДЭА
Овсяная молочная	0,0038	0,0035
Гречневая молочная	0,0013	0,004
Овсяная молочная с бананом	0,0043	0,0012
Безмолочная кукурузная	0,00988	0,001
Мультизлаковая молочная	0	0,00066
Гречневая молочная с персиками и абрикосами	0,0001	0,0003

на картридже, а мешающие вещества проходили через картридж и смывались полярным растворителем (хлористый метилен).

Для увеличения полноты и селективности экстракционного извлечения аналитов из образца применяли метод дистилляции с перегретым паром. После чего полученный дистиллят объемом 25 и 70 см<sup>3</sup> пропускали через картридж "Cosoput 6 мл" системы ТФЭ по оптимально отработанной схеме элюирования.

Оптимальная схема элюирования ТФЭ включала несколько стадий: стадия кондиционирования с целью активации картриджа; стадия адсорбции образца; сушка картриджа; элюирование целевых аналитов с картриджа хлористым метиленом. Полученные элюенты анализировали ГХ/МС методом. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Выполненные исследования позволили рекомендовать для подготовки пробы дистилляцию с перегретым паром (дистиллят объемом 70 см<sup>3</sup>) и способ ТФЭ с использованием картриджа "Cosoput 6 мл" для дальнейшего селективного и высокочувствительного определения N-нитрозаминов (N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин) методом ГХ/МС. Диапазон измеряемых концентраций N-нитрозаминов в образцах каш составил 0,0004–0,0109 мг/кг.

## Результаты и обсуждение

С помощью разработанной ГХ/МС методики были проанализированы образцы молочных и безмолочных каш и выполнена идентификация N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина. Результаты ГХ/МС анализа детских каш представлены в табл. 2 и хроматограммах (рис. 2, 3).

Для подтверждения присутствия N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образце овсяной молочной каши была выполнена идентификация в режиме SCAN – масс-спектры N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина, содержащиеся в образцах каши, сравнивали с масс-спектрами, заложенными в банк библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L (рис. 4 и 5).

Наличие на масс-хроматограмме (см. рис. 4 и 5) пиков с точно заданной массой ( $m/z=74, 42$ ), ( $m/z=102, 57, 42$ ) и временами удерживания (7,743 мин), (8,543 мин) для N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина является доказательством их присутствия в исследуемом образце каши. Результаты идентификации N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образце каши показали, что определяемые соединения имеют такую же структуру, как и приведенные в библиотеке. Хроматограмма образца каши овсяной молочной после подготовки проб методом дистилляции с перегретым паром и ТФЭ, зарегистрированная в режиме сканирования по селективно выбранным ионам (SIM), представлена на рис. 6.

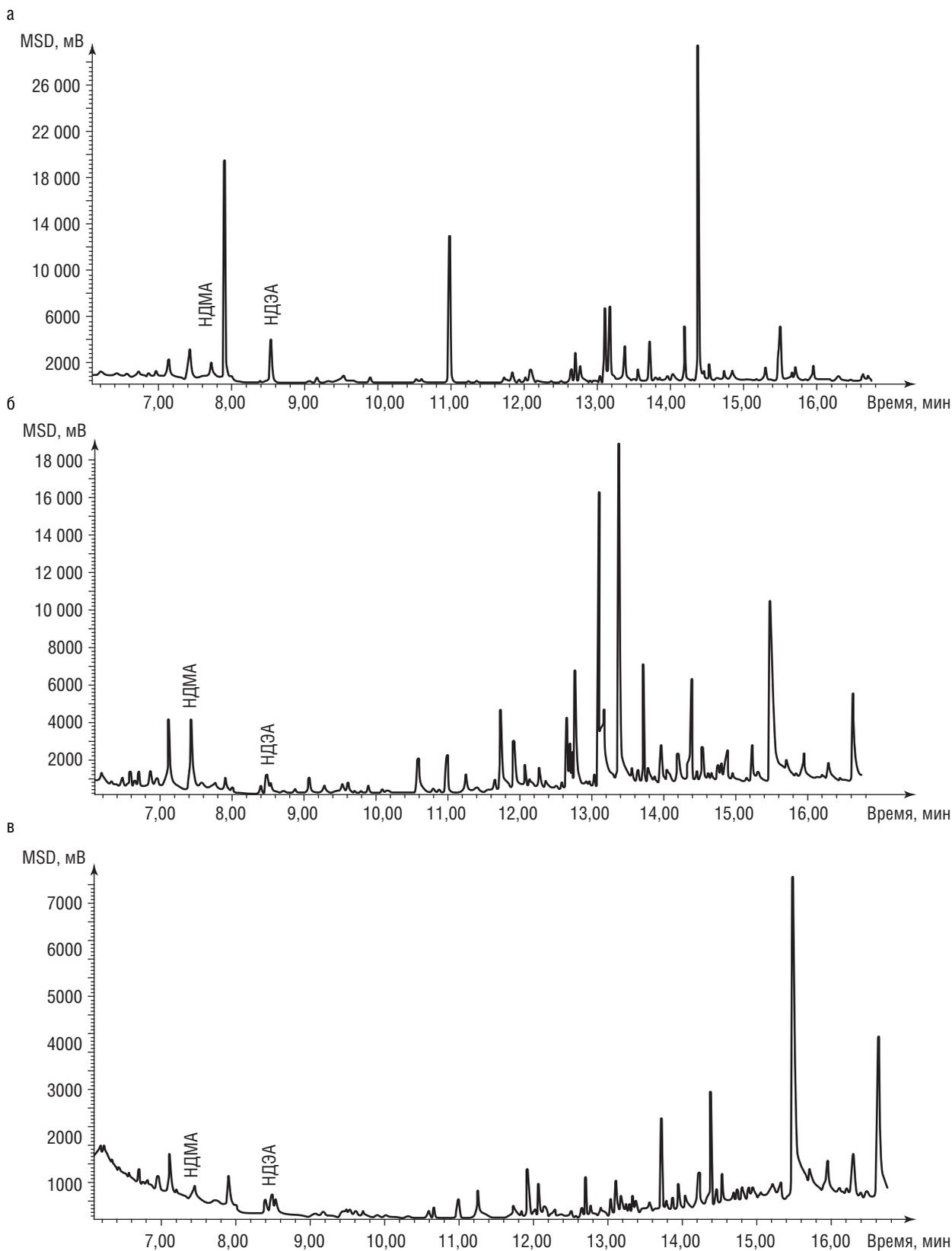
Таким образом, идентификация в режиме полного сканирования позволила установить соответствие масс-спектров N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образце каши овсяной молочной с библиотечными масс-спектрами со значением коэффициента подобия более 90–97% при совпадении времени удерживания.

## Выводы

1. Разработанная ГХ/МС методика анализа продукции для детского питания на зерновой основе позволяет вы-

полнять контроль содержания N-нитрозодиэтиламина и N-нитрозодиметиламина в диапазоне концентраций 0,0004–0,011 мг/кг при погрешности не более 10%.

2. Высокая чувствительность ГХ/МС определения N-нитрозаминов в образцах продукции достигнута путем применения метода дистилляции N-нитрозаминов с пере-



**Рис. 2.** Хроматограммы N-нитроаминов, содержащихся в образцах каш: а – овсяная молочная; б – овсяная молочная с бананом; в – мультизлаковая молочная

гретым водяным паром, концентрированием дистиллята на картриджах автоматической системы ТФЭ "Sepaths" при использовании оптимальной схемы подготовки пробы для элюирования и последующим ГХ/МС определением.

3. Анализ детских каш на содержание N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина с помощью разработанной ГХ/МС методики позволил установить содержание по сумме N-нитрозаминов в диапазоне

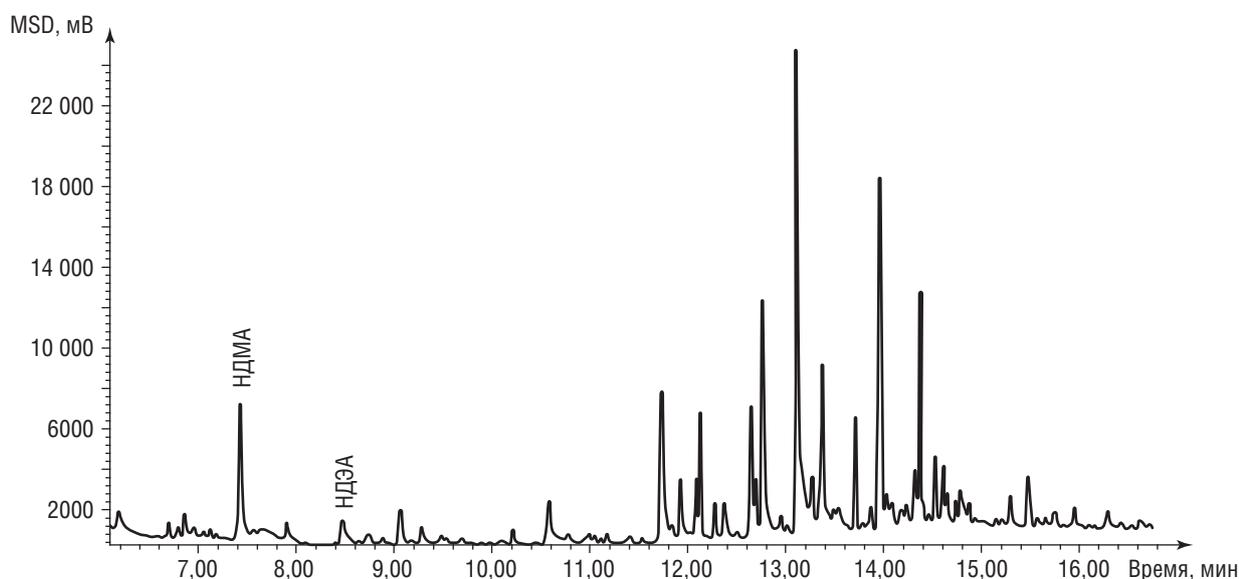


Рис. 3. Хроматограмма N-нитрозаминов, содержащихся в образце каши кукурузной безмолочной

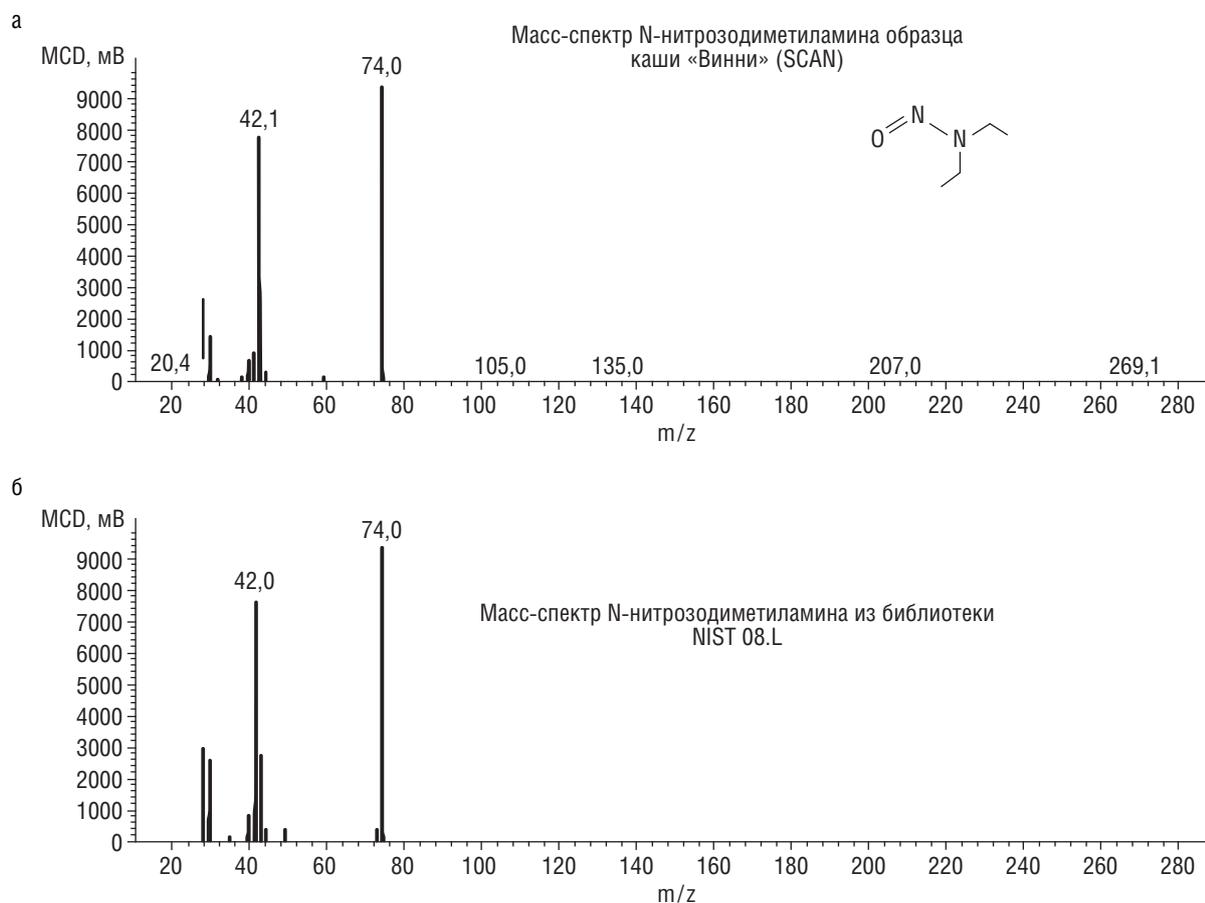


Рис. 4. Масс-спектрограммы сравнения масс-спектра N-нитрозодиметиламина, содержащегося в образце каши (а), с библиотечным спектром по характеристическим ионам ( $m/z$  74, 42) (б)

0,0004–0,0109 мг/кг в молочных овсяной, гречневой, мультизлаковой кашах с добавлением фруктов и без, а также в безмолочной кукурузной каше.

4. Присутствие N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образце овсяной молочной каши

было доказано идентификацией в режиме SCAN при сравнении масс-спектров N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина образца каши с масс-спектрами, заложенными в банк библиотеки данных NIST 08.L.

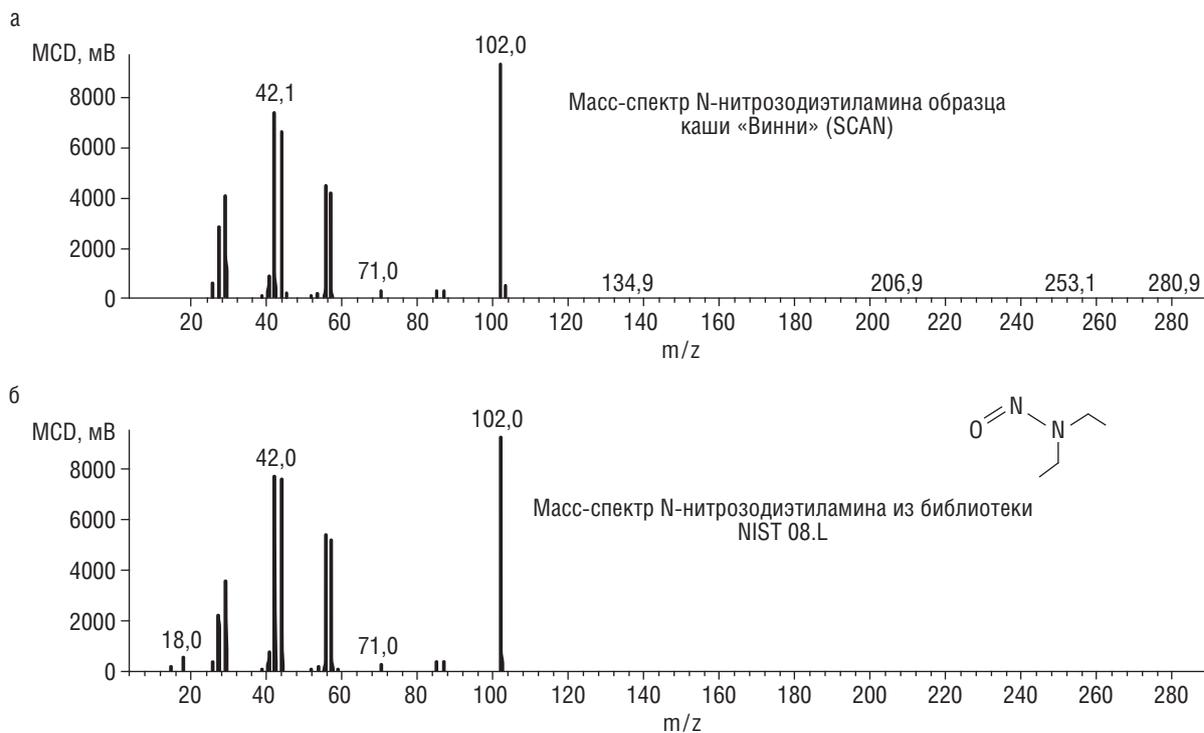


Рис. 5. Масс-спектрограммы сравнения масс-спектра N-нитрозодиэтиламина, содержащегося в образце каши (а), с библиотечным спектром по характеристическим ионам ( $m/z$  102, 42) (б)

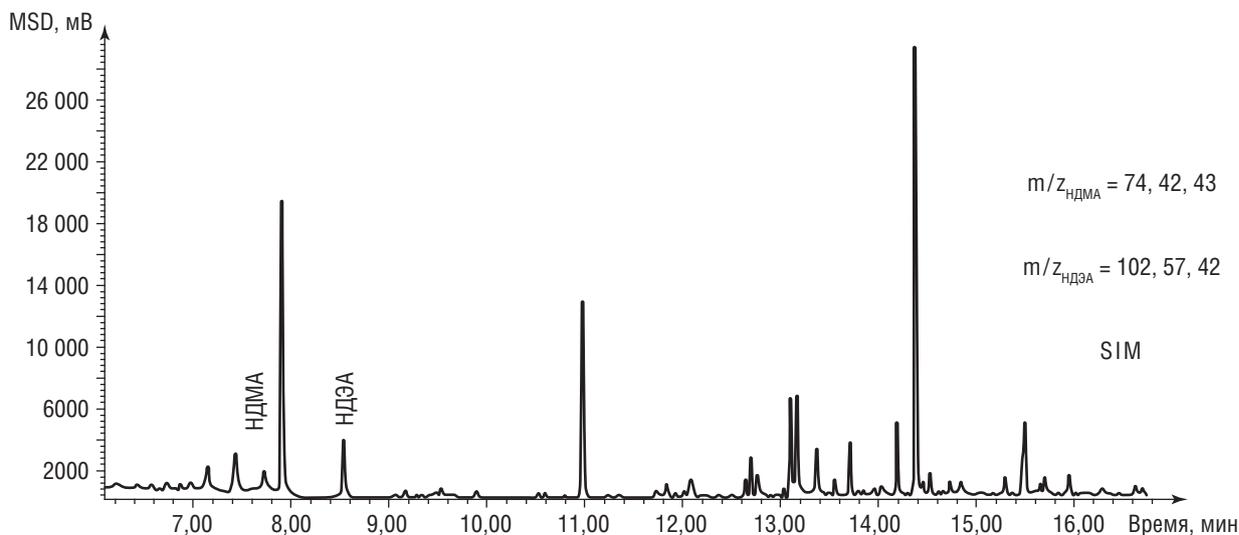


Рис. 6. Хроматограмма N-нитрозаминов, содержащихся в образце каши овсяной молочной, в режиме сканирования по селективно выбранному иону (SIM)

## Сведения об авторах

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

E-mail: root@fcrisk.ru

*Уланова Татьяна Сергеевна* – доктор биологических наук, заведующая отделом химико-аналитических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (Пермь)

E-mail: ulanova@fcrisk.ru

*Нурисламова Татьяна Валентиновна* – доктор биологических наук, заведующая лабораторией методов газовой хроматографии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (Пермь)

E-mail: nurtat@fcrisk.ru

*Терентьев Геннадий Ильич* – заведующий отделением физико-химических методов исследования ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае» (Пермь)

E-mail: 2715743t@mail.ru

*Ершова Кристина Станиславовна* – химик лаборатории методов газовой хроматографии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (Пермь)

E-mail: root@fcrisk.ru

*Мальцева Ольга Андреевна* – химик лаборатории методов газовой хроматографии ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора (Пермь)

E-mail: root@fcrisk.ru

## Литература

1. Витол И.С. Экологические проблемы производства и потребления пищевых продуктов : учебное пособие. М. : МГУПП, 2000. 93 с.
2. Шичкова Н.А., Михеева Е.М. Обеспечение безопасности пищевой продукции на основе принципов НААСР // Пищ. пром-сть. 2004. № 2. С. 80–81.
3. Майстренко В.Н., Хамитов Р.З., Будников Г.К. Эколого-аналитический мониторинг супертоксиантов. М. : Химия, 1996. 319 с.
4. Посторонние вещества и пути их попадания в молоко [Электронный ресурс] // Молочный портал. URL: <http://molokoportal.ru/postoronnie-veshhestva-i-puti-ix-popadaniya-v-moloko>.
5. Рубенчик Б.Л., Костюковский Я.Л., Меламед Д.Б. Профилактика загрязнения пищевых продуктов канцерогенными веществами. Киев : Здоров'я, 1983. 160 с.
6. Тутельян В.А. Государственная политика здорового питания населения: задачи и пути реализации на региональном уровне. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 484 с.
7. Концепция федеральной целевой программы «Национальная система химической и биологической безопасности Российской Федерации (2009–2013 годы)», утв. распоряжением Правительства РФ от 28.01.2008 № 74-р. 42 с.
8. Jakszyn P., Agudo A., Berenguer A., Ibanez R. et al. Intake and food sources of nitrites and N-nitrosodimethylamine in Spain // Public Health Nutr. 2006. Vol. 9, N 6. P. 785–791.
9. Малышева А.Г., Рахманин Ю.А. Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды. СПб. : НПО «Профессионал», 2012. 720 с.
10. Будников Г.К. Определение следовых количеств веществ как проблема современной аналитической химии // Соросовский образовательный журн. 2000. Т. 6. № 3. С. 45–51.
11. Зайцев В.Н., Зуй М.Ф. Твердофазное микроэкстракционное концентрирование // Журн. аналитической химии. 2014. Т. 69, № 8. С. 787–800.
12. Jurado-Sanchez B., Ballesteros E., Gallego M. Gas chromatographic determination of N-nitrosamines, aromatic amines, and melamine in milk and dairy products using an automatic solid-phase extraction system // J. Agric. Food Chem. 2011. Vol. 59. P. 7519–7526.
13. Беляев А.В., Понкратов К.В. Исследование наркотических средств с предварительной пробоподготовкой методом твердофазной экстракции : методические рекомендации. М., 1996.

## References

1. Vitol I.S. Ecological problems of food production and consumption: tutorial. Moscow: MGUPP, 2000: 93 p. (in Russian)
2. Shichkova N.A., Mikheeva E.M. Ensuring food safety based on HACCP principles. Pishchevaya promyshlennost' [Food Industry]. 2004; Vol. 2: 80–1. (in Russian)
3. Maystrenko V.N., Hamitov R.Z., Budnikov G.K. Ecological and analytical monitoring of supertoxicants. Moscow: Khimiya, 1996. (in Russian)
4. Contaminants and the way they enter the milk [Electronic resource]. In: Milk Portal. URL: <http://molokoportal.ru/postoronnie-veshhestva-i-puti-ix-popadaniya-v-moloko>. (in Russian)
5. Rubenchik B.L., Kostyukovskiy Ya.L., Melamed D.B. Prevention of food contamination by carcinogens. Kiev: Zdorov'ya, 1983, 160 p. (in Russian)
6. Tutelyan V.A. State policy of healthy nutrition of the population: problems and ways of implementation at the regional level. Moscow: GEOTAR-Media, 2009: 484 p. (in Russian)
7. The concept of the federal target program «National System of chemical and biological safety of the Russian Federation (2009–2013)». Approved by order of the Government from 28 January 2008 N 74-r: 42 p. (in Russian)

8. Jakszyn P., Agudo A., Berenguer A., Ibanez R., et al. Intake and food sources of nitrites and N-nitrosodimethylamine in Spain. *Public Health Nutr.* 2006; Vol. 9 (6): 785–91.
9. Malysheva A.G., Rakhmanin Yu.A. Physical and chemical research methods and substances control in environmental hygiene. St. Petersburg: NPO «Professional», 2012: 720 p. (in Russian)
10. Budnikov G.K. Determination of trace amounts of substances as a problem of modern analytical chemistry. *Sorosovskiy obrazovatel'nyy zhurnal [Soros Educational Journal]*. 2000; Vol. 6 (3): 45–51. (in Russian)
11. Zaytsev V.N., Zuy M.F. Solid-phase micro extraction concentration. *Zhurnal analiticheskoy khimii [Journal of Analytical Chemistry]*. 2014; Vol. 69 (8): 787–800. (in Russian)
12. Jurado-Sanchez B., Ballesteros E., Gallego M. Gas chromatographic determination of N-nitrosamines, aromatic amines, and melamine in milk and dairy products using an automatic solid-phase extraction system. *J Agric Food Chem.* 2011; Vol. 59: 7519–26.
13. Belyaev A.V., Ponkratov K.V. Investigation of narcotics with preliminary sample preparation using solid phase extraction: guidelines. Moscow, 1996. (in Russian)

**Для корреспонденции**

Каргина Ольга Ивановна – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры общей химии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России  
 Адрес: 620028, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3  
 Телефон: (343) 214-85-13  
 E-mail: kargina-usma87@yandex.ru

О.И. Каргина, Н.А. Белоконова, Е.Ю. Тиунова, И.И. Астрыхина, С.Е. Савина

## Буферная емкость молочных смесей, восстановленных разными типами питьевых вод

Buffer capacity of infant formulas diluted with different types of water

O.I. Kargina, N.A. Belokonova,  
E.Yu. Tiunova, I.I. Astryukhina,  
S.E. Savina

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет»  
 Минздрава России, Екатеринбург  
 Ural State Medical University, Ekaterinburg

*Искусственное вскармливание детей первого года жизни заслуживает особого внимания. Важно, чтобы молочная смесь была максимально приближена по составу к грудному молоку и адаптирована к пищеварительной системе ребенка. Важными характеристиками материнского молока являются pH и буферная емкость по кислоте. В работе представлены результаты экспериментального определения pH и буферных свойств пресных, кисломолочных и антирефлюксных молочных смесей, восстановленных водами с разным pH. Установлено, что у кисломолочных смесей значения pH на единицу меньше, чем у пресных и антирефлюксных. При восстановлении молочных смесей водами с разной щелочностью водородный показатель изменяется незначительно. Так, pH пресных и антирефлюксных смесей находится в диапазоне  $6,67 \pm 0,76$ , кисломолочных –  $5,75 \pm 0,55$ . Буферная емкость молочной смеси по кислоте играет важную роль в питании ребенка. Она зависит от белков (имеющих разный аминокислотный состав), входящих в состав молочной смеси, и типа воды, которой эту смесь восстанавливают. Восстановленные молочные смеси, имеющие большую буферную емкость по кислоте, способны снижать активную кислотность желудка ребенка. У 6 из представленных молочных смесей, восстановленных детскими бутылированными водами «Nutrilak AQUA», «HiPP» и «Архызик», были наименьшие значения буферной емкости ( $9,00 \pm 3,00$  ммоль/л). Большие значения буферной емкости по кислоте ( $>12,00$  ммоль/л) отмечены у смесей, восстановленных кипяченой водопроводной водой и детскими водами «Агуша» и «ФрутоНяня».*

**Ключевые слова:** молочные смеси, питьевые воды, pH, буферная емкость

*Artificial feeding of infants under 1 year old deserves a special attention. It is generally accepted that the infant formula is approximated to the human milk and adapted to the infantile digestive system. Important properties of breast milk are pH and acid-based buffer capacity. According to this fact, the results of the experimental determination of pH and buffer properties of fresh, fermented, and anti-reflux infant formulas, diluted with water of different pH, have been presented. It was found that reconstituted fermented infant formulas*

*has one unit pH less than the antireflux and fresh mixtures. When restoring infant formula with waters of different alkalinity, pH value changed slightly. Thus, pH of fresh and antireflux mixtures varied in the range  $6.67 \pm 0.76$ , of fermented milk mixtures –  $5.75 \pm 0.55$ . The buffer capacity with respect to acid of infant formulas play an important role in the nutrition of the child. It depends on the proteins (having different amino acid composition) comprising the milk mixture, and on the type of water, which is used for restoring. Restored infant formulas having a greater buffer capacity for acid can reduce infant gastric acidity. Six of submitted infant formula reconstituted with children bottled water “Nutrilak AQUA”, “HiPP” and “Arhzyk” observed the lowest values of the buffer capacity ( $9.00 \pm 3.00$  mmol/l). The larger value of the buffer capacity by acid ( $>12.00$  mmol/l) was observed in formulas reconstituted with boiled tap water and children bottled water “Agusha” and “FrutoNyanya”.*

**Keywords:** *infant formula, drinking water, pH, buffer capacity*

Грудное вскармливание является лучшим питанием для детей первого года жизни. Уникальный состав грудного молока не только способствует нормальному росту ребенка, но и оказывает влияние на процессы постнатальной дифференцировки тканей, формирование центральной нервной системы, слухового и зрительного анализатора, становление микрофлоры кишечника ребенка [1–3].

Когда грудное молоко отсутствует или его недостаточно, его важной заменой или дополнением к нему становятся искусственные молочные смеси.

На сегодняшний день в России представлен широкий ассортимент адаптированных молочных смесей как отечественных, так и зарубежных производителей. Они отличаются по белковому компоненту (разное соотношение сывороточных белков к казеину), по pH (пресные, кисломолочные), по возрасту назначения (начальные от 0 до 6 мес, последующие от 6 до 12 мес, для детей от 0 до 12 мес), по консистенции (сухие, жидкие), наличию функциональных компонентов (с добавлением, без добавления). Смеси делятся на стандартные и предназначенные для вскармливания детей с особыми пищевыми потребностями: функциональными нарушениями желудочно-кишечного тракта (антирефлюксные смеси), непереносимостью белка коровьего молока (смеси-гидролизаты), лактазной недостаточностью (низко- и безлактозные смеси). Проблема переносимости молочных смесей очень актуальна. Перевод ребенка на искусственное вскармливание, особенно в первые месяцы жизни, для него далеко не безразличен, являясь своеобразным метаболическим стрессом. В связи с этим большое внимание врачей должно уделяться правильному выбору заменителей женского молока с учетом индивидуальных особенностей здоровья и физического развития ребенка [4].

Женское грудное молоко обладает буферными свойствами благодаря белкам (казеиноген, сывороточные белки), входящим в его состав. Действие белковой буферной системы состоит в том, что она способна поддерживать постоянство pH грудного молока за счет своей способности нейтрализовывать избыток кислоты. Таким образом, одним из важнейших свойств женского

грудного молока является буферная емкость по кислоте. Чем ниже буферная емкость, тем меньше снижается уровень pH кишечного содержимого, что способствует росту бифидобактерий и подавлению патогенной микрофлоры. Адаптированные молочные смеси по составу максимально приближены к грудному молоку, однако количество белка в них выше. Поэтому молочные смеси по своим буферным свойствам будут отличаться от материнского молока.

При восстановлении сухой молочной смеси в домашних условиях обычно используют кипяченую водопроводную воду. В последние годы в аптеках и специализированных детских магазинах появились бутилированные питьевые воды, с различным минеральным составом. Такую воду родители стали активно использовать для восстановления молочных смесей. Исходя из предположения, что буферные свойства молочной смеси могут различаться в зависимости от ее разведения водой того или иного типа, целью работы стало измерение буферных свойств по кислоте некоторых молочных смесей, восстановленных разными типами вод.

## Материал и методы

Для восстановления смесей для детского питания нами были выбраны дистиллированная, кипяченая водопроводная вода, а также детские бутилированные воды, предназначенные специально для разведения молочных смесей: «Агуша» («Агуша», Россия), «Архызик» («Vita», Россия), «ФрутоНяня» («ФрутоНяня», Россия), «HiPP» («HiPP», Австрия), «Nutrilak AQUA» («Nutrilak», Россия). Для каждой воды был измерен водородный показатель pH потенциометрическим методом с помощью pH-метра рХ-150 («Антех», Беларусь). По измеренному показателю pH все используемые воды можно условно разделить на нейтральные (pH 6,5–7,5) и слабощелочные (pH 7,5–8,5) (табл. 1).

Выбранные нами детские смеси можно разделить на 3 группы: 1) пресные [«Nutrilak premium 1» («Nutrilak», Россия), «Беллакт иммунис 2» («Беллакт», Беларусь)]; 2) кисломолочные [«Nutrilak KM» («Nutrilak», Россия), «Бел-

лакт КМ 1» («Беллакт», Беларусь), «Беллакт КМ 2» («Беллакт», Беларусь); 3) антирефлюксные [“Enfamil A.R. 1” (“Mead Johnson B.M.”, Нидерланды), “Friso vom 1” (“FrieslandCampina”, Нидерланды)]. Молочные смеси восстанавливали путем разведения всеми вышеперечисленными типами вод. Мерную ложку смеси суспендировали в 30 мл воды в стакане объемом 100 мл при постоянном перемешивании в течение 30 мин при 23–25 °С. После этого в восстановленной смеси потенциометрическим методом измеряли показатель рН.

В работах [5, 6] буферную емкость молока и молочных смесей определяли кислотно-основным титрованием. Нами был использован потенциометрический метод, который позволяет быстро и точно определять значения рН даже при исследовании мутных растворов. Сначала в 30 мл восстановленной смеси измеряли водородный показатель рН<sub>1</sub>, затем добавляли 1 мл 0,1 н НСl, перемешивали и снова измеряли водородный показатель рН<sub>2</sub>. Буферную емкость по кислоте рассчитывали по формуле:

$$B_a = \frac{n(\text{HCl})}{(pH_1 - pH_2) \times V_{\text{buffer}}}$$

где *n* – количество кислоты, моль; рН<sub>1</sub> – первоначальное значение молочной смеси; рН<sub>2</sub> – значение молочной смеси после добавления 1 мл кислоты; *V<sub>buffer</sub>* – объем молочной смеси, л.

### Результаты и обсуждение

Как видно из данных табл. 1, при разведении дистиллированной водой значения рН одной пресной (“Nutrilak premium 1”) и антирефлюксных смесей находятся в диапазоне 7,04–7,43 (рН грудного молока 7,0–7,5 [7]), а рН кисломолочных смесей варьирует в пределах 5,20–6,30, что на единицу меньше рН пресной и антирефлюксных смесей. Значения рН пресной смеси «Беллакт иммунис 2» составляют 5,90–6,30, что очень близко по значениям к кисломолочным смесям. При восстановлении молочных смесей водами с разными показателями рН (кипяченая водопроводная, детские бутылированные воды) водородный показатель первых меняется незначительно. Так, рН пресных и антирефлюксных смесей находится в диапазоне 6,67±0,76, кисломолочных – 5,75±0,55. Очевидно, что восстановленные смеси обладают буферными свойствами за счет белков, входящих в их состав.

Механизм действия белкового буфера молочных смесей определяется тем, что молекулы белка, в кристаллическом состоянии содержащие некоторое количество свободных amino- и карбоксильных групп, по своей природе являются амфотерными электролитами. В щелочной среде белок диссоциирует как кислота и заряжается отрицательно, в кислой среде – как щелочь и заряжается положительно. При суспенди-

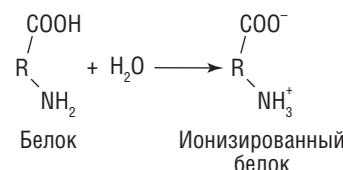
Таблица 1. рН питьевых вод и восстановленных на них молочных смесей (М±m)

Тип воды	рН воды	рН восстановленной молочной смеси						
		пресные		кисломолочные			антирефлюксные	
		“Nutrilak premium 1”	«Беллакт Иммунис 2»	“Nutrilak КМ 1”	«Беллакт КМ 1»	«Беллакт КМ 2»	“Enfamil A.R. 1”	“Friso vom 1”
Дистиллированная	5,32±0,05	7,19±0,05	6,05±0,05	5,96±0,05	5,35±0,05	5,83±0,05	7,35±0,05	7,12±0,05
«ФрутоНяня»	6,86±0,05	7,16±0,05	6,14±0,05	6,00±0,05	5,50±0,05	5,89±0,05	7,35±0,05	7,04±0,05
Кипяченая водопроводная	7,78±0,05	7,21±0,05	6,30±0,05	5,73±0,05	5,81±0,05	6,30±0,05	7,33±0,05	7,15±0,05
“Nutrilak AQUA”	7,30±0,05	7,25±0,05	6,30±0,05	6,11±0,05	5,75±0,05	5,98±0,05	7,43±0,05	7,12±0,05
“НіРР”	7,50±0,05	6,73±0,05	5,90±0,05	6,20±0,05	5,20±0,05	5,27±0,05	6,72±0,05	6,67±0,05
«Агуша»	7,43±0,05	6,71±0,05	5,94±0,05	6,24±0,05	5,26±0,05	5,23±0,05	6,68±0,05	6,65±0,05
«Архызик»	8,30±0,05	6,83±0,05	5,90±0,05	6,17±0,05	5,24±0,05	5,29±0,05	6,70±0,05	6,68±0,05

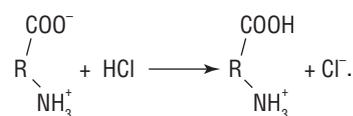
Таблица 2. Буферная емкость по кислоте молочных смесей, восстановленных разными типами вод (М±m)

Тип воды	Вк, ммоль/л					
	пресные		кисломолочные			антирефлюксные
	«Nutrilak premium 1»	«Беллакт Иммунис 2»	«Nutrilak KM 1»	«Беллакт KM 2»	«Enfamil A.R. 1»	«Friso vom 1»
Дистиллированная	6,06±0,05	9,01±0,05	11,11±0,05	30,30±0,05	9,52±0,05	7,09±0,05
«ФрутоНяня»	6,29±0,05	12,82±0,05	11,90±0,05	18,52±0,05	14,49±0,05	16,67±0,05
Кипяченая водопроводная	9,01±0,05	9,52±0,05	10,10±0,05	33,33±0,05	14,49±0,05	14,49±0,05
«Nutrilak AQUA»	7,09±0,05	9,80±0,05	10,75±0,05	20,83±0,05	8,77±0,05	11,90±0,05
«HiPP»	9,80±0,05	11,49±0,05	13,33±0,05	17,54±0,05	12,35±0,05	10,10±0,05
«Агуша»	8,77±0,05	10,42±0,05	12,82±0,05	19,61±0,05	10,42±0,05	12,82±0,05
«Архызик»	7,12±0,05	12,39±0,05	9,19±0,05	23,74±0,05	8,90±0,05	10,96±0,05

ровании молочных смесей в воде (рН около 7) все свободные функциональные группы находятся в ионизированном состоянии:



При попадании молочной смеси в желудок, где среда кислая, белки, находящиеся в виде ионов, будут связывать протоны кислоты и превращаться в катионы:



Таким образом, активная кислотность, обусловленная наличием соляной кислоты, будет снижаться. Данный процесс может способствовать замедлению и недостаточному расщеплению белков молочной смеси. Кроме этого, нейтрализация соляной кислоты может приводить к снижению активной кислотности, что может являться хорошим условием для колонизации кишечного тракта бактериями и простейшими.

Нами были определены буферные емкости по кислоте всех представленных смесей, разведенных разными типами питьевых вод. Как видно из данных табл. 2, для большинства молочных смесей наименьшая буферная емкость наблюдается на дистиллированной воде. При восстановлении смесей кипяченой водопроводной и детскими бутилированными водами буферная емкость увеличивается из-за наличия в составе вод различных катионов и анионов. Но большую роль в изменении буферных свойств, на наш взгляд, играют белки. Молочные смеси различаются по аминокислотному составу и, соответственно, имеют разное количество заряженных центров. Если в составе белка больше анионных радикалов (глутаминовая и аспарагиновая кислоты), то белок суммарно заряжен отрицательно, катионных радикалов (лизин, гистидин, аргинин) – положительно заряжен. Таким образом, чем ниже буферная емкость молочной смеси по кислоте, тем больше катионных центров в белке, и наоборот, чем выше буферная емкость – больше анионных центров. При попадании в желудок смесь с большей буферной емкостью будет снижать активную кислотность желудка. Использование разных типов вод может оказывать влияние на изменения буферной емкости восстановленных молочных смесей по кислоте. Так, широко используемая кипяченая водопроводная вода, а также детская вода «Агуша» увеличивают буферные свойства у 4 из представленных молочных смесей, а «ФрутоНяня» – у 5. Наименьшие значения буферной емкости (9,00±3,00 ммоль/л) наблюдались у 6 молочных смесей, восстановленных детскими бутилированными водами «Nutrilak AQUA», «HiPP» и «Архызик».

Таким образом, в результате экспериментальных исследований восстановленных молочных смесей установлено, что значения рН кисломолочных смесей ( $5,75 \pm 0,55$ ) меньше на единицу, чем у пресных и антирефлюксных

( $6,67 \pm 0,76$ ). Буферная емкость по кислоте молочных смесей, в пределах соответствующей группы (пресные, кисломолочные, антирефлюксные), существенно изменяется в зависимости от типа воды, которой ее восстанавливают.

## Сведения об авторах

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (Екатеринбург):

*Каргина Ольга Ивановна* – кандидат химических наук, старший преподаватель кафедры общей химии

E-mail: kargina-usma87@yandex.ru

*Белоконова Надежда Анатольевна* – доктор технических наук, доцент кафедры общей химии

E-mail: 89221503087@mail.ru

*Тиунова Елена Юрьевна* – кандидат медицинских наук, кафедра факультетской педиатрии

E-mail: elena\_tiunova@mail.ru

*Астриухина Ирина Игоревна* – студентка II курса педиатрического факультета

E-mail: Iria.5@mail.ru

*Савина Светлана Евгеньевна* – студентка III курса педиатрического факультета

E-mail: Iria.5@mail.ru

## Литература

1. Воронцов И.Н., Фатеева Е.М., Хазенок Л.В. Естественное вскармливание детей, его значение и поддержка. СПб. : Фолиант, 1998. 272 с.
2. Конь И.Я. Рациональное вскармливание и здоровье детей: современные аспекты // Рос. педиатр. журн. 1999. № 2. С. 45–48.
3. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk // Pediatrics. 2012. Vol. 3. P. e827–e841.
4. Koletzko D., Baker S., Cleghorn G. et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2005. Vol. 41. P. 584–599.
5. Al-Dabbas M.M., Al-Ismael K., Al-Abdullah B.M. Effect of chemical composition on the buffering capacity of selected dairy products // Jordan J. Agric. Sci. 2011. Vol. 7, N 4. P. 690–699.
6. Erickson P.R., Mazhari E. Investigation of the role of human breast milk in caries development // Pediatr. Dent. 1999. Vol. 21, N 2. P. 86–90.
7. Morriss F., Brewer E., Spedale S. et al. Relationship of human milk pH during course of lactation to concentrations of citrate and fatty acids // Pediatrics. 1986. Vol. 78, N 3. P. 458–464.

## References

1. Vorontsov I.N., Fateeva E.M., Hazenok L.V. Natural feeding children the value and support. St. Petersburg: Foliant, 1998: 272 p. (in Russian)
2. Kon' I.Ya. Rational feeding and children's health: current aspects. Rossiiskii pediatricheskii zhurnal [Russian Pediatric Journal]. 1999; Vol. 2: 45–8. (in Russian)
3. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics. 2012; Vol. 3: e827–41.
4. Koletzko D., Baker S., Cleghorn G., et al. Global standard for the composition of infant formula: recommendations of an ESPGHAN coordinated international expert group. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005; Vol. 41: 584–99.
5. Al-Dabbas M.M., Al-Ismael K., Al-Abdullah B.M. Effect of chemical composition on the buffering capacity of selected dairy products. Jordan J. Agric. Sci. 2011; Vol. 7 (4): 690–9.
6. Erickson P.R., Mazhari E. Investigation of the role of human breast milk in caries development. Pediatr Dent. 1999; Vol. 21 (2): 86–90.
7. Morriss F., Brewer E., Spedale S., et al. Relationship of human milk pH during course of lactation to concentrations of citrate and fatty acids. Pediatrics. 1986; Vol. 78 (3): 458–64.

**Для корреспонденции**

Радченко Елена Николаевна – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии с блоком палат реанимации и интенсивной терапии ГБУ «Областная клиническая больница» Минздрава Рязанской области  
 Адрес: 390039, г. Рязань, ул. Интернациональная, д. 3а  
 Телефон: (4912) 36-02-34  
 E-mail: lenusik.25@mail.ru

Е.Н. Радченко<sup>1</sup>, А.А. Низов<sup>1</sup>, А.Ю. Иванова<sup>1</sup>, Ю.С. Сидорова<sup>2</sup>, Л.С. Абрамова<sup>3</sup>, В.К. Мазо<sup>2</sup>

## Селеновый статус и возможности его диетической коррекции у больных с острым инфарктом миокарда с зубцом Q

The estimation of selen content in blood serum and the diet correction in patients with acute Q-wave myocardial infarction

E.N. Radchenko<sup>1</sup>, A.A. Nizov<sup>1</sup>,  
 A.Yu. Ivanova<sup>1</sup>, Yu.S. Sidorova<sup>2</sup>,  
 L.S. Abramova<sup>3</sup>, V.K. Mazo<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУ «Областная клиническая больница» Минздрава Рязанской области, Рязань

<sup>2</sup> ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

<sup>3</sup> ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии», Москва

<sup>1</sup> Regional Clinical Hospital, Ryazan

<sup>2</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

<sup>3</sup> Russian Federal Research Institute of Fisheries and Oceanography, Moscow

*Использование селеносодержащих специализированных пищевых продуктов в профилактическом и лечебном питании основано на предположении о том, что селен как антиоксидант потенциально может снижать риск развития заболеваний, связанных с окислительным стрессом. Гипотеза, что активные формы кислорода, образующиеся при реперфузии ишемизированного миокарда, повреждают кардиомиоциты, получила значительную поддержку в течение последних 10–15 лет. При этом селен в качестве компонента глутатионпероксидазы способствует защите от ишемического повреждения, улучшению функционального восстановления и снижению морфологических изменений в кардиомиоцитах. Была установлена низкая концентрация селена в сыворотке крови у пациентов в острой и подострой стадии острого инфаркта миокарда с зубцом Q (Q-ОИМ) ( $75,5 \pm 1,8$  мкг/л). Методом случайной выборки 72 больных с инфарктом миокарда (в возрасте от 40 до 75 лет) с зубцом Q (Q-ОИМ) были разделены на основную группу (42 пациента), получающую в дополнение к стандартной терапии специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания – джем из морской капусты с курагой, обогащенный селеном, и группу сравнения (30 пациентов). Исходно у 16 (38%) пациентов основной группы выявлено критическое содержание селена (менее 70 мкг/л) в сыворотке крови, через 2 нед после начала приема джема из морской капусты с курагой, обогащенного селеном (80 мкг в порции), только у 2 (7%) человек, а спустя месяц после приема селеносодержащего диетического продукта ни у одного из пациентов. Содержание селена в сыворотке крови*

с исходного уровня  $78,3 \pm 3,1$  мкг/л через 2 нед и месяц после начала приема продукта выросло соответственно на 16 и 20% ( $p < 0,05$ ). В группе сравнения в течение месяца стандартной терапии без диетической коррекции уровень селена сыворотки крови оставался в пределах критических и селендефицитных значений. Ни у одного из наблюдаемых пациентов, потреблявших джем из морской капусты с курагой, обогащенный селеном, не обнаружено неблагоприятных явлений. Отмечена хорошая переносимость исследуемого продукта.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, острый инфаркт миокарда с зубцом Q, селен, диетический продукт

*The use of selenium-containing specialized food products in prophylactic and therapeutic diets is based on hypothesis that selenium as antioxidant can potentially decrease the risk of oxidative stress induced diseases. There is a hypothesis, which is strongly supported during last 10–15 years that the reactive oxygen species are generated during ischemic myocardium reperfusion and cardiomyocyte damage. In addition selenium as an important component of glutathionperoxidase, it promotes protection against ischemic damage, improvement of functional regeneration and reduction of morphological changes in cardiomyocytes. We established a low serum selenium level in patients with acute and subacute stage of Q-wave myocardial infarction ( $75.5 \pm 1.8$  mcg/L). New dietary product – jam made of seaweed with dried apricot enriched with selenium – was included in patient diet. We observed 72 persons (40–75 years old) who were randomized in a control group (30 patients) on standard treatment and a main group (42 patients) that received the dietary product (80 mcg Se) in addition to the standard treatment. Critical serum selenium level was found initially in 16 main group patients (38%), in 2 patients (7%) 2 weeks later and in none of patients in a month of dietary jam treatment. Selen concentration in blood serum increased from basal value  $78.3 \pm 3.1$  mcg/L after 2 weeks of treatment by 16% and after one month of treatment by 20% ( $p < 0.05$ ). In the control group the serum selenium level remained on critical and selenium-deficient levels during a month on standard treatment without dietary compensation. No adverse events were revealed in patients of main group, the investigated product was well tolerated.*

**Keywords:** acute coronary syndrome, Q-wave myocardial infarction, selenium, dietary product

Согласно данным официальной статистики, около 40% людей в России умирают в активном трудоспособном возрасте (25–64 года), а удельный вес заболеваний сердечно-сосудистой системы в структуре смертности составляет 49,3% [1]. Госпитальная смертность в России от острого инфаркта миокарда (ОИМ) остается на уровне 15–16%, а от повторного инфаркта миокарда (ИМ) в 2011 г. она увеличилась на 33,7% по сравнению с 2000 г. [2]. При этом растет распространенность ожирения и сахарного диабета, а значит, следует ожидать роста заболеваемости ишемической болезнью сердца (ИБС).

Значительный прогресс в лечении острого коронарного синдрома (ОКС) и ИМ произошел в связи с широким внедрением тромболитиков [3] и интервенционных методов, улучшающих реперфузию миокарда, однако этого недостаточно. В 2011 г. чрескожное коронарное вмешательство получили 8,8% больных с ОИМ [4]. В последнее время все большее внимание исследователей

привлекает изучение связи селеновой обеспеченности организма больного с развитием и протеканием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [5, 6].

В научной медицинской литературе имеется достаточно сведений о негативном влиянии селеновой недостаточности на развитие атеросклероза, ИБС и ИМ [7–10]. Хотя процесс ишемии не вполне понятен, существует множество доказательств причастности активных форм кислорода (АФК), запускающих процессы свободнорадикального окисления липидов и повреждения белков у пациентов с ОКС с нарушением нормальной клеточной функции. В нормальном физиологическом состоянии АФК гомеостатически контролируются антиоксидантной системой ферментов, включающих селензависимые ферменты, активность которых зависит от адекватной обеспеченности организма селеном [11, 12]. Имеются данные, подтверждающие действие селенопротеина S на уменьшение индуцированного ишемией апоптоза клеток миокарда и свидетельствующие о том, что

селен в качестве кофактора участвует в регуляции экспрессии генов селенопротеинов [13–15]. В нашей стране проводились только экспериментальные исследования на животных по определению влияния селена на механизмы повреждения миокарда. Так, А.И. Кудрин и соавт. моделировали ИМ на белых крысах путем перерезки левой коронарной артерии и устанавливали связь между введением селенита натрия и течением ИМ [16]. Антиоксидантный эффект селена приводил к стабилизации мембран кардиомиоцитов, оказывая тем самым положительное влияние на глубину повреждения и сроки рубцевания миокарда, а одновременное применение витамина Е потенцировало влияние селена [17]. С.В. Николаев и соавт. [18] установили при моделировании экспериментального ИМ на крысах антиишемический эффект селенита натрия. Также в исследовании [19] была выявлена прямая корреляция между поступлением селена в условиях экспериментальной селенодефицитной диеты и активностью глутатионпероксидазы в сердечной мышце в условиях ишемии.

Суточное потребление селена для удовлетворения потребностей организма практически здоровых взрослых лиц составляет 55 мкг/сут для женщин и 70 мкг/сут для мужчин [20, 21]. Растительная пища, мясо и морепродукты являются основными пищевыми источниками селена, преимущественно в виде селенметионина и селенистеина, однако содержание селена в продуктах зависит от его концентрации в почве и воде, а также использования селенсодержащих удобрений [22].

Недостаточная обеспеченность селеном отмечается в различных регионах России, в том числе в Рязанской области [23].

Результаты изучения селенового статуса у больных ССЗ за 1966–2005 гг. проанализированы Flores-Mateo и соавт. [24]. Метаанализ включал 25 исследований с определением концентрации селена в крови или ногтях пальцев ног и 6 рандомизированных исследований, оценивающих эффективность заместительной терапии селеном. В наблюдательных исследованиях показано, что 50-процентное повышение концентрации селена в крови ассоциировано с 24-процентным снижением риска ИБС. Клиническими наблюдениями [25] установлено, что обеспеченность селеном имеет обратную зависимость с частотой ИБС, однако требуются дополнительные исследования для установления низкой концентрации селена как фактора риска ССЗ. На настоящий момент длительная заместительная монотерапия селеном не может рассматриваться как единственный способ предотвращения ССЗ. В то же время показана эффективность сочетания лекарственной терапии с дополнительным включением селена в питание больных ССЗ [24, 26].

В нашем предыдущем сообщении были представлены результаты определения уровня селена в сыворотке крови у больных с ОКС с исходом в Q-ОИМ, находящихся на стационарном и амбулаторном лечении [27].

**Целью** данного клинического исследования было изучение влияния на обеспеченность селеном больных с Q-ОИМ введения в рацион их питания на фоне стандартной терапии нового обогащенного органической формой селена диетического лечебного продукта.

## Материал и методы

В период с сентября 2011 г. по декабрь 2013 г. проведено открытое сравнительное исследование с участием 72 больных с Q-ОИМ, поступивших на лечение в отделение неотложной кардиологии с блоком палат реанимации и интенсивной терапии (БРИТ) на базе регионального сосудистого центра ГБУ Рязанской области «Областная клиническая больница», у которых сформировался Q-ОИМ. Диагноз Q-ОИМ (ОКС $\uparrow$ ST) основывался на общепринятых клинических, электрокардиографических и лабораторных показателях, в частности на маркерах некроза миокарда, с обязательным выполнением ЭхоКГ с целью получения данных о нарушениях функций миокарда левого желудочка. Исследование проведено с соблюдением всех правил GCP.

**Критерии включения:** давность ОКС не более 72 ч с исходом в Q-ОИМ, подписанное информированное согласие, возраст от 40 до 75 лет, достаточная комплаентность и приверженность больных к лечению.

**Критерии исключения:** обострение язвенной болезни желудка или двенадцатиперстной кишки, беременность и лактация, любые заболевания и состояния с неблагоприятным, по мнению врача, краткосрочным прогнозом, фибрилляция предсердий, наличие электрокардиостимулятора, необходимость проведения плановых хирургических вмешательств в течение 30 дней после включения в исследование, злоупотребление алкоголем, употребление наркотиков или психические расстройства.

Содержание селена в сыворотке крови определяли микрофлуориметрическим методом [28] с использованием международного аттестованного стандарта сыворотки крови человека «Seronom» (Дания). При оценке степени селеновой недостаточности использованы рекомендации классификаций А.В. Пырочкина [29] и Н.А. Голубкиной [5], согласно которым содержание сывороточного селена в крови: 115–120 мкг/л считается оптимальным, 114–90 мкг/л – субоптимальным, 89–70 мкг/л – дефицитным, <70 мкг/л – критическим [5].

Клинические, инструментальные и лабораторно-биохимические исследования были проведены на 4 визитах: визит 0 – в 1-е сутки ОИМ (V0); визит 1 – на 2–3-и сутки от начала ОИМ (V1); визит 2 – через 2 нед от начала ОИМ (V2), перед выпиской из стационара; визит 3 – через месяц от начала ОИМ (V3). Уровень селена в крови определяли на 1 (Se1), 2 (Se2) и 3-м (Se3) визитах.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов по лечению ОКС $\uparrow$ ST, пациенты в условиях кардиологического отделения получали

стандартную терапию, включавшую прием антикоагулянтов, дезагрегантов,  $\beta$ -блокаторов, статинов, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, нитратов. Выполнялись диагностическая коронароангиография, в показанных случаях тромболитическая терапия и чрескожные коронарные вмешательства. На протяжении всего исследования больные соблюдали разработанную для пациентов с ССЗ диету [30]; им проводилась лечебная физкультура [31].

Все больные находились на стационарном лечении в среднем 14 койко-дней в соответствии со стандартами продолжительности госпитализации больных с ОКС $\uparrow$ СТ, из них в БРИТ 2–3 дня. Специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания – джем – разработан и предоставлен РГУП ВНИРО и содержит: морскую капусту (ламинария), курагу, селеносодержащий ферментализат пищевых дрожжей. Пищевая ценность 100 г продукта: белок – 1 г, углеводы – 40 г, пищевые волокна – 10 г, йод – 1700 мкг, селен – 400 мкг, калорийность – 164 ккал. По показаниям безопасности исследованные образцы продукции соответствовали «Гигиеническим требованиям безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов» СанПиН 2.3.2.1078-01.

Больные основной группы в течение 30 дней (со 2–3-го дня ОИМ) в дополнение к стандартной терапии получали вместе с основным приемом пищи 20 г джема из морской капусты, содержащего 80 мкг селена в органической форме.

Результаты исследований обработаны статистически по общепринятым методикам (О.Ю. Реброва, 2002) при помощи программ Microsoft Excel 2010, StatSoft Statistica v6. OSR.

Описание количественных признаков, имеющих нормальное распределение, осуществлялось вычислением среднего показателя ( $M$ ), стандартного отклонения ( $m$ ). Для расчетов между группами применяли непараметрические ранговые критерии Манна–Уитни и Вилкоксона (критерий знаков  $Z$ ). Все статистические тесты были двусторонними с уровнем значимости 5%. Различия между группами считали достоверными при значении показателя  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Методом случайной выборки 72 пациента (56 мужчин и 16 женщин; средний возраст – 58,3 $\pm$ 1,1 года) были разделены на 2 группы: основная – 42 человека и группа сравнения – 30 человек. Обе группы наблюдавшихся пациентов были сопоставимы по гендерно-возрастным критериям, факторам риска, видам и тяжести ИМ, а также по тактике лечения в стационаре (табл. 1).

Положительная динамика клинических симптомов основного заболевания у пациентов с Q-ОИМ была в обеих группах выражена в равной степени (ангинозные боли, одышка, сердцебиение, перебои в работе сердца и др.). При поступлении в стационар ангиноз-

Таблица 1. Сравнительная характеристика обследованных

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Количество больных	42	30
Средний возраст	58,6 $\pm$ 1,4	57,8 $\pm$ 1,9
Пол:		
мужчины	34	22
женщины	8	8
Локализация ОИМ:		
передний	23	15
нижний	19	15
Острый ИМ	34	22
Повторный ИМ	8	8
<i>Факторы риска</i>		
Гипертоническая болезнь, степень средняя	2,5	2,6
Хроническая сердечная недостаточность, степень средняя	1,6	1,5
Сахарный диабет 2 типа/нарушение толерантности к глюкозе	3/1	3/2
Курящие	20	19
Отягощенная наследственность по ИБС	8	7
Злоупотребление алкоголем	10	11
<i>Особенности ведения больных</i>		
Чрескожные коронарные вмешательства	7	6
Тромболитическая терапия	25	19
Количество диагностических коронароангиографий	17	11
Время от начала ОИМ до госпитализации, ч	17,2 $\pm$ 4,4	9,9 $\pm$ 3,6
Сроки пребывания в стационаре в койко-днях	15,0 $\pm$ 1,7	15,7 $\pm$ 3,2
Количество дней лечения в БРИТ	2,0 $\pm$ 0,8	2,4 $\pm$ 0,9

ные боли той или иной степени выраженности и/или их эквивалент оставались практически у всех пациентов; полностью купированы они были только у 3 из 72 больных. На фоне проводимой стандартной медикаментозной терапии болевой синдром полностью исчез уже ко 2-му дню госпитализации (при недостаточности медикаментозного лечения проводилось оперативное вмешательство). В последующие дни стенокардический синдром не рецидивировал на протяжении всего периода наблюдения.

На первом визите средний уровень селена у всей когорты наблюдавшихся пациентов составил  $75,5 \pm 1,8$  мкг/л, что соответствует, согласно принятой классификации (как было отмечено выше), дефициту селена. Критическое исходное содержание микроэлемента у 42,5% всей когорты больных (табл. 2), вероятно, могло быть связано с острейшей стадией ИМ.

Следует отметить, что исходный уровень селена в группе сравнения ( $n=30$ ) и в основной группе ( $n=42$ ) достоверно не отличались и составили соответственно  $71,3 \pm 2,3$  и  $78,5 \pm 2,6$  мкг/л ( $p > 0,05$ ).

Все больные, потреблявшие диетический продукт, отмечали его хорошую переносимость и высокие органолептические свойства. За период клинических испытаний не было ни одного случая диспептических проявлений, аллергических реакций и других неблагоприятных побочных эффектов.

Мы проанализировали обеспеченность селеном на разных этапах терапии больных и стадиях заболеваний. Спустя 2 нед после инфаркта миокарда в основной группе был определен уровень селена сыворотки крови у 41 пациента, а в группе сравнения – у 27 человек (рис. 1).

Использование диетического лечебного продукта в основной группе в острую стадию ИМ привело к достоверному повышению концентрации селена в сыворотке крови на 18%. При этом следует отметить, что большинство пациентов имели исходно или критический, или дефицитный уровень селена сыворотки крови, а субоптимальный и оптимальный уровни были определены только у 5 и 2 пациентов соответственно. Но уже спустя 2 нед диетотерапии мы наблюдали значительно выросшую обеспеченность селеном больных: критический уровень содержания селена в сыворотке крови имел место только у 3 из 16 человек, а субоптимальный и оптимальный уровни селена в сыворотке крови были достигнуты у 21 пациента (см. табл. 2).

Через 2 нед от начала ОИМ из 27 пациентов группы сравнения уровень селена в сыворотке крови вырос только у 5 (18%) больных. При этом, как видно из данных, представленных в табл. 2, ни у одного пациента содержание селена в сыворотке крови не достигло оптимальных или субоптимальных значений и лишь у 5 из 15 человек критический уровень селена достиг дефицитного.

Спустя 1 мес после начала ОИМ мы проанализировали содержание селена сыворотки крови у 33 пациентов основной группы в стадию рубцевания ИМ. Как видно из данных, представленных на рис. 2, средний уровень селена сыворотки крови (Se3) еще несколько увеличился и отличался высокодостоверно ( $p < 0,01$ ) от исходного содержания селена в сыворотке крови у этих пациентов.

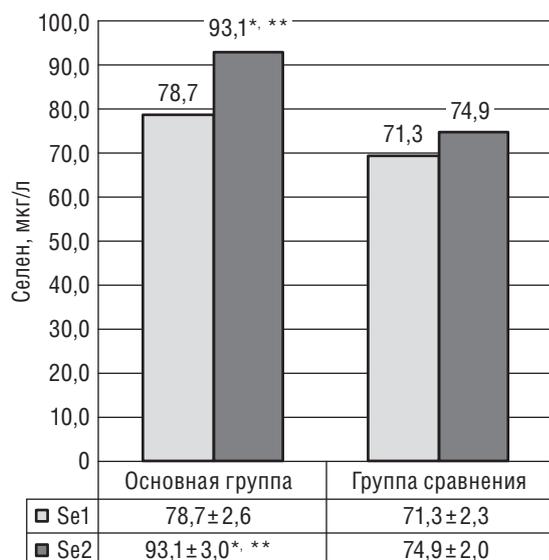
При этом исходно у 14 из 33 пациентов содержание селена сыворотки крови было критическим, но на фоне диетотерапии спустя 2 нед оно было определено только у 2 пациентов, а через 1 мес критическое содержание селена в сыворотке крови у пациентов основной группы не обнаруживалось. Кроме того, количество пациентов с субоптимальным уровнем селена в сыворотке крови также значительно выросло: с 3 человек исходно до 11 к концу 2-й недели и 18 через 1 мес. Таким образом, потребление селенсодержащего лечебного диетического продукта пациентами привело к росту их селеновой обеспеченности; содержание селена в сыворотке крови через 2 нед и 1 мес после начала приема продукта выросло соответственно на 16 и 20%.

У незначительной части пациентов с исходным уровнем селена в пределах оптимальных и субоптимальных значений потребление продукта, обогащенного селеном, способствовало повышению уровня селена через 2 нед выше оптимальных значений, но при этом уже к 4-й неделе отмечалось его снижение вновь до оптимальных значений. Только у одного пациента с исходным уровнем селена в 127,1 мкг/л через месяц он вырос до 153,2 мкг/л, но это не привело к каким-либо побочным эффектам.

Полученные результаты свидетельствует о том, что стандартная медикаментозная терапия не приводит к значимому изменению уровня селена. В то же время установлена высокая эффективность использования селенсодержащего диетического лечебного продукта в питании больных с ОКС с исходом в Q-ОИМ, у которых удается в кратчайшие сроки скорректировать селеновый статус.

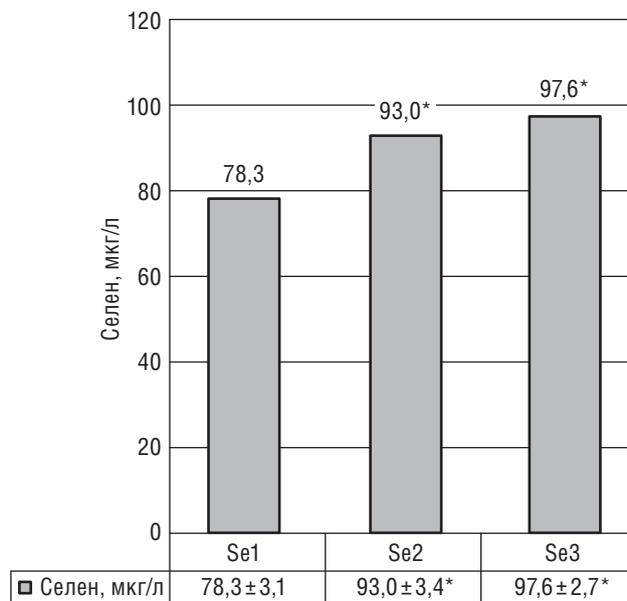
**Таблица 2.** Динамика обеспеченности селеном (количество пациентов с уровнем селена в сыворотке крови) через 2 нед от начала острого инфаркта миокарда в основной ( $n=41$ ) и контрольной ( $n=27$ ) группах

Группа обследованных		Уровень селена в сыворотке крови, мкг/л			
		50-69	70-89	90-114	>115
Основная группа	Se1	16 (39%)	18 (44%)	5 (12%)	2 (5%)
	Se2	3 (7%)	17 (42%)	16 (39%)	5 (12%)
Группа сравнения (контрольная)	Se1	15 (56%)	11 (40%)	1 (4%)	0
	Se2	10 (37%)	15 (56%)	2 (7%)	0



**Рис. 1.** Динамика изменения уровня селена сыворотки крови у пациентов основной группы (n=41) и группы сравнения (n=27) через 2 нед от начала острого инфаркта миокарда

\* – статистическая значимость различий относительно группы сравнения (p<0,05); \*\* – статистическая значимость различий по сравнению с исходным уровнем (p<0,05).



**Рис. 2.** Изменение содержания селена в сыворотке крови пациентов основной группы (n=33) через 2 нед и 1 мес от начала острого инфаркта миокарда

\* – статистическая значимость различий относительно исходного уровня (p<0,05).

**Таблица 3.** Динамика обеспеченности селеном (количество пациентов с уровнем селена в сыворотке крови) основной группы (n=33) через 2 нед и 1 мес диетотерапии

Обследование	Уровень селена, мкг/л			
	50-69	70-89	90-114	>115
Se1	14 (42%)	14 (42%)	3 (9%)	2 (7%)
Se2	2 (7%)	15 (46%)	11 (34%)	4 (13%)
Se3	0 (0%)	12 (36%)	18 (55%)	3 (9%)

## Заключение

Потребление нового специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания – селенсодержащего джема из морской капусты – обеспечивает

повышение обеспеченности селеном больных с Q-ОИМ с различными переходными периодами ишемии миокарда. Установлена высокая биодоступность селена в составе апробируемого продукта, что позволяет его рекомендовать больным с Q-ОИМ с пониженным селеновым статусом.

## Сведения об авторах

*Радченко Елена Николаевна* – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии с блоком палат реанимации и интенсивной терапии ГБУ «Областная клиническая больница» Минздрава Рязанской области (Рязань)

E-mail: lenusik.25@mail.ru

*Низов Андрей Алексеевич* – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ «Областная клиническая больница» Минздрава Рязанской области (Рязань)

E-mail: nizov@post.rzn.ru

*Иванова Анастасия Юрьевна* – врач-кардиолог отделения неотложной кардиологии с блоком палат реанимации и интенсивной терапии ГБУ «Областная клиническая больница» Минздрава Рязанской области (Рязань)

E-mail: nastya\_doctor@list.ru

*Сидорова Юлия Сергеевна* – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

*Абрамова Любовь Сергеевна* – доктор технических наук, профессор, советник директора по рациональному использованию водных биоресурсов ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт рыбного хозяйства и океанографии» (Москва)

E-mail: abramova@vniro.ru

*Мазо Владимир Кимович* – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: mazo@ion.ru

## Литература

1. Доклад ВОЗ «Сердечно-сосудистые заболевания» // Информационный бюллетень № 317, сент. 2009. С. 13.
2. Ощепкова Е.В., Ефремова Ю.Е., Карпов Ю.А. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. // Тер. арх. 2013. № 4. С. 4–10.
3. Беллил С., Якушин С.С., Ахметьев С.Б., Юневич Д.С. Сравнительный прогноз у больных пожилого и старческого возраста с перенесенным инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в течение 12 месяцев наблюдения в зависимости от различных схем реперфузионной терапии // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2015. № 1. С. 90–94.
4. Алякин Б.Г., Абросимов А.В. Современное состояние ренггенэндоваскулярного лечения острого коронарного синдрома и перспективы его развития в Российской Федерации // Комплексные пробл. сер.-сосуд. заболеваний. 2013. № 1. С. 5–9.
5. Голубкина Н.А. Папазян Т.Т. Селен в питании: растения, животные, человек. М., 2006. 255 с.
6. Мазо В.К. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов и антиоксидантов. М.: Миклош, 2009. С. 14–15.
7. Laclaustra M., Navas-Acien A., Stranges S., Ordovas J.M. et al. Serum selenium concentrations and hypertension in the US population // Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes. 2009. Vol. 2. P. 369–376. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831552.
8. Rayman M.P. Selenium and human health // Lancet. 2012. Vol. 379. P. 1256–1268. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
9. Salonen J.T., Alfthan G., Huttunen J.K., Pikkarainen J. et al. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study // Lancet. 1982. Vol. 2. P. 175–179.
10. Stranges S., Laclaustra M., Ji C., Cappuccio F.P. et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults // J. Nutr. 2010. Vol. 140. P. 81–87. doi: 10.3945/jn.109.111252.
11. Brigelius-Flohe R., Banning A., Schnurr K. Selenium-dependent enzymes in endothelial cell function // Antioxid. Redox Signal. 2003. Vol. 5. P. 205–215.
12. Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases // Cardiovasc. Risk. 1996. Vol. 3. P. 42–47.
13. Crack P.J., Taylor J.M., Flentjar N.J., de Haan J. et al. Increased infarct size and exacerbated apoptosis in the glutathioneperoxidase-1 (Gpx-1) knockout mouse brain in response to ischemia/reperfusion injury // J. Neurochem. 2001. Vol. 78. P. 1389–1399.
14. Fradejas N., Pastor M.D., Mora-Lee S., Tranque P. SEPS1 gene is activated during astrocyte ischemia and shows prominent antiapoptotic effects // Mol. Neurosci. 2008. Vol. 35. P. 259–265.
15. Monget A.L., Richard M.J., Cournot M.P. et al. Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defence system in the elderly // Eur. J. Clin. Nutr. 1996. Vol. 50. P. 443–449.
16. Кудрин А.Н., Коган А.Х., Королев В.В. Свободнорадикальное окисление липидов в патогенезе инфаркта миокарда и лечебно-профилактическая роль антиоксидантов – селенита натрия и его комбинации с витамином Е // Кардиология. 1978. № 2. С. 115–118.
17. Trankmann P., Thiele R., Winnefeld K., Seliger K. Effect of administration of selenium and vitamin E on heart failure and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarct // Med. Klin. (Munich). 1999. Vol. 94, suppl. P. 78–80.
18. Николаев С.В., Кудрин А.Н., Кактурский Л.В. Лечебно-профилактическое влияние селенита натрия на течение экспериментального инфаркта миокарда // Фармакол. и токсикол. 1976. № 5. С. 571–574.
19. Toufektsian M.C., Boucher F., Pucheu S., Tanguy S. et al. Effects of selenium deficiency on the response of cardiac tissue to ischemia and reperfusion // Toxicology. 2000. Vol. 148, N 2–3. P. 125–132.
20. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2,3,1,2432-08.
21. Institute of Medicine. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids Washington, DC: National Academy Press, 2000.
22. Shamberger R.J. Selenium in the drinking water and cardiovascular disease // Environ. Pathol Toxicol. 1980. Vol. 4. P. 305–308.
23. Селезнев В. С., Якушин С.С., Петруханова С.В., Мазо В.К. Обеспеченность селеном при хронической сердечной недостаточности различной этиологии // Вопр. питания. 2011. Т. 80, № 6. С. 62–66.
24. Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriuso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: A meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2006. Vol. 84. P. 762–773.
25. Salonen J.T., Salonen R., Seppanen K. Effects of antioxidant supplementation on platelet function: a randomized pair-matched, placebo-controlled, double-blind trial in men with low antioxidant status // Am. J. Clin. Nutr. 1991. Vol. 53. P. 1222–1229.
26. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 345. P. 1583–1592.
27. Радченко Е.Н., Низов А.А., Иванова А.Ю., Сидорова Ю.С. Содержание селена в сыворотке крови у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q // Вопр. питания. 2015. Т. 84, № 3. С. 64–69.
28. Тутельян В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А. Методы контроля. Химические факторы. Определение селена в продуктах питания. Методические указания МУК 4.1.033-95. 1995. Гл. 4.1.
29. Пырочкин, В.М., Мойсеенок А.Г. Эффективность сочетанного применения функционально связанных витаминов и селена для коррекции дисфункции эндотелия у больных ИБС с перенесенным инфарктом миокарда // Гродненской областной клинической больницы 60 лет. Через инновации – к успеху: материалы науч.-практ. конф. Гродно, 2009. С. 458–466.
30. Якушин С.С., Филиппов Е.В. Основные направления первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2014. № 4. С. 55–68.
31. Национальные рекомендации по диагностике и лечению больных острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST ЭКГ // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2007. № 6 (8). Прил. 1.

## References

1. WHO report: Cardiovascular Diseases. Bulletin 317, Sept. 2009. (in Russian)
2. Oshchepkova E.V., Efremova Yu.E., Karpov Yu.A. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000–2011. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2013; Vol. 4: 4–10. (in Russian)
3. Bell S., Jakushin S.S., Aksent'ev S.B., Yunevich D.S. Comparative prognosis in patients with elderly with myocardial infarction-segment elevation st in the 12 months of observation, depending on the different schemes reperfusion therapy. [Russian Biomedical Herald them. Academician I.P. Pavlova]. 2015; Vol. 1: 90–4. (in Russian)
4. Alekjan B.G., Abrosimov A.V. The current situation and future of the percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome in Russian Federation. *Kompleksnyye problemy serdechno-sosudistyh zabolevaniy [Complex Issues of Cardiovascular Diseases]*. 2013; Vol. 1: 5–9. (in Russian)
5. Golubkina N.A., Papazyan T.T. Selenium in the diet: plants, animals, people. Moscow, 2006: 255 p. (in Russian)
6. Mazo V.K., Gmoshinskij I.V., Shirina L.I. New alimentary sources of essential microelements and antioxidants. Moscow: Miklosh, 2009: 14–5. (in Russian)
7. Laclaustra M., Navas-Acien A., Stranges S., Ordovas J.M., et al. Serum selenium concentrations and hypertension in the US population. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009; Vol. 2: 369–76. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.108.831552.
8. Rayman M.P. Selenium and human health. *Lancet*. 2012; Vol. 379: 1256–68. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61452-9.
9. Salonen J.T., Alfthan G., Huttunen J.K., Pikkarainen J., et al. Association between cardiovascular death and myocardial infarction and serum selenium in a matched-pair longitudinal study. *Lancet*. 1982; Vol. 2: 175–9.
10. Stranges S., Laclaustra M., Ji C., Cappuccio F.P., et al. Higher selenium status is associated with adverse blood lipid profile in British adults. *J Nutr*. 2010; Vol. 140: 81–7. doi: 10.3945/jn.109.111252.
11. Brigelius-Flohe R., Banning A., Schnurr K. Selenium-dependent enzymes in endothelial cell function. *Antioxid Redox Signal*. 2003; Vol. 5: 205–15.
12. Neve J. Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases. *Cardiovasc Risk*. 1996; Vol. 3: 42–7.
13. Crack P.J., Taylor J.M., Flentjar N.J., de Haan J., et al. Increased infarct size and exacerbated apoptosis in the glutathioneperoxidase-1 (Gpx-1) knockout mouse brain in response to ischemia/reperfusion injury. *J Neurochem*. 2001; Vol. 78: 1389–99.
14. Fradejas N., Pastor M.D., Mora-Lee S., Tranque P. SEPS1 gene is activated during astrocyte ischemia and shows prominent antiapoptotic effects. *Mol Neurosci*. 2008; Vol. 35: 259–65.
15. Monget A.L., Richard M.J., Cournot M.P., et al. Effect of 6 month supplementation with different combinations of an association of antioxidant nutrients on biochemical parameters and markers of the antioxidant defence system in the elderly. *Eur J Clin Nutr*. 1996; Vol. 50: 443–9.
16. Kudrin A.N., Kogan A.H., Korolev V.V. Lipid peroxidation in pathogenesis of myocardial infarction and medicinal and preventive role of antioxidants sodium selenite and its combination with vitamin E. *Kardiologiya [Cardiology]*. 1978; Vol. 2: 115–8. (in Russian)
17. Trankmann P., Thiele R., Winnefeld K., Seliger K. [Effect of administration of selenium and vitamin E on heart failure and ventricular arrhythmias in patients with acute myocardial infarct]. *Med Klin. (Munich)*. 1999; Vol. 94 (suppl.): 78–80. (in German).
18. Nikolaev S.V., Kudrin A.N., Kakturskij L.V. Medicinal and preventive influence of sodium selenite on the course of experimental myocardial infarction. *Farmakologiya i toksikologiya [Pharmacology and Toxicology]*. 1976; Vol. 5: 571–4. (in Russian)
19. Toufektsian M.C., Boucher F., Pucheu S., Tanguy S., et al. Effects of selenium deficiency on the response of cardiac tissue to ischemia and reperfusion. *Toxicology*. 2000; Vol. 148 (2–3): 125–32.
20. Reference levels of physiological demands in energy and alimentary products in different population groups of Russian Federation. Guidelines G 2,3,1,2432-08. (in Russian)
21. Institute of Medicine. Panel on Dietary Antioxidants and Related Compounds, Subcommittees on Upper Reference Levels of Nutrients and Interpretation and Uses of Dietary Reference Intakes, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Dietary reference intakes for vitamin C, vitamin E, selenium and carotenoids Washington, DC: National Academy Press, 2000.
22. Shamberger R.J. Selenium in the drinking water and cardiovascular disease. *Environ Pathol Toxicol*. 1980; Vol. 4: 305–8.
23. Seleznev S.V., Yakushin S.S., Petrukhanova A.V., Mazo V.K. Selenium provision in heart failure of different aetiology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (6): 62–6. (in Russian)
24. Flores-Mateo G., Navas-Acien A., Pastor-Barriso R., Guallar E. Selenium and coronary heart disease: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2006; Vol. 84: 762–73.
25. Salonen J.T., Salonen R., Seppanen K. Effects of antioxidant supplementation on platelet function: a randomized pair-matched, placebo-controlled, double-blind trial in men with low antioxidant status. *Am J Clin Nutr*. 1991; Vol. 53: 1222–9.
26. Brown B.G., Zhao X.Q., Chait A. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med*. 2001; Vol. 345: 1583–92.
27. Radchenko E.N., Nizov A.A., Ivanova A.Yu., Sidorova Yu.S. The content of selen in blood plasma in patients with acute Q-wave myocardial infarction. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (3): 64–9. (in Russian)
28. Tutelyan V.A., Khotimchenko S.A., Golubkina N.A. Control methods. Chemical factors. Determination of selenium in foods. Guidelines MUK 4.1.033-95. 1995. Ch. 4.1. (in Russian)
29. Pyrochkin V.M., Moiseenok A.G. The effectiveness of the combined use of functionally related vitamins and selenium for the correction of endothelial dysfunction in patients with coronary artery disease with myocardial infarction. In: Grodno Regional Hospital 60 years. Through innovation to success: scientific and practical materials of conference. Grodno, 2009: 458–66. (in Russian)
30. Jakushin S.S., Filippov E.V. The main directions of the primary prevention of cardiovascular disease. *Science Young – Eruditio Juvenium*. 2014; Vol. 4: 55–68. (in Russian)
31. National guidelines on management and treatment of patients with acute myocardial infarction with ST-elevation on ECG. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Treatment and Prevention]*. 2007; Vol. 6 (8). Suppl. 1. (in Russian)

**Для корреспонденции**

Щекотова Анна Владимировна – кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры «Технология молочных продуктов. Товароведение и экспертиза товаров» ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления»  
 Адрес: 670013, Республика Бурятия, г. Улан-Удэ, ул. Ключевская, д. 40в  
 Телефон: (3012) 41-72-06  
 E-mail: anna-krivonosova@yandex.ru

И.С. Хамагаева, А.В. Щекотова, С.Н. Хазагаева, А.С. Столярова

## Исследование механизма связывания железа казеиновыми фосфопептидами

Investigation of the mechanism of bivalent iron binding by casein phosphopeptides

I.S. Khamagaeva, A.V. Shchekotova, S.N. Khazagaeva, A.S. Stolyarova

ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», Улан-Удэ  
 East Siberia State University of Technology and Management, Ulan-Ude

*В статье представлены результаты исследований механизма связывания (хелатирования) железа казеиновыми фосфопептидами (КФП). Изучены молекулярно-массовые распределения водных растворов казеиновых фосфопептидов, полученных ферментативным гидролизом казеината натрия различными протеиназами. Наибольшее количество низкомолекулярных пептидов с молекулярной массой менее 2,8 кДа обнаружено в трипсиновом гидролизате. Пепсиновый и химотрипсиновый гидролизаты имеют близкий качественный состав и содержат пептиды с более высокой молекулярной массой. При гидролизе казеината натрия химозином в основном образуются высокомолекулярные пептиды, а фрагменты с молекулярной массой менее 2,8 кДа не обнаружены. При исследовании хелатирующей способности КФП установлено, что максимальное количество железа связывают пептидные фракции трипсинового гидролизата. В пептидных комплексах трипсинового гидролизата удельное содержание железа составляет 18,8 мг/г белка, а химотрипсинового и пепсинового – 13,2 и 11,3 мг/г белка соответственно. Отмечено, что с увеличением дозы железа степень хелатирования микроэлемента во всех гидролизатах снижается. Хроматографические исследования показали, что более 70% хелатированного железа в трипсиновом и пепсиновом гидролизатах обнаружено в пептидных фракциях с молекулярной массой 0,5–1,4 кДа и только 30% – во фракциях с молекулярной массой 1,4–4,5 кДа. Методом масс-спектропии изучены аминокислотные пептидные профили КФП в трипсиновом гидролизате. Установлено, что после взаимодействия аминокислот с железом величина пиков молекулярного иона на участках -Val-Ser-Ser-Glu-Glu-, а также -Ala-Glu-Ser-Ser-Ser-Glu-Glu- увеличивается на 15–25%, что указывает на связывание данных аминокислот с металлом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что основная часть железа связывается с низкомолекулярной фракцией относительно коротких пептидов молекулярной массой 1,4–4,5 кДа. Отмечено, что при ферментативном гидролизе казеината натрия трипсином образуется наибольшее количество низкомолекулярных пептидов, которые связывают железо и повышают его биодоступность. Следует отметить, что хелатированные комплексы будут легко проникать внутрь клеток, освобождая*

металл именно там, где это необходимо, защищая его при этом от окисления и взаимодействия с другими элементами в желудочно-кишечном тракте. Полученные результаты позволили оптимизировать питательную среду и обеспечить высокое хелатирование железа.

**Ключевые слова:** казеиновые фосфопептиды, железо, солюбилизация, хелатирование, молекулярно-массовое распределение, гидролиз

*The article presents the results of investigations of mechanism of binding (chelation) of iron by casein phosphopeptides (CPP<sub>s</sub>). Molecular mass distribution of peptides in the form of the aqueous solutions of casein phosphopeptides, obtained by enzymatic hydrolysis of sodium caseinate by various proteinases has been studied. The greatest number of low-molecular peptides with molecular weight less than 2.8 kDa has been detected in the trypsin hydrolysate. Peptic and chymotryptic hydrolysates have similar qualitative composition and contain peptides with higher molecular weight. Under chymosin hydrolysis of sodium caseinate, mainly peptides with high molecular weight were formed, and fragments with molecular weight less than 2.8 kDa were not detected. In the study of chelating ability of CPP<sub>s</sub> it has been found that the maximum amount of iron was bound by peptide fraction of trypsin hydrolysate. Iron content in peptide complexes of trypsin hydrolysate was 18.8 mg/g of protein, and in those of himotrypsin hydrolysate and pepsin hydrolysate – 13.2 and 11.3 mg/g protein, respectively. It was noted that with increasing doses of iron, the degree of chelation of this micronutrient in all hydrolysates reduced. Chromatographic studies have shown that more than 70% of chelated iron in pepsin and trypsin hydrolysates, was found in peptide fractions with a molecular weight of 0.5–1.4 kDa and only 30% in fractions with a molecular weight of 1.4–4.5 kDa. Amino acid profiles of CPP<sub>s</sub> peptides have been studied in trypsin hydrolysate by using mass-spectroscopy. It was found that after the interaction of amino acids with iron the value of molecular ion peaks on the plots -Val-Ser-Ser-Glu-Glu-, and -Ala-Glu-Ser-Ser-Ser-Glu-Glu- increased by 15–25%, indicating the binding of these amino acids with the metal. The data obtained showed that most of the iron was associated with low molecular weight fraction of relatively short peptides of molecular weight from 1.4 to 4.5 kDa. It was noted that enzymatic hydrolysis of sodium caseinate by trypsin produced the greatest amount of low molecular weight peptides that bond iron and increased its bioavailability. It should be noted that chelated complexes are easy to penetrate into the cells, freeing the metal exactly where it is needed, protecting it from oxidation and interaction with other elements in the gastrointestinal tract. The results obtained allowed to optimize the nutrient medium and to provide high chelation of iron.*

**Keywords:** casein phosphopeptide, iron, solubilisate, chelation, molecular weight distribution, hydrolysis

**Ж**елезодефицитные состояния по-прежнему остаются актуальной и во многих отношениях нерешенной проблемой современной медицины [1–4]. Учитывая, что в повседневной жизни человек потребляет железо в составе растительных и животных продуктов и что наличие аминокислот и пептидов, а также белков животного происхождения способствует лучшему усвоению организмом этого микроэлемента, представляется целесообразным обогащать рационы питания именно органическими формами железа.

Из данных литературы известно, что в качестве биологически активных добавок к пище (БАД) может ис-

пользоваться биомасса микроводорослей, обогащенная железоорганическими соединениями, нормализующая обмен железа у человека и животных. Однако нерешенной проблемой массового культивирования микроводорослей является нестабильность выхода биомассы и ее состава [5]. В настоящее время обсуждается [6, 7] возможность использования в качестве источника биодоступного железа наночастиц среднего фосфата железа (III) (FePO<sub>4</sub>). Приведенные результаты показывают, что использование нерастворимых и химически инертных наночастиц FePO<sub>4</sub> имеет хорошие перспективы, однако данный вопрос требует дополнительного изучения.

Кроме того, нерастворимые формы наночастиц  $\text{FePO}_4$  могут вызывать побочные эффекты в виде раздражения слизистой желудочно-кишечного тракта. Поэтому биологически активные вещества естественного происхождения более предпочтительны для организма, так как действуют гораздо мягче и более длительно. К таким родственным организму человека биологически активным веществам относятся казеиновые фосфопептиды (КФП) [8–12].

Необходимо отметить, что исключительная биодоступность кальция из молока и молочных продуктов обусловлена наличием КФП, которые образуются в желудочно-кишечном тракте при переваривании казеина и обеспечивают высокую растворимость кальция в тонкой кишке [8].

С учетом хелатирующей способности КФП нами разработан новый вид БАД на основе биомассы пропионовокислых бактерий, содержащей комплекс КФП, связанных с железом [13]. Выбор пропионовокислых бактерий в качестве объекта для создания железосодержащей БАД обусловлен тем, что они являются общепризнанными пробиотиками, устойчивы к действию желчных кислот и выдерживают низкую кислотность желудка, что очень важно для создания пробиотических препаратов [14]. Пропионовокислые бактерии растут в анаэробных условиях, синтезируют гемовые ферменты, супероксиддисмутазу, каталазу, пероксидазу, витамины группы В, особенно в большом количестве витамин  $\text{B}_{12}$ , что будет способствовать антиокислительной защите железа и его нормальному усвоению [14–16].

В отличие от других существующих средств профилактики дефицита железа разработанная нами БАД содержит высокое количество жизнеспособных клеток пропионовокислых бактерий и профилактическую дозу биодоступного железа.

**Цель** настоящей работы – исследование механизма связывания железа казеиновыми фосфопептидами.

## Материал и методы

Объектом исследования служил водный раствор КФП, который получали путем ферментативного гидролиза натриевого казеината [8, 17–19]. При получении КФП применяли схему одностадийного гидролиза казеината натрия с использованием пепсина (КФ 3.4.23.1), трипсина (КФ 3.4.21.4), химозина (КФ 3.4.23.4) и химотрипсина (КФ 3.4.21.1) при оптимальных для каждого фермента значениях pH. Реакцию проводили при соотношении фермент:субстрат 1:100 в течение 6 ч. После протеолитического переваривания гидролизаты подкисляли до pH 4,6. При этом в осадок выпадал интактный казеин и нерастворимые продукты его гидролиза, которые отделяли центрифугированием или ультрафильтрацией.

Для получения хелатированных комплексов железа с КФП в полученные гидролизаты казеината натрия

добавляли различное количество сульфата железа (5–20 мг/мл). С целью удаления из конечного продукта несвязанных ионов железа гидролизаты подвергали нанофильтрации.

В качестве источника железа использовали двухвалентную его соль ( $\text{FeSO}_4$ ).

Количество хелатированного железа (Fe) (т.е. процент связанного железа от первоначальной дозы) определяли колориметрическим методом [20]. Метод основан на измерении интенсивности окраски раствора комплексного соединения двухвалентного железа с ортофенантролином красного цвета.

Молекулярно-массовое распределение пептидов в составе водного раствора КФП оценивали эксклюзионной хроматографией среднего давления [21] на колонке “TSK GEL” (0,8×30 см) (“HR”, США) и колонке “Superose 12” (1,6×50 см) (“Pharmacia”, Швеция). Оптическую плотность элюируемого раствора регистрировали, используя проточный ультрафиолетовый детектор при длине волны 280 нм. В качестве элюента использовали буферный раствор 0,05 М  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ .

Пептидные фракции гидролизатов исследовали на времяпролетном MALDI масс-спектрометре “Ultraflex Tof/Tof” (“Bruker”, Германия) в одном из ведущих протомных центров страны, ЦКП «Протеом человека» (Москва), созданном на базе отдела постгеномных технологий ФГБНУ ИБМХ [22, 23].

Для характеристики связывания железа с пептидными структурами КФП было проведено хроматографическое исследование весовым методом в диапазоне от свободного до полного объема хроматографической колонки [24].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы Statistica 6. Использовали непараметрический критерий Манна–Уитни (для сравнения независимых выборок). Значимыми считали различия, если вероятность ошибки  $p \leq 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

На первом этапе исследований были изучены молекулярно-массовые распределения КФП, полученных одностадийным гидролизом казеината натрия различными протеиназами в течение 6 ч. Результаты исследований представлены в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что через 6 ч гидролиза трипсином содержание низкомолекулярных пептидов с молекулярной массой (м.м.) менее 2,8 кДа составило 26,6%. Что касается пепсина и химотрипсина, то полученные гидролизаты при достаточно хорошей скорости гидролиза имеют весьма близкий качественный состав и содержат пептиды с более высокой м.м. в пределах 5,1–11,0 кДа, что в процентном соотношении составляет 21,4 и 19,5% соответственно. Количество пептидов с м.м. менее 2,8 кДа в этих гидролизатах не превышает 11%, что в 2,5 раза меньше, чем в трипсиновом гидролизате. При гидролизе

Таблица 1. Молекулярно-массовое распределение пептидных фракций в гидролизатах

Пределы молекулярных масс, кДа	Относительное распределение фракций, % в зависимости от используемого фермента			
	пепсин	трипсин	химозин	химотрипсин
>20	10,5±0,5	–	20,5±1,3	4,2±0,9
20,1–18,7	9,2±1,6	–	22,6±0,5	7,3±1,1
18,7–12,5	7,6±1,2	5,7±1,5	18,4±1,1	12,7±0,8
12,5–11,0	15,7±0,8	13,2±0,9	16,7±0,9	18,1±1,6
11,0–5,1	19,5±1,1	15,1±1,2	11,8±0,8	21,4±1,2**
5,1–2,8	14,4±1,4	17,0±1,6	9,4±1,4	15,1±1,3**
2,8–1,0	11,7±0,8*	26,6±0,9	–	10,6±0,5*
<1	10,1±0,9	22,1±0,7	–	9,5±1,1

Примечание. \* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя трипсинового гидролизата согласно критерию Манна–Уитни; \*\* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) от показателя пепсинового гидролизата согласно критерию Манна–Уитни.

химозином в основном присутствуют высокомолекулярные пептиды, а фрагменты с м.м. менее 2,8 кДа вообще не обнаружены. Таким образом, при ферментативном гидролизе казеината натрия трипсином обнаружено наибольшее количество низкомолекулярных пептидов.

На следующем этапе исследований было изучено влияние КФП в различных гидролизатах на солилизацию (хелатирование) железа. Для этого в водный раствор КФП вносили сульфат железа в количестве 5–20 мг/мл и оценивали степень хелатирования минерального вещества (т.е. процент связанного железа от первоначальной дозы). Результаты исследования представлены на рис. 1.

Из данных рис. 1 следует, что КФП проявляют различную хелатирующую активность. Максимальное количество хелатированных комплексов железа образуется в трипсиновом гидролизате при внесении 5 мг/мл железа и составляет 100%. В пептидных комплексах трипсинового гидролизата удельное содержание железа составляет 18,8 мг/г белка, а химотрипсинового и пепсинового – 13,2 и 11,3 мг/г белка соответственно. Отмечено, что с увеличением дозы железа степень хелатирования микроэлемента во всех гидролизатах снижается. Это, вероятно, объясняется тем, что КФП могут связывать только ограниченное число молекул железа, т.е. количество ионизированного микроэлемента не должно превышать количество имеющихся анионных гидрофильных участков аминокислот КФП.

Для изучения механизма связывания железа с пептидными структурами трипсинового и пепсинового гидролизатов был использован хроматографический метод (см. рис. 2).

Полученные данные (см. рис. 2) свидетельствуют о том, что в исследуемых растворах КФП преобладающей формой железа являются его комплексы с относительно короткими пептидами. Более 70% хелатированного железа в трипсиновом и пепсиновом гидролизатах обнаружено в пептидных фракциях с м.м. 0,5–1,4 кДа и только 30% – во фракциях с м.м. 1,4–4,5 кДа.

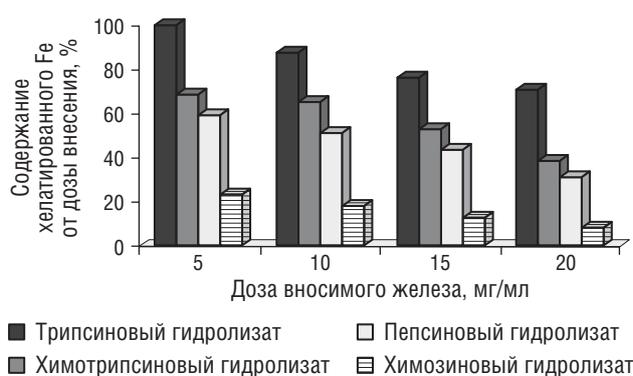
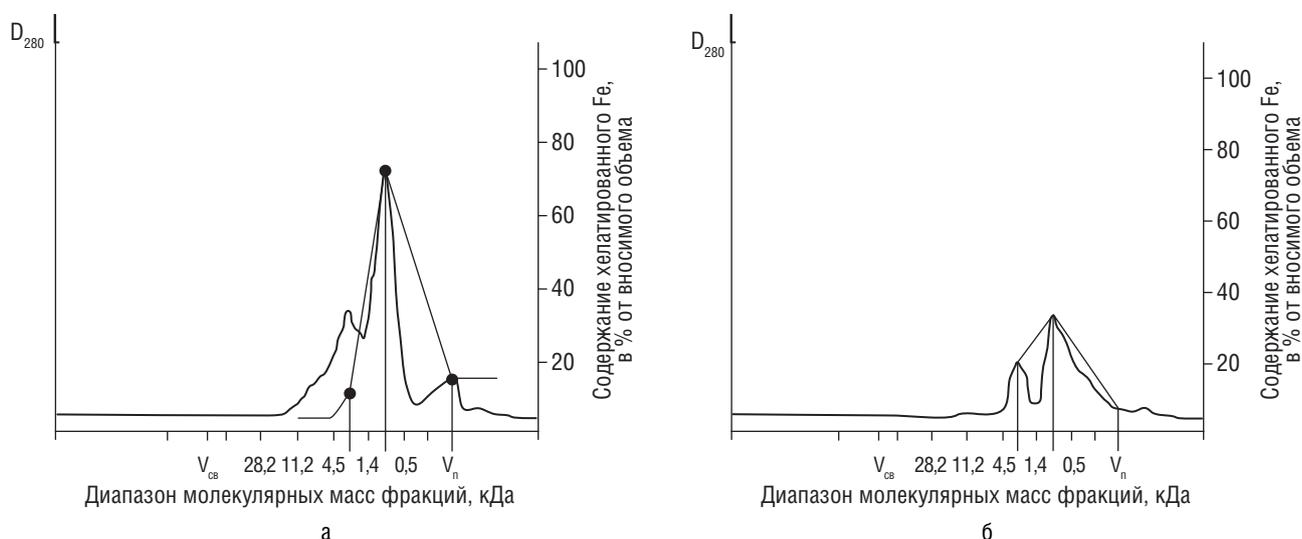


Рис. 1. Влияние казеиновых фосфопептидов в различных ферментализатах на хелатирование железа

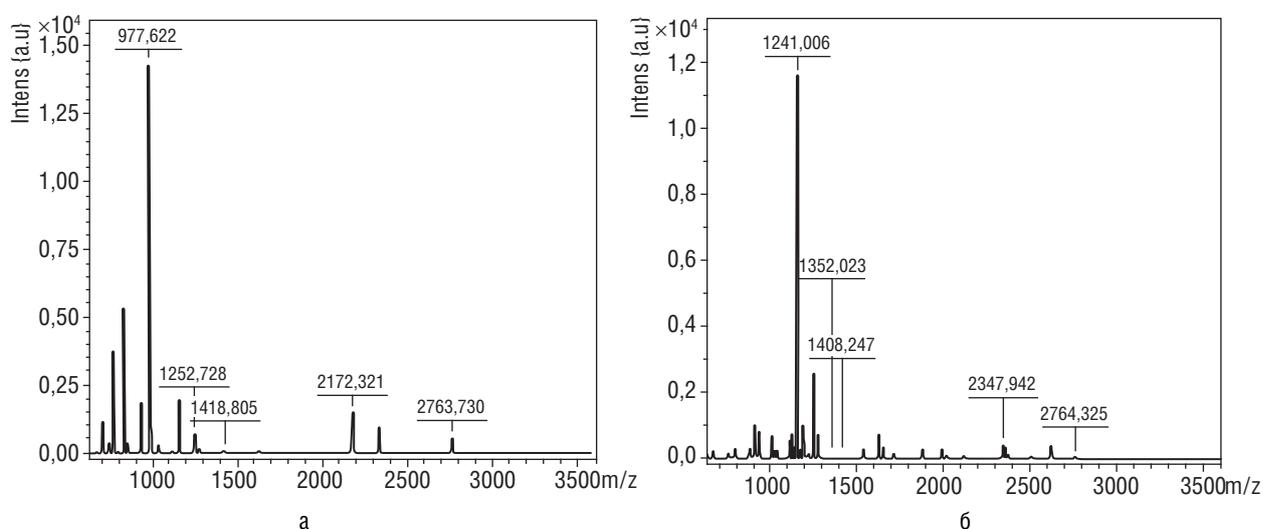
Известно, что минералосвязывающая способность КФП зависит от степени фосфорилирования [8, 17–19]. Исследования аминокислотных пептидных профилей КФП в трипсиновом гидролизате показали, что после взаимодействия аминокислот с железом величина  $m/z$  пиков молекулярного иона на участках -Val-Ser-Ser-Glu-Glu-, а также -Ala-Glu-Ser-Ser-Ser-Glu-Glu- увеличивается на 15–25% (рис. 3), что указывает на связывание данных аминокислот с металлом.

Следует отметить, что комплексообразование ионов железа с низкомолекулярными пептидами в гидролизатах влияет на молекулярно-массовое распределение пептидных фракций. Причиной изменений молекулярно-массового распределения могут быть, по-видимому, как преципитация части фракций относительно крупных пептидов при взаимодействии с ионами металла, так и возникновение «мостиков» или «сшивков» между молекулами коротких пептидов, координирующих центральный атом железа, что согласуется с гипотезой, выдвинутой авторами [25].

В результате исследований установлено, что взаимодействие пептидных структур гидролизата с катионным микроэлементом железа сопряжено со связыванием



**Рис. 2.** Хелатирующая способность фракций казеиновых фосфопептидов, выделенных из разных гидролизатов при внесении 5 мг/мл микроэлемента: трипсинового (а) и пепсинового (б) гидролизата



**Рис. 3.** Масс-спектры водного раствора казеиновых фосфопептидов, выделенных с использованием трипсина: без железа (а) и с добавлением 5 мг/мл железа (б)

ванием железа с относительно короткими пептидами в диапазоне м.м. 0,5–1,4 кДа. Такие хелатированные комплексы будут легко проникать внутрь клеток, освобождая металл именно там, где это необходимо, защищая его при этом от окисления и взаимодействия с другими элементами в желудочно-кишечном тракте.

Полученные результаты позволили оптимизировать питательную среду и обеспечить высокое хелатирование железа и активный рост пропионовокислых бактерий [13, 15].

Употребление 5 мл БАД, содержащей 2,25 мг хелатированного железа, обеспечит 20% от рекомендуемой суточной нормы потребления этого минерального вещества [13].

### Заключение

В результате проведенных исследований установлено, что железо связывается с относительно короткими низкомолекулярными фракциями КФП. Отмечено, что при ферментативном гидролизе казеината натрия трипсином образуется наибольшее количество низкомолекулярных пептидов, которые связывают железо и повышают его биодоступность. Методом масс-спектропии определены аминокислотная последовательность пептидных профилей КФП и участки взаимодействия аминокислот с железом. Полученные результаты открывают широкие перспективы для создания новых лечебно-профилактических продуктов, обогащенных легкоусвояемыми биодоступными микроэлементами.

## Сведения об авторах

*Хамагаева Ирина Сергеевна* – доктор технических наук, профессор, заведующая кафедрой «Технология молочных продуктов. Товароведение и экспертиза товаров» ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления», директор ООО МИП «Бифивит» (Улан-Удэ)

E-mail: mip.bifivit@mail.ru

*Щекотова Анна Владимировна* – кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры «Технология молочных продуктов. Товароведение и экспертиза товаров» ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)

E-mail: anna-krivonosova@yandex.ru

*Хазагаева Софья Николаевна* – кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры «Технология молочных продуктов. Товароведение и экспертиза товаров» ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)

E-mail: xasagaevasonya82@mail.ru

*Столярова Анна Сергеевна* – кандидат технических наук, доцент кафедры «Технология молочных продуктов. Товароведение и экспертиза товаров» ФГБОУ ВПО «Восточно-Сибирский государственный университет технологий и управления» (Улан-Удэ)

E-mail: anna\_sergsto@mail.ru

## Литература

1. Сельчук В.Ю., Чистяков С.С., Толокнов Б.О., Манзюк Л.В. др. Железодефицитная анемия: современное состояние проблемы // Рус. мед. журн. 2012. № 1. С. 1–8.
2. Смагулова И.Е., Шарманов Т.Ш., Балгимбеков Ш.А. Распространенность анемии у детей и женщин репродуктивного возраста в Казахстане и основные принципы ее профилактики // Вопр. питания. 2013. Т. 82, № 5. С. 58–63.
3. Струтынский А.В. Диагностика и лечение железодефицитных анемий // Рус. мед. журн. 2014. № 11. С. 839–844.
4. Stephenson L.S., Latham M.C., Ottesen EA. Global malnutrition // *Parasitology*. 2000. Vol. 121, suppl. 1. P. S5–22.
5. Голтвянский А.В., Сысенко Е.И. Биоаккумуляция железа и сезонная вариабельность продуктивности культуры микроводорослей *Dunaliella viridis* Teod // Биотехнология. Наука. Освіта. Практика: тези доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції. Дніпропетровськ, 2008. С. 18–19.
6. Верников В.М., Арианова Е.А., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. и др. Нанотехнологии в пищевых производствах: перспективы и проблемы // Вопр. питания. 2009. Т. 78, № 2. С. 4–17.
7. Распопов Р.В., Трушина Э.Н., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Биодоступность наночастиц оксида железа при использовании их в питании. Результаты экспериментов на крысах // Вопр. питания. 2011. Т. 80, № 3. С. 25–30.
8. Гаппаров М.М., Стан Е.Я. Влияние казеиновых фосфопептидов на биодоступность минералов // Вопр. питания. 2003. № 6. С. 40–44.
9. Chiu S.C.K., Kitts D.D. Antioxidant characterization of casein phosphopeptides from bovine milk // *Nutraceutical Beverages: Chemistry, Nutrition and Health Effects. Series A. ACS Symposium Series* / eds F. Shahidi, D.K. Weerasinghe. Washington, 2004. Vol. 871. P. 279–289.
10. Diaz M., Decker E.A. Antioxidant mechanisms of casein phosphopeptides and casein hydrolysates and their application in ground beef // *J. Agric. Food Chem.* 2004. Vol. 52. P. 8208–8213.
11. Dziuba J., Iwaniak A. Database of protein and bioactive peptide sequences // *Nutraceutical Proteins and Peptides in Health and Disease* / eds V. Mine, F. Shahidi. Boca Raton; London: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2006. P. 543–563.
12. Kamau S.M., Lu R.R., Chen W., Liu X.M. et al. Functional significance of bioactive peptides derived from milk proteins // *Food Rev. Int.* 2010. Vol. 26. P. 386–401.
13. Кривоносова А.В. Разработка технологии биологически активной добавки, обогащенной железом: автореф. дис. ... канд. тех. наук. Улан-Удэ, 2007.
14. Воробьева Л.И. Пропионовоокислые бактерии. М.: Изд-во МГУ, 1999. 300 с.
15. Хамагаева И.С., Кривоносова А.В. Влияние сульфата железа на активность пропионовоокислых бактерий // Мол. пром-сть. 2007. № 6. С. 33.
16. Хамагаева И.С., Кривоносова А.В. Влияние сульфата железа на синтез внеклеточных факторов адаптации пропионовоокислых бактерий // Мол. пром-сть. 2009. № 6. С. 71–72.
17. Berrocal R., Chanton S., Jullerat M.A., Pavillard B. et al. Tryptic phosphopeptides from whole casein. II Physicochemical properties related to the solubilization of calcium // *J. Dairy Res.* 1988. Vol. 56. P. 335–341.
18. Fitz Gerald R.J., Meisel H.M. Milk protein hydrolysis and bioactive peptides // *Advanced Dairy Chemistry*. 3rd ed. Pt B, Ch. 14 / eds P.F. Fox, P. McSweeney. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003. P. 675–698.
19. Juillerat M.A., Baechler R., Berrocal R., Chanton S. et al. Tryptic phosphopeptides from whole casein. I Preparation and analysis by fast protein liquid chromatography // *J. Dairy Res.* 1988. Vol. 56. P. 603–611.
20. ГОСТ 26928-86 Продукты пищевые. Метод определения железа. Введ. 1988-07-01. М.: Изд-во стандартов, 1988. Переиздан.: М.: Изд-во стандартиформ, 2010. С. 107–110.
21. Mori S., Barth H.G. Size-Exclusion Chromatography. Berlin: Springer, 1999. 234 p.
22. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books, 2009 («Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN: 978-1-60692-217-0).
23. URL: www.proteocentr.ru
24. Schoneich C., Kwok S.K., Wilson G.S. Separation and analysis of peptides and proteins // *Anal. Chem.* 1993. Vol. 65. P. 67–84.
25. Мазо В.К., Зорин С.Н., Гмошинский И.В., Баяржаргал Г. и др. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов. Комплексы цинка с ферментативным гидролизатом сывороточных белков коровьего молока // Вопр. дет. диетологии. 2003. Т. 1, № 6. С. 6–8.

## References

1. Selchuk V.Y., Chistyakov S.S., Toloknov B.O., Manzuk L.V., et al. Iron deficiency anemia: current state of the problem. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2012; Vol. 1: 1–8. (in Russian)

2. Smagulova I.E., Sharmanov T.Sh., Shamidin Sh.A. The prevalence of anemia in children and women of reproductive age in Kazakhstan and the basic principles of its prevention. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; Vol. 82 (5): 58–63. (in Russian)
3. Strutynskiy A.V. Diagnosis and treatment of iron deficiency. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. 2014; Vol. 11: 839–44. (in Russian)
4. Stephenson L.S., Latham M.C., Ottesen E.A. Global malnutrition. *Parasitology*. 2000; Vol. 121 (suppl. 1): S5–22.
5. Goltvynsky A.V., Sisenko E.I. Bioaccumulation of iron and seasonal variability in the productivity of microalgae cultures *Dunaliella viridis* Teod. *Biotechnology. Science. Education. Practice: abstracts of reports of IV International scientific-practical conference. Dnepropetrovsk*, 2008: 18–9. (in Ukrainian)
6. Vernikov V.M., Arianova E.A., Gmshinsky I.V., Homchenko S.A., et al. Nanotechnology in food production: prospects and challenges. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; Vol. 78 (2): 4–17. (in Russian)
7. Raspopov R.V., Trushina E.N., Gmshinsky I.V., Homchenko S.A. The bioavailability of nanoparticles of ferric oxide when used in nutrition. The results of experiments on rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (3): 25–30. (in Russian)
8. Gapparov M.M., Stan E.Y. The effect of casein phosphopeptides on the bioavailability of minerals. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2003; Vol. 6: 40–4. (in Russian)
9. Chiu S.C.K., Kitts D.D. Antioxidant characterization of casein phosphopeptides from bovine milk. In: Shahidi F., Weerasinghe D.K. (eds). *Nutraceutical Beverages: Chemistry, Nutrition and Health Effects. Series A. ACS Symposium Series*, 2004; Vol. 871: 279–289.
10. Diaz M., Decker E.A. Antioxidant mechanisms of casein phosphopeptides and casein hydrolysates and their application in ground beef. *J Agric. Food Chem.* 2004; Vol. 52: 8208–13.
11. Dziuba J., Iwaniak A. Database of protein and bioactive peptide sequences. In: V. Mine, F. Shahidi (eds). *Nutraceutical Proteins and Peptides in Health and Disease*. Boca Raton; London: CRC Press, Taylor and Francis Group, 2006: 543–563.
12. Kamau S.M., Lu R.R., Chen W., Liu X.M., et al. Functional significance of bioactive peptides derived from milk proteins. *Food Rev Int.* 2010; Vol. 26: 386–401.
13. Krivonosova A.V. Development of technology of biologically active additives, enriched with iron: Author's abstract of candidate of technical sciences. Ulan-Ude, 2007. (in Russian)
14. Vorobyova L.I. Propionic acid bacteria. Moscow: Publishing casam (MSU), 1999: 300 p. (in Russian)
15. Khamagaeva I.S., Krivonosova A.V. The effect of ferrous sulfate on the activity of propionic acid bacteria. *Molochnaya promyshlennost' [Dairy]*. 2007; Vol. 6: 33. (in Russian)
16. Khamagaeva I.S., Krivonosova A.V. The effect of ferrous sulfate on the synthesis of extracellular factors of adaptation of propionic acid bacteria. *Molochnaya promyshlennost' [Dairy]*. 2009; Vol. 6: 71–2. (in Russian)
17. Berrocal R., Chanton S., Jullerat M.A., Pavillard B., et al. Tryptic phosphopeptides from whole casein. II Physicochemical properties related to the solubilization of calcium. *J Dairy Res.* 1988; 56: 335–41.
18. Fitz Gerald R.J., Meisel H.M. Milk protein hydrolysis and bioactive peptides In: P.F. Fox, P. McSweeney (eds). *Advanced Dairy Chemistry*. 3rd ed. Pt B, Ch. 14. New York : Kluwer Academic/Plenum Publishers, 2003: 675–98.
19. Jullerat M.A., Baechler R., Berrocal R., Chanton S., et al. Tryptic phosphopeptides from whole casein. I Preparation and analysis by fast protein liquid chromatography. *J Dairy Res.* 1988; Vol. 56: 603–11.
20. GOST 26928-86 Food products. Method for determination of iron – Introduction. 1988-07-01. Moscow: Publishing house of standards, 1988. Reissued. Moscow: Publishing hous Standartinform, 2010: 107–10. (in Russian)
21. Mori S., Barth H.G. Size-Exclusion Chromatography. Berlin: Springer; 1999: 234 p.
22. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. New York: Nova Biomedical Books, 2009. («Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN: 978-1-60692-217-0).
23. URL: [www.proteocentr.ru](http://www.proteocentr.ru)
24. Schoneich C., Kwok S.K., Wilson G.S. Separation and analysis of peptides and proteins. *Anal Chem.* 1993; Vol. 65: 67–84.
25. Mazo V.K., Zorin S.N., Gmshinsky I.V., Bayarzhargal G., et al. New food sources of essential micronutrients. Complexes of zinc with enzymatic hydrolysate of whey proteins of cow's milk. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Dietetics]*. 2003; Vol. 6: 6–8. (in Russian)

**Для корреспонденции**

Литвин Федор Борисович – доктор биологических наук, профессор кафедры биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма»  
 Адрес: 214018, г. Смоленск, проспект Гагарина, д. 23  
 Телефон: (4812) 62-89-59, 62-89-32  
 E-mail: bf-litvin@yandex.ru

А.Т. Быков<sup>1</sup>, Ф.Б. Литвин<sup>2</sup>, В.В. Баранов<sup>3</sup>, В.Я. Жигало<sup>4</sup>, В.С. Зезюля<sup>4</sup>

## Оценка влияния молочной ферментированной сыворотки на морфофункциональный статус и работоспособность спортсменов при интенсивных физических нагрузках

The influence of fermented dairy whey on morphofunctional indices and physical training of sportsmen

A.T. Bykov<sup>1</sup>, F.B. Litvin<sup>2</sup>, V.V. Baranov<sup>3</sup>, V.Ya. Zhigalo<sup>4</sup>, V.S. Zezyulya<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма»

<sup>3</sup> ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет»

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar

<sup>2</sup> Smolensk State Academy of Physical Culture, Sports and Tourism

<sup>3</sup> Central Research Institute of Stomatology and Oral Surgery, Moscow

<sup>4</sup> Bryansk State Technological University of Engineering

*Целью исследования было изучение антропометрических показателей, физической подготовленности, обмена веществ на уровне системы микроциркуляции и адаптивных процессов организма в целом при включении в питание 27 штангистов 17–23 лет (средний возраст – 21,7±2,7 года) с уровнем спортивной квалификации от 1-го разряда до мастеров спорта ферментированной молочной сыворотки. Состав тела оценивали методом биоимпедансометрии, уровень функционирования системы микроциркуляции и транспорт кислорода определяли с помощью многофункционального лазерного диагностического комплекса, анализ вариабельности сердечного ритма проводили комплексом «Варикард 2.51», физическую подготовленность оценивали по общепринятым педагогическим тестам. Включение в пищевой рацион сыворотки в нарастающей дозе от 0,5 до 1,5 г на 1 кг массы тела в течение 21 дня привело к повышению физической подготовленности. Рост работоспособности обеспечило изменение компонентного состава тела с тенденцией к увеличению мышечной массы на 2% на фоне достоверного уменьшения на 3,6% жирового компонента. Повышение мышечной массы тела является функциональным раздражителем для активизации работы системы микроциркуляции, обеспечивающей обмен веществ и энергии.*

*Под действием сыворотки интенсивность микрокровотока увеличилась на 131%, нарастало доминирование активных механизмов над пассивными механизмами модуляции кровотока. В результате усиленной диффузии кислорода из крови в ткани на 7,7% снизился показатель сатурации смешанной крови и на 23,6% повысилось потребление кислорода клетками рабочих тканей. Адекватная физическим нагрузкам ассимиляция веществ и энергии повысила функциональные возможности организма в целом и расширила его адаптационный потенциал, о чем свидетельствует повышение сбалансированности вегетативной регуляции сердечного ритма.*

**Ключевые слова:** ферментативно-гидролизованная молочная сыворотка, спортсмены, физическая нагрузка, состав тела, система микроциркуляции, обмен кислорода, вегетативная регуляция сердечного ритма

*The aim of the study was to examine anthropometry, physical fitness, metabolism at the level of the microcirculation and adaptive processes of the organism as a whole under the inclusion of enzyme-hydrolyzed whey in the diet of 27 weightlifters 17–23 ( $21.7 \pm 2.7$ ) years old, with the level of sports skills of 1 category of up to masters of sports. The body composition was determined by bioimpedance method, functioning of microcirculation system and oxygen transport were determined using the multifunction laser diagnostic complex. For analysis of heart rate variability we used complex "Varicard 2.51", physical fitness was assessed by generally accepted pedagogical tests. The products inclusion in the diet in the increasing dose of 0.5 to 1.5 g/kg of body weight within 21 days increases physical fitness. The growth of physical efficiency provided change of body composition with slight increase in muscle mass by 2% and decrease in fat component by 3.6% ( $p < 0.05$ ). Increasing muscle mass is the functional stimulus for the revitalization of the microcirculation system for the exchange of nutrients and energy. Under the consumption of serum the intensity of microcirculation increased by 131%, elevating dominance of active mechanisms of modulation of the flow over passive. As a result of intensive diffusion of oxygen from the blood into tissues, the saturation rate of mixed blood reduced by 7.7% and consumption of oxygen by cells of work tissues increased by 23.6%. Assimilation of nutrients and energy, adequate to physical exercises, improved functional capacity of the organism in general and extended its adaptive capacity, as evidenced by the increase of the balance of vegetative regulation of cardiac rhythm.*

**Keywords:** enzyme-hydrolyzed whey, athletes, physical activity, body composition, microcirculation system, the exchange of oxygen, vegetative regulation of cardiac rhythm

Современный спорт ориентирован на максимальные результаты, нередко достигаемые на пределе возможностей организма. Это обуславливает поиск новых методологических подходов диетологического сопровождения тренировочного и соревновательного процессов [1]. Оптимизация питания обеспечивает адекватный адаптационный потенциал спортсменов, создает условия для проведения эффективных тренировок, сохранения работоспособности в соревновательном цикле, реабилитации после значительных физических и нервно-психических нагрузок [2–5]. Нутритивная поддержка физической работоспособности спортсменов во время усиленных тренировок и соревнований

направлена на поддержание обмена веществ и энергии в тканях-потребителях через систему микроциркуляции. При нарушениях в функционировании системы микроциркуляции, связанных с недостаточным обеспечением тканей кислородом и пластическими веществами, развивается ишемия или гипоксия, тогда как недостаточное выведение метаболитов и жидкости из интерстициального пространства в микроциркуляторное русло вызывает отек и аутоинтоксикацию. Острая проблема некоторых видов спорта, к которым относится и тяжелая атлетика, – значительное снижение или набор массы тела в краткосрочные периоды времени накануне соревнований [1, 6]. Рационы, используемые спортсме-

нами в процессе тренировочной деятельности и соревнований, а также в период восстановления, в полной мере не могут компенсировать потребности организма в энергии, макро- и микронутриентах, поэтому необходима нутритивная поддержка спортсмена. Адекватное использование специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище, обладающих высокой биологической ценностью и содержащих в своем составе необходимое количество энергетических субстратов, минеральных веществ, витаминов и других микронутриентов, позволяет спортсменам быстро восполнить запас энергии и ускорить процессы восстановления организма после перенесенных физических и эмоциональных нагрузок [6, 7].

В связи с этим актуальной задачей является необходимость создания дешевых, безвредных и пригодных для массового применения средств, способствующих лучшему усвоению пищевых веществ, снижающих последствия стрессов и повышающих устойчивость организма к различным неблагоприятным факторам внешней среды. Одним из таких продуктов является ферментативно-гидролизованная молочная сыворотка, обогащенная лактатами, продукт микробиологической переработки молочной сыворотки. В результате применения такого продукта у лабораторных и домашних животных наблюдалось увеличение массы тела, повышалась выносливость, происходила интенсификация метаболических процессов. Так, у лошадей достоверно увеличилось содержание эритроцитов, тромбоцитов, вырос уровень гемоглобина и гематокрит [8]. Увеличение мышечной массы, содержания гемоглобина и эритроцитов отмечалось у домашних уток [9]. Повысилась выносливость, увеличилась мышечная масса тела у служебных собак [10].

**Целью** исследования было изучение антропометрических показателей, физической подготовленности, обмена веществ на уровне системы микроциркуляции и адаптивных процессов организма в целом при включении в питание штангистов с уровнем спортивной квалификации от 1-го разряда до мастеров спорта продукта микробиологической переработки молочной сыворотки.

## Материал и методы

Обследованы 27 спортсменов 17–23 лет (средний возраст –  $21,7 \pm 2,7$  года), профессионально занимающихся штангой в течение 2–7 лет. Уровень спортивного мастерства – от 1-го разряда до мастера спорта. Все обследованные были распределены на 2 группы: контрольная (КГ) – 16 юношей и основная (ОГ) – 11 человек. Спортсмены ОГ на протяжении 21 дня употребляли специализированный пищевой продукт диетического лечебного питания «Симбиол» (ООО «НПО Пробио», РФ). Схема применения следующая: 1–5-й дни прием из расчета 0,5 г на 1 кг массы тела. После приема 2-дневный перерыв; с 8-го

по 12-й дни – доза 1 г/кг; второй перерыв 2 дня; с 15-го по 19-й дни – доза 1,5 г/кг; третий перерыв 2 дня; с 22-го по 26-й дни – доза 1,5 г на 1 кг массы тела. Спортсмены КГ по такой же схеме принимали в эквивалентной дозе плацебо.

Тестируемый продукт, полученный способом микробиологической переработки молочных сывороток (подсырной, творожной, казеиновой) с использованием промышленных культур молочнокислых микроорганизмов и последующим низкотемпературным сгущением, содержит гидролизованный белок молочной сыворотки, олигопептиды и свободные аминокислоты, глюкозу, галактозу, лактаты, нуклеиновые кислоты, витамины,  $\beta$ -каротин, эргостерин (75 мг/100 г), эндосомальные ферменты молочнокислых бактерий, микро- и макроэлементы, полисахариды. В 100 г продукта содержится белка 6,8 г, глюкозы – 3,5 г, витамина С – 5,6 мг, витамина В<sub>1</sub> – 0,15 мг, витамина В<sub>2</sub> – 0,97 мг, витамина В<sub>6</sub> – 0,19 мг, витамина Е – 0,19 мг,  $\beta$ -каротина – 3,8 мг, живая культура молочнокислых бактерий. Энергетическая ценность – 123,5 ккал/100 г.

Оценку состава тела проводили биоимпедансометрическим методом по стандартной методике с помощью анализатора «Tanita BC-601» («Tanita Corporation», Япония). Оценивали жировую, мышечную массу и количество общей жидкости. Исследование системы микроциркуляции проводили лазерным анализатором капиллярного кровотока «ЛАКК-М» («ЛАЗМА», РФ). Продолжительность записи ЛДФ-граммы на ладонной поверхности IV пальца кисти правой руки составляла 5 мин. Анализировали следующие показатели: параметр микроциркуляции (ПМ) в перфузионных единицах (п.е.) с автоматическим расчетом его среднего значения, отражающего количество эритроцитов и среднюю скорость эритроцитов в зондируемом объеме ткани. Амплитудно-частотный анализ осцилляций кровотока был выполнен с помощью вейвлет-анализа. По результатам амплитудно-частотного анализа колебаний кровотока рассчитывали показатели активного механизма контроля микрогемодинамики [(нейрогенный (Ан), миогенный (Ам) и эндотелий-зависимый (Аэ) компоненты тонуса (п.е.)], а также максимальную амплитуду колебаний кровотока в диапазоне дыхательных экскурсий (Ад) и кардиоритма (Ас) (п.е.), представляющие пассивные механизмы регуляции. Методом оптической тканевой оксиметрии, применяемым в данном приборе, оценивали уровень сатурации кислорода (SO<sub>2</sub>, %) и величину удельного потребления кислорода (U, усл.ед.). Лазерная флуоресцентная диагностика позволяет оценить интенсивность излучения спектров флуоресценции восстановленной формы никотинамидадениндинуклеотида (НАДН) и окисленной формы флавинадениндинуклеотида (ФАД). Уровень утилизации кислорода оценивали по величине флуоресцентного показателя потребления кислорода (ФПК) коферментов, участвующих в дыхательной цепи, как отношение НАДН к ФАД:  $ФПК = \frac{A_{НАДН}}{A_{ФАД}}$ . Расчет

всех показателей проводили с помощью специального пакета программ (версия 2.0.0.423, НПП «ЛАЗМА», Россия).

Для оценки состояния регуляторных механизмов сердечно-сосудистой системы применяли вариационную пульсометрию по методике М.Р. Баевского [11]. Регистрацию сердечного ритма выполняли с помощью аппаратно-программного комплекса «Варикард 2.51» («Рамена», РФ). Записывали сердечный ритм в течение 5 мин в покое до начала приема продукта и через 21 день после завершения курсового приема. Оценку состояния механизмов регуляции проводили по временным ( $Mx-Mn$ ,  $RMSSD$ ,  $pNN50\%$ ,  $AMo$ ,  $SI$ ,  $IC$ ) и спектральным ( $TP$ ,  $HF$ ,  $LF$ ,  $VLF$ ,  $VLF/HF$ ) характеристикам. С помощью показателей  $Mx-Mn$  (разброс кардиоинтервалов, мс),  $RMSSD$  (квадратный корень из суммы разностей последовательного ряда кардиоинтервалов, мс),  $pNN50\%$  (число пар кардиоинтервалов с разностью более 50 мс к общему числу кардиоинтервалов в массиве, %) и  $HF$  (мощность спектра высокочастотного компонента  $BCP$ ,  $mc^2$ ) оценивали активность парасимпатического звена регуляции. Показатели  $AMo$  (амплитуда моды, %),  $LF$  (мощность спектра низкочастотного компонента  $BCP$ ,  $mc^2$ ),  $VLF$  (мощность спектра очень низкочастотного компонента  $BCP$ ,  $mc^2$ ) позволяют оценить уровень активности симпатического звена регуляции. Преобладание активности центрального контура над автономным оценивали по показателям  $IC$  (индекс централизации, усл. ед.),  $VLF/HF$  (относительная активность надсегментарных отделов),  $SI$  (стресс-индекс, усл. ед.). Величина  $TP$  (суммарная мощность спектра  $BCP$ ,  $mc^2$ ) отражает суммарный абсолютный уровень активности регуляторных систем. С помощью общепринятых педагогических тестов оценивали силу мышц туловища, верхних и нижних конечностей.

Полученные результаты исследований были обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ SPSS 13.0 для Windows. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при  $p < 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ фактического питания спортсменов в подготовительный период свидетельствует о его высокой энергетической ценности –  $4783 \pm 383$  ккал/сут, что в 1,6 раза превышает нормативный показатель (3050 ккал/сут) [12]. Содержание в суточном рационе белка ( $115 \pm 18$  г/сут), жиров ( $162 \pm 27$  г/сут) и углеводов ( $684 \pm 72$  г/сут) превышало рекомендуемые нормы в 1,4, 2,3 и 1,9 раза соответственно. Соотношение в данном рационе белков, жиров и углеводов (1:1,4:5,9) не соответствовало оптимальному, указывая на несбалансированность питания по макронутриентному составу.

Как следует из табл. 1, курсовое употребление «Симбиола» сопровождалось перераспределением компонентного состава массы тела спортсменов КГ и ОГ. При этом общая масса тела и индекс массы тела оставались неизменными. Наибольшие изменения отмечаются по жировому компоненту. За время приема продукта доля жира достоверно уменьшилась на 38,0%. Интенсификацию метаболических процессов под воздействием эндосомальных ферментов, содержащихся в ферментированной сыворотке, наблюдали у лабораторных животных [8, 10]. Следует отметить высокую индивидуальную вариабельность признака. Согласно полученным данным у 62% спортсменов снижение массы жира было существенным и составило 38–56% от показателя общего снижения. У остальных спортсменов жировой компонент уменьшился на величину от 7 до 18%. У штангистов из КГ за время исследования содержание жира недостоверно уменьшилось на 13%. Анализ индивидуальных значений у штангистов из КГ показал, что у 31% обследованных величина снижения колебалась от 14 до 18%, у остальных 69% содержание жира уменьшилось на 8–11% от суммарной величины. Адаптивной реакцией организма на физическую нагрузку при правильно построенном тренировочном процессе является рост мышечной массы, который происходил у штангистов обеих групп. Различия заключаются в опережающем росте мышечной массы у спортсменов ОГ. За время эксперимента в ОГ средняя прибавка по мышечной массе составила 1,4 кг, при увеличении на 0,9 кг в КГ, что на 56% меньше по сравнению с ОГ. Следовательно,

Таблица 1. Динамика компонентного состава тела после курсового применения продукта ( $M \pm m$ )

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до применения продукта	после применения продукта	до применения плацебо	после применения плацебо
Масса тела, кг	78,4±5,0	78,4±5,2	81,7±7,7	81,3±7,4
Жировая масса, %	12,97±0,23	9,40±0,71*	16,40±0,38	14,57±0,63
Мышечная масса, кг	64,6±3,3	66,0±3,4	64,0±5,2	64,9±5,1
Вода, %	63,1±2,3	65,8±3,2	62,9±2,4	63,8±2,0
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	25,07±1,64	25,08±1,82	26,87±1,39	26,82±1,33

Примечание. Здесь и в табл. 2: \* – статистическая значимость отличий ( $p < 0,05$ ) от показателя при исходном обследовании согласно критерию  $t$ -Стьюдента.

использование ферментированной сыворотки способствует улучшению белкового обмена. Полученные нами результаты созвучны с исследованиями [9, 10, 13], в которых применение такого продукта повышает эффективность усвоения белка и других биологически активных веществ. Выраженная вариабельность индивидуальных показателей по мышечной массе не достигает статистически значимого уровня по группе в целом и рассматривается нами как устойчивая тенденция роста сократительной мускулатуры. В процессе исследования обнаружены различия по содержанию воды в организме. Употребление ферментированной сыворотки сопровождалось задержкой воды в организме, о чем свидетельствует рост показателя ретенции на 4,2% при ее величине в 1,4% у спортсменов КГ. Повышенное содержание воды в организме, по всей видимости, обусловлено содержанием натрия в продукте.

Выполненная с помощью педагогических тестов оценка физической подготовленности штангистов обеих групп показала ее повышение как в абсолютном, так и относительном выражении (табл. 2).

Однако степень прироста силы мышц оказалась неодинаковой у штангистов КГ и ОГ. При тестировании спортсменов ОГ у всех обследованных масса поднятого груза при участии мышц верхних конечностей увеличилась на 5,8 кг, мышц нижних конечностей – на 6,7 кг и мышц туловища – 7,5 кг. У спортсменов

КГ в 14% случаев прироста массы поднятого груза не наблюдалось; 38% штангистов смогли преодолеть максимальный вес с превышением исходной величины на 1,5–2,0 кг в зависимости от топографии работающих мышц; и у 48% штангистов масса поднятого груза в тесте на оценку работы мышц нижних конечностей увеличилась на 4,2 кг, мышц верхних конечностей – на 2,9 кг и мышц спины – на 4,8 кг. Следует отметить, что повышенная физическая работоспособность в условиях применения продукта обусловлена отставленным по времени развитием утомления, поскольку продукт повышает стрессоустойчивость организма через усиление показателей естественной резистентности [9, 13, 14]. После тренировочных физических нагрузок в системе микроциркуляции развивается краткосрочная адаптация, направленная на обеспечение работающих мышц нутриентами и кислородом, а также активное удаление продуктов метаболизма.

По данным лазерной доплеровской флоуметрии, применение сыворотки усиливает интенсивность кровотока через систему сосудов микроциркуляторного русла (табл. 3). За время применения продукта в ОГ средняя величина ПМ достоверно повысилась на 131% ( $p < 0,05$ ), а в КГ в течение всего мезоцикла силовой тренировки показатель ПМ недостоверно увеличился на 33%. После завершения курсового применения сыворотки у штангистов из ОГ показатель интенсивности микроциркуляции оказался достоверно выше на

**Таблица 2.** Результаты педагогических тестов штангистов после курсового применения продукта ( $M \pm m$ )

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	до применения продукта	после применения продукта	до применения плацебо	после применения плацебо
Приседание, кг	135,0±2,9	141,8±1,6	131,0±1,9	129,2±1,8
Тяга станковая, кг	143,4±1,7	151,0±2,1*	148,3±6,0	151,9±4,4
Жим от груди, кг	66,7±4,4	72,9±3,9	62,0±1,5	62,6±0,9
Приседание, на 1 кг массы тела	1,73±0,12	1,82±0,10	1,63±0,24	1,64±0,23
Тяга станковая, на 1 кг массы тела	1,84±0,10	1,94±0,13	1,85±0,21	1,89±0,19
Жим от груди, на 1 кг массы тела	0,86±0,08	0,94±0,10	0,78±0,07	0,77±0,05

**Таблица 3.** Динамика показателей системы микроциркуляции после курсового приема продукта ( $M \pm m$ )

Показатель микроциркуляции	Основная группа			Контрольная группа		
	до применения продукта	после применения продукта	$p$	до применения плацебо	после применения плацебо	$p$
ПМ, п.е.	7,35±0,77	16,98±2,33	$p < 0,05$	8,42±0,94	11,19±1,26	$p > 0,05$
Аэ, п.е.	21,88±3,25	30,94±2,97	$p < 0,05$	22,20±2,51	24,56±2,70	$p > 0,05$
Ан, п.е.	24,79±2,51	16,67±1,01	$p < 0,05$	26,89±3,05	22,56±2,69	$p > 0,05$
Ам, п.е.	9,02±0,91	15,95±1,73	$p < 0,05$	8,68±0,70	12,04±0,88	$p < 0,05$
Ад, п.е.	5,09±0,22	2,84±0,16	$p < 0,05$	5,17±0,31	7,77±0,46	$p < 0,05$
Ас, п.е.	2,27±0,25	1,90±0,08	$p > 0,05$	4,37±0,33	4,42±0,37	$p > 0,05$
ПШ, усл.ед.	2,82±0,14	1,11±0,06	$p < 0,05$	3,23±0,15	1,97±0,10	$p > 0,05$
SO <sub>2</sub> %	70,9±2,42	63,2±1,62	$p < 0,05$	69,6±2,58	68,2±2,01	$p > 0,05$
U, усл.ед.	1,44±0,03	1,78±0,05	$p < 0,05$	1,40±0,04	1,52±0,06	$p > 0,05$
ФПК, усл.ед.	3,99±0,09	3,05±0,06	$p < 0,05$	4,16±0,11	3,92±0,09	$p > 0,05$

52% по сравнению с ПМ у штангистов из КГ ( $p < 0,05$ ). По данным спектрального анализа, рост интенсивности микрокровотока обеспечивается за счет снижения тонуса прекапиллярных артериол, о чем свидетельствует рост амплитуды миогенных колебаний. После курсового приема продукта величина тонуса достоверно снизилась на 77% ( $p < 0,05$ ). У обследованных из КГ показатель амплитуды миогенных колебаний увеличился на 39%. В целом преобладающее снижение тонуса прекапиллярных артериол у спортсменов ОГ в конце мезоцикла на 32% выше по сравнению с КГ.

В артериолах большого диаметра применение сыворотки вызвало повышение нейрогенного тонуса с понижением амплитуды нейрогенных колебаний на 49%. В КГ усиление симпатических влияний на микрососуды было существенно ниже, в результате снижение амплитуды нейрогенных колебаний не превысило 19%. Положительным фактором влияния сыворотки на уровень обменных процессов следует считать увеличение площади обменной поверхности капилляров, о чем свидетельствует снижение эндотелиального тонуса капилляров. По данным исследования, показатель амплитуды эндотелиальных колебаний после курсового приема увеличился на 41% ( $p < 0,05$ ). И это логично согласуется с ростом показателя интенсивности микроциркуляции и снижением показателя шунтирования крови. У штангистов ОГ после приема продукта достоверно снизился вклад в флаксмоции пассивного механизма. По данным вейвлет-анализа, амплитуда дыхательных колебаний за время эксперимента снизилась на 79% ( $p < 0,05$ ), а пульсовых – недостоверно на 19%. В КГ вклад пассивных механизмов в модуляцию кровотока, напротив, повысился. Так, амплитуда дыхательных колебаний увеличилась на 50%, а пульсовых – на 1%. Обращает внимание пониженный вклад пульсовых колебаний в модуляцию кровотока у обследованных обеих групп, который свидетельствует о тотальном повышении тонуса артериол микроциркуляторного русла, обусловленный особенностями вида спорта. Усиление кровотока через обменное звено микроциркуляторного русла у спортсменов ОГ привело к достоверному снижению показателя шунтирования крови на 154%. В КГ показатель снизился на 64%. В результате 3-недельного курса употребления продукта активизировался транспорт кислорода к рабочим органам. Улучшение работы кислородтранспортной системы под влиянием продукта происходит несколькими путями. Среди них увеличение концентрации эритроцитов и гемоглобина. По данным [8], курсовое применение ферментированной сыворотки достоверно увеличивает количество эритроцитов, повышает показатель гематокрита. По данным оптической тканевой оксиметрии, у штангистов ОГ показатель сатурации кислорода гемоглобином смешанной крови снизился на 12% ( $p < 0,05$ ) при практически неизменном показателе сатурации у спортсменов КГ (см. табл. 3). Соответственно опережающими темпами выросла

величина удельного потребления кислорода тканями у спортсменов ОГ. Если в КГ значение  $U$  повысилось на 9%, то в ОГ достоверный рост составил 24% ( $p < 0,05$ ). В исследованиях [8] после применения ферментированной сыворотки повышалась активность фермента каталазы, что свидетельствует о более активных аэробных процессах. В условиях применения физических нагрузок снижаются абсолютные отношения лактат/пируват, что также указывает на усиление аэробных окислительно-восстановительных реакций. Дальнейшее участие кислорода в окислительно-восстановительных реакциях на уровне митохондрий клетки отражает величина, обратная редокс-потенциалу НАДН/ФАД. Активное включение НАДН в реакции окисления у спортсменов ОГ сопровождалось достоверным снижением на 29% величины НАДН/ФАД по сравнению с показателем в КГ. В ряде исследований отмечается улучшение доставки кислорода в ткани спортсменов после приема биологически активных добавок природного происхождения [15, 16].

Таким образом, применение в течение 21 дня ферментированной молочной сыворотки усилило обменные процессы на микроуровне, о чем свидетельствует достоверно больший прирост средних значений по большинству показателей.

Одна из задач была посвящена изучению состояния адаптивных механизмов спортсменов по данным математического анализа сердечного ритма (табл. 4). Выполненные исследования показали, что у спортсменов КГ 3-недельные тренировочные нагрузки подавляют холинергическую регуляцию сердца. В частности, на 43% достоверно снизился показатель  $Mx-Mn$ , на 53% HF-спектр ( $p < 0,05$ ), выявлена тенденция снижения SDNN на 14%, RMSSD – на 10%, pNN50 – на 13%. Систематические физические нагрузки усиливают адренергические влияния на сердце. В результате статистически надежно на 42% повышается показатель АМо. По данным спектрального анализа, в КГ по завершению тренировочного мезоцикла возросла напряженность регуляторных систем с достоверным понижением на 48% показателя суммарной мощности спектра и на 55% HF-спектра. Примечательно, что снижение показателей спектральной мощности разворачивается на фоне достоверного роста в 1,8 раза индекса напряжения регуляторных систем. По данным ряда авторов [17, 18], такая реакция свидетельствует о формировании донозологического состояния организма, вызванного физическими нагрузками. Заслуживает пристального анализа выраженное преобладание холинергической регуляции среди отдельных спортсменов КГ, что, по всей видимости, отражает не их высокую тренированность, а скорее перетренированность. Для таких спортсменов характерно резкое смещение водителя ритма при скачкообразном росте показателя  $Mx-Mn$  ( $>700$  мс), TP ( $>21393$  мс), LF ( $>12217$ ), VLF ( $>2799$  мс) и стремительном падении SI до минимальной величины (8 усл. ед.) [19]. Одно-

Таблица 4. Динамика показателей variability сердечного ритма после курсового приема продукта ( $M \pm m$ )

Показатель ВСП	Основная группа			Контрольная группа		
	до применения продукта	после применения продукта	достоверность	до применения плацебо	после применения плацебо	достоверность
Mx–Mn, мс	286,0±10,57	331,7±15,26	$p < 0,05$	324,5±14,09	226,2±12,90	$p < 0,05$
RMSSD, мс	51,4±3,91	64,0±4,51	$p < 0,05$	57,9±4,96	52,4±2,38	$p > 0,05$
SDNN, мс	63,5±5,00	72,3±5,22	$p > 0,05$	64,1±5,50	56,2±4,37	$p > 0,05$
pNN50, %	40,8±2,89	54,7±3,11	$p < 0,05$	49,1±2,80	43,6±3,29	$p > 0,05$
AMo, %	33,2±2,81	36,0±2,51	$p > 0,05$	31,1±1,58	37,2±2,01	$p < 0,05$
SI, усл.ед.	83,1±4,03	71,1±3,62	$p < 0,05$	90,4±5,61	161,8±10,03	$p < 0,05$
TP, мс	3031±409,0	4387±541,2	$p < 0,05$	3852±304,12	2601±141,05	$p < 0,05$
HF, мс	983±67,9	1346±100,4	$p < 0,05$	1095±160,53	707±101,08	$p < 0,05$

временно повышалась напряженность со стороны высших корково-гуморальных центров на регуляцию сердечной мышцы, о чем свидетельствует рост показателя VLF на 33% и VLF/HF – на 21%.

По мнению кардиологов, вегетативная дисфункция часто является предиктором поражения сердца, что необходимо учитывать тренерам и педагогам при построении тренировочного процесса. Курсовое применение продукта спортсменами ОГ при одинаковых физических нагрузках способствовало росту функциональной надежности организма. Об этом свидетельствует усиление в покое холинергических влияний на сердечную мышцу, которые, как известно, обеспечивают трофотропную функцию в организме [20]. После употребления сыворотки отмечается достоверный рост средних величин показателей: Mx–Mn – на 16%, RMSSD – на 25%, pNN50 – на 34%, HF – на 37%. В целом по динамике достоверного повышения на 45% показателя суммарной мощности спектра происходит усиление автономной регуляции на фоне снижения центральных механизмов регуляции с достоверным снижением на 17% интегрального показателя напряженности регуляторных систем (SI). Обращает внимание отсутствие среди штангистов ОГ лиц с крайними значениями изученных показателей в сторону безудержного роста как адренергических, так и холинергических влияний. Такое состояние следует рассматривать как доказательство сбалансированности регуляторных систем по управлению сердечным ритмом.

### Заключение

В результате выполненных исследований впервые показано положительное влияние ферментированной молочной сыворотки на морфофункциональный статус штангистов в процессе тренировочных нагрузок. Продемонстрировано повышение интенсивности микроциркуляции, повышение уровня функционирования активных механизмов на фоне снижения вклада пассивных механизмов регуляции микрокровотока, нарастание диффузии кислорода из микроциркуляторного русла в ткани и более полное его участие в окислительно-восстановительных процессах на клеточном уровне. После 3-недельного применения продукта улучшилась вегетативная регуляция сердца. Показано усиление эрготропной функции регуляторных систем непосредственно в ходе тренировок и повышение трофотропной активности в состоянии относительного покоя. Следовательно, имеет место расширение адаптивных возможностей при физических нагрузках и повышение экономичности работы в состоянии относительного покоя. В своей совокупности выявленные изменения в работе организма на уровне регионального и центрального кровообращения обеспечили повышение физической работоспособности штангистов, усиливали устойчивость к физическому стрессу. Показано, что после применения продукта активизировался рост мышечной массы на фоне снижения жирового компонента состава тела.

### Сведения об авторах

Быков Анатолий Тимофеевич – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой восстановительной медицины, физиотерапии, мануальной терапии, лечебной физкультуры и спортивной медицины факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар)

E-mail: kvmkgtmu@mail.ru

Литвин Федор Борисович – доктор биологических наук, профессор кафедры биологических дисциплин ФГБОУ ВО «Смоленская государственная академия физической культуры, спорта и туризма»

E-mail: bf-litvin@yandex.ru

*Баранов Виталий Васильевич* – кандидат химических наук, старший научный сотрудник отделения функциональной диагностики ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России (Москва)

E-mail: bww\_54@mail.ru

*Жигало Владимир Яковлевич* – кандидат педагогических наук, доцент, заведующий кафедрой физического воспитания ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет»

E-mail: zhigalo@icloud.com

*Зезюля Владимир Сергеевич* – старший преподаватель кафедры физического воспитания ФГБОУ ВО «Брянский государственный инженерно-технологический университет»

E-mail: zezulya2010@yandex.ru

## Литература

- Barr S.I. Fluid and electrolyte loss and replacement in exercise // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2006. Vol. 31. P. 61–65.
- Агаджанян Н.А., Полатайко Ю.А. Экология, здоровье, спорт. М.; Ивано-Франковск : Плай, 2002. 304 с.
- Азизбекян Г.А., Никитюк Д.Б., Поздняков А.Л. и др. Теоретические предпосылки к разработке индивидуального питания спортсменов // *Вопр. питания.* 2009. Т. 78, № 2. С. 73–77.
- Burke L., Deakin V. *Clinical Sports Nutrition.* Sydney; N.Y.; Toronto : McGraw Hill, 2006. 822 p.
- Kreider R.B., Almada A.L., Antonio J. et al. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise // *Sports Nutr. J.* 2004. Vol. 1. P. 1–44.
- Burke L., Heeley P. Dietary supplements and nutritional ergogenic aids in sport // *Clinical Sports Nutrition / eds. L. Burke, V. Deakin.* Sydney : McGraw-Hill, 1994. P. 227–284.
- ADA Reports. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sport Medicine: nutrition and athletic performance // *J. Am. Diet. Assoc.* 2000. Vol. 100. P. 1543–1556.
- Мардашева О.М. Влияние комплексной кормовой добавки сыворотки гидролизованной, обогащенной лактатами (СГОЛ-1-40), на физиологические показатели и работоспособность спортивных лошадей : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Рязань, 2007. 22 с.
- Соболева Н.В. Продуктивные и воспроизводительные качества племенных уток при использовании СГОЛ-1 : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Оренбург, 2002. 20 с.
- Воейкова А.В. Влияние ферментативно-гидролизованной молочной сыворотки, обогащенной лактатами, на эмоционально-физическое состояние лабораторных животных и собак : автореф. дис. ... канд. биол. наук. М., 1998. 24 с.
- Баевский Р.М., Семенов Ю.Н., Черникова А.Г. Анализ вариабельности сердечного ритма с помощью комплекса «Варикард» и проблема распознавания функциональных состояний // *Хронобиологические аспекты артериальной гипертензии в практике врачебно-летной экспертизы.* М., 2000. С. 167–178.
- Воробьев А.И. Железная игра. М. : Молодая гвардия, 1980. 288 с.
- Линд Р. Продукт XXI века «СГОЛ» – сыворотка гидролизованная обогащенная лактатами и биологически ценными веществами, наработанными молочнокислыми бактериями в процессе индуцируемого сбраживания отходов молочных заводов. Челябинск, 2004. 24 с.
- Петрухин С.А. Разработка комплексных улучшителей качества макаронных изделий : автореф. дис. ... канд. техн. наук. М., 2001. 26 с.
- Васильев А.С., Алиев О.И., Анищенко А.М., Плотников М.Б. Влияние экстрактов экдистероидсодержащих растений совместно с дозированной физической нагрузкой на гемореологические показатели крыс с инфарктом миокарда // *Микроциркуляция и гемореология (от ангиогенеза до центрального кровообращения) : IX Международная конференция.* Ярославль, 2013. С. 58.
- Литвин Ф.Б., Голощапова С.С., Аверьянов М.А. и др. Влияние кратковременного применения экстракта лимонника китайского на микроциркуляцию крови у спортсменов // *Вестн. Брянского гос. ун-та.* 2013. № 4. С. 120–124.
- Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск : Удмуртский университет, 2009. 255 с.
- Шлык Н.И., Алабужев А.Е., Феофилактов Н.З. и др. Динамические исследования вариабельности сердечного ритма у легкоатлетов-средневики в тренировочном процессе в условиях среднегорья // *Материалы V Всероссийского симпозиума с международным участием «Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и практическое применение».* Ижевск, 2011. С. 384–389.
- Гаппарова К.М., Никитюк Д.Б., Зайнудинов З.М. и др. Особенности пищевого статуса, антропометрических и клинико-биохимических показателей у профессиональных спортсменов, занимающихся различными видами спорта // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80, № 6. С. 76–81.
- Флейшман А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Новосибирск, 1999. 264 с.

## References

- Barr S.I. Fluid and electrolyte loss and replacement in exercise. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2006; Vol. 31: 61–65.
- Agadzhanian N.A., Polatayko Yu.A. Ecology, health, sport. Ivano-Frankovsk: Play, 2002: 304. (in Russian)
- Azizbekyan G.A., Nikityuk D.B., Pozdnyakov A.L. Theoretical prerequisites for development of individual feed of sportsmen. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2009; Vol. 78 (2): 73–77 (in Russian).
- Burke L. *Clinical sports nutrition.* Sydney; N.Y.; Toronto: McGraw Hill, 2006: 822 p.
- Kreider R.B. International Society of Sports Nutrition position stand: creatine supplementation and exercise. *Sports Nutr J.* 2004; 1: 1–44.
- Burke L. Dietary supplements and nutritional ergogenic aids in sport. In: L. Burke, V. Deakin (eds). *Clinical Sports Nutrition.* Sydney: McGraw-Hill, 1994: 227–84.
- ADA Reports. Position of the American Dietetic Association, Dietitians of Canada, and the American College of Sport Medicine: nutrition and athletic performance. *J Am Diet Assoc.* 2000; Vol. 100: 1543–56.
- Mardasheva O.M. The influence of complex feed additive whey hydrolyzed with lactates (SGOL-1-40) on physiological characteristics and efficiency of sport horses: Abstract of Diss. Ryazan, 2007: 22 p. (in Russian)
- Soboleva N.V. Productive and reproductive qualities livestock ducks using SGOL-1: Abstract of Diss. Orenburg, 2002: 20 p. (in Russian)

10. Voeykova A.V. The influence of enzymatic- hydrolyzed whey with lactates on emotional- physical state of laboratory animals and dogs: Abstract of Diss. Moscow, 1998: 24 p. (in Russian)
11. Baevskiy R.M., Semenov Yu.N., Chernikova A.G. The analysis of variability of heart rate used complex «Varicard» and the problem of the identification of functional states In: *Khronobiologicheskie aspekty arterial'noy gipertenzii v praktike vrachebno-letnoy ekspertizy* [Chronobiological aspects of arterial hypertension in practice of flight medical expertise]. Moscow, 2000: 167–78. (in Russian)
12. Vorobyev A.I. Iron play. Moscow: Molodaya gvardiya, 1980. (in Russian)
13. Lind R. The product of XXI is SGOL. It is the whey hydrolyzed with lactates and biological valued substances produced lactic acid bacteria in process of induced fermentation waste of milk plants. Chelyabinsk, 2004. (in Russian)
14. Petrukhin S.A. The development of complex conditioners of quality of macaroni products: Abstract of Diss. Moscow, 2001: 26 p. (in Russian)
15. Vasilyev A.S., Aliev O.I., Anishchenko A.M., Plotnicov M.B. The influence of ecdisteroid keeping plants in complex with graduated physical exercise on hemorheological characteristics of rats with cardiac infarction. In: *Mikrotsirkulyatsiya i gemoreologiya (ot angiogeneza do tsentral'nogo krovoobrashcheniya)*. IX Mezhdunarodnaya konferentsiya [Microcirculation and hemorheology (from angiogenesis to central circulation): IX International conference]. Yaroslavl, 2013: 58. (in Russian)
16. Litvin F.B., Goloshchapova S.S., Aver'yanov M.A. The influence of short-time using of *Schisandra chinensis* on blood microcirculation of sportsmen. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta* [The Bryansk State University Herald]. 2013. Vol. 4: 120–4. (in Russian)
17. Shlyk N.I. Heart rate and regulation type of children, teenagers and sportsmen. Izhevsk: Udmurt University Publishers, 2009. (in Russian)
18. Shlyk N.I., Alabuzhev A.E., Feofilaktov N.Z. The dynamic research of variability of heart rate of athletes in training cycle in middle land conditions. In: *Materialy V Vserossiyskogo simpoziuma s mezhdunarodnym uchastiem «Variabel'nost' serdechnogo ritma: teoreticheskie aspekty i prakticheskoe primeneniye* [Proceedings of the V All-Russian symposium with international participation “Heart rate variability: theoretical aspects and practical application”]. Izhevsk, 2011: 384–9. (in Russian)
19. Gapparova K.M., Nikityuk D.B., Zaynudinov Z.M. Features of feed status, anthropometric and clinical-biochemical characteristics of professional sportsmen engaged in different kinds of sport. *Voprosy pitaniya* [Problems of Nutrition]. 2011; Vol. 80 (6): 76–81. (in Russian)
20. Fleyshman A.N. The low oscillations of hemodynamic. Novosibirsk, 1999: 224 p. (in Russian).

**Для корреспонденции**

Борисова Анна Викторовна – кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры технологии и организации общественного питания ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»  
 Адрес: 443100, г. Самара, ул. Молодогвардейская, д. 244, главный корпус  
 Телефон: (846) 332-27-13  
 E-mail: anna\_borisova\_63@mail.ru

А.В. Борисова, Н.В. Макарова

## Антиоксидантная активность *in vitro* пряностей, используемых в питании человека

*In vitro* antioxidant activity of spices used in human nutrition

A.V. Borisova, N.V. Makarova

ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»  
 Samara State Technical University

*Пряности являются традиционным ингредиентом питания, содержащим антиоксиданты фенольной природы и другие фитонутриенты. Проанализировано 3 вида свежей зелени (укроп, петрушка, базилик), 2 вида лука, 11 видов сушеных пряностей (плоды ванили, молотая кора корицы, молотые плоды кардамона, молотый корень имбиря, молотый корень куркумы, семена мускатного ореха, молотая сушеная трава базилика, молотая сушеная трава майорана, молотая сушеная трава тимьяна, молотые плоды перца черного, листья лаврового листа). Экстракцию фенольных веществ и флавоноидов из растений проводили 50% этанолом, после чего определяли содержание фенольных веществ, флавоноидов, антирадикальную активность по методу DPPH, восстанавливающую способность по методу FRAP, антиокислительную активность в системе линолевой кислоты. Полученные результаты свидетельствуют о высоком потенциале сушеных пряностей блокировать свободные радикалы в модельных экспериментах *in vitro* благодаря наличию фенольных веществ (900–1100 мг галловой кислоты/100 г сырья) по сравнению со свежими пряными травами (300–400 мг галловой кислоты/100 г сырья). Наибольшей антирадикальной активностью среди изученных растений отличается экстракт листьев майорана сушеного (концентрация экстракта, необходимая для связывания 50% радикалов DPPH в растворе, – 1 мг/мл). Противокислительные свойства наиболее выражены у экстракта петрушки (ингибирует окисление линолевой кислоты в системе на 74,6%). По способности проявлять восстанавливающую способность в отношении ионов железа значимо отличается экстракт имбиря молотого (68,04 ммоль Fe<sup>2+</sup>/1 кг сырья). Исследования антиоксидантной активности *in vitro* пряных трав, лука и сушеных пряностей показали, что данные группы объектов содержат фенольные вещества, флавоноиды, в модельных экспериментах *in vitro* обладают высокими противорадикальными, противокислительными и восстанавливающими свойствами. Это свидетельствует о возможной благоприятной роли в питании человека пряных трав, лука и пряностей.*

**Ключевые слова:** антиоксидантная активность *in vitro*, пряности, фенольные вещества, окислительный стресс

*Spices are a traditional food ingredient containing phenolic antioxidants and other phytonutrients. 3 kinds of fresh herbs (dill, parsley, basil), 2 kinds of onions, 11 kinds of dried herbs (vanilla fruits, ground cinnamon bark, ground fruit of cardamom, ground ginger, ground turmeric root, nutmeg seeds, ground dried herbs basil, ground dried herbs marjoram, ground dried herbs of thyme, ground black pepper fruit, bay leaf) have been analyzed. Extraction of flavonoids and phenolic compounds from plants was carried out with 50% ethanol, then analyzed for phenolic compounds, flavonoids, antiradical activity by the DPPH method, reducing power by FRAP method, antioxidant activity in a system with linoleic acid. The results indicate a high potential of the dried herbs to block free radicals in the in vitro model experiments due to the presence of phenolic compounds (gallic acid, 900–1100 mg/100 g) compared with fresh herbs (300–400 mg gallic acid/100 g). The highest antiradical activity among the studied plants has dried marjoram leaf extract (extract concentration required to bind 50% of the DPPH radical solution – 1 mg/ml). Antioxidant properties are most pronounced in the extract of parsley (inhibits oxidation of linoleic acid in the system at 74.6%). By the ability to exhibit the reducing ability against Fe ions, ground ginger extract differed significantly (68.04 mmol Fe<sup>2+</sup>/1 kg of raw material). Studies in vitro of antioxidant activity of herbs, spices and dried onions showed that these objects contain phenolic groups, flavonoids, in model experiments in vitro have high antiradical, antioxidant and reducing properties. This indicates a possible favorable role in human nutrition of herbs, onions and spices.*

**Keywords:** *antioxidant activity in vitro, spices, phenolic compounds, oxidative stress*

Особенно широко изученным классом антиоксидантов являются фенольные соединения, называемые также флавоноидами [1–4]. Фенольные вещества относятся к группе вторичных метаболитов растений, содержащих в своем составе ароматическое кольцо и гидроксильную группу. Они участвуют в процессах дыхания, фотосинтеза, формирования клеточных стенок, трансдукции энергии света, адаптации и защиты растений от стрессовых воздействий, а также являются запасными соединениями. Фенольные соединения синтезируются только растениями, а человек и животные вынуждены получать эти микронутриенты только с растительной пищей. Растительным полифенолам свойственна высокая биологическая активность, и они все более успешно используются в медицине и фармакологии в качестве веществ, обладающих нейрорегуляторной, биостатической, иммуномодулирующей и противоопухолевой активностью [1, 5]. Высказывается предположение, что фенольные вещества способны предотвращать возникновение и развитие раковых и сердечно-сосудистых заболеваний, процессов преждевременного старения, вызываемых окислительным стрессом [6, 7].

Фенольные кислоты являются важнейшим классом фенольных веществ. Такие кислоты, как кофеиновая, феруловая, протокатеховая, ванилиновая, *п*-кумаровая, *п*-гидроксибензойная, галловая, хлорогеновая, обнаружены в различных фруктах и овощах [2, 8–10]. S. Dragland с сотрудниками исследовали химический состав пряностей и выяснили, что многие травы содержат больше фенольных веществ по сравнению с боль-

шинством фруктов, ягод и овощей. Из изученных высушенных пряностей орегано, шалфей, перечная мята, садовый тимьян и лимонный базилик содержали очень высокие концентрации антиоксидантов в пределах 75–138 ммоль/100 г; сладкий майоран, анис – в пределах 23–56 ммоль/100 г, кориандр – 1–18 ммоль/100 г [11].

Добавление в пищевые продукты пряностей (различные высушенные части растений: листья, корни, стебли, цветы, плоды, семена) придает интенсивный и характерный аромат свежим и готовым продуктам, вносит натуральные антиоксиданты. Положительное действие пряности в малых дозах оказывают на пищеварительный процесс. Придаваемый блюду тонкий индивидуальный аромат, характерный для каждой пряности, вызывает аппетит и помогает при дальнейшем переваривании пищи [12]. Пряности играют также важную роль при консервировании пищевых продуктов и продлении их срока годности. Установлено, что использование при приготовлении блюд пряностей, обладающих антиокислительными свойствами, снижает степень разрушения  $\beta$ -каротина [13].

Пряности как антиоксидантная добавка к пище могут применяться как в натуральном виде, так и в виде экстрактов и эфирных масел. Эфирные масла, полученные из гвоздики, корицы, мускатного ореха, базилика, душицы, тимьяна, проявляют противорадикальную активность в следующем порядке: гвоздичное >> коричное >> мускатное > базиликовое, орегановое >> тимьянное. При нагревании до 180 °С мускатное масло проявляет значительно более высокую противорадикальную активность, но при этом изменяется химический состав

самого масла. Все изученные эфирные масла защищают  $\alpha$ -токоферол, находящийся в оливковом масле первого холодного отжима, от термической окислительной деструкции. Их активность уменьшается в следующем порядке: гвоздичное > тимьянное, коричное > базиликовое >> орегановое > мускатное [14]. Авторы сделали вывод, что все изученные масла могут эффективно применяться как антиоксиданты для контроля окисления липидов в пищевой промышленности.

Химический состав пряностей достаточно разнообразен. Так, исследование эфирного масла из черного перца [15] методом масс-спектрометрии показало, что основными компонентами масла являются карифиллен (29,9%), лимонен (13,2%),  $\beta$ -пинен (7,9%), сабинен (5,9%). Идентификация фенольных соединений 19 видов наиболее употребляемых в Китае пряностей (имбирь, сычуаньский перец, лавровый лист, корица, фенхель, кумин, мускатный орех, анис, горчица, перец чили, куркума и др.) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [16] выявила наличие галловой кислоты, протокатеховой, хлорогеновой, кофейной кислоты, катехина, *l*-кумаровой, феруловой кислоты, рутина, нарингенина, нарингина, кверцетина, лютеолина, аригенина, каэмпферола, гесперидина, изорамнетина, галангина. Преобладающими в экстрактах всех исследованных пряностей были хлорогеновая кислота и рутин, наибольшей антиокислительной активностью (по методам DPPH, ABTS, FRAP) обладали имбирь и лавровый лист, содержащие максимальное количество фенольных соединений.

К преимуществам пряностей как антиоксидантных добавок к пищевым продуктам можно отнести и хорошую устойчивость их противooksидлительных свойств при нагревании и изменении pH, что особенно важно при приготовлении пищевых продуктов с пряностями. Исследования устойчивости экстрактов базилика и имбиря [17] показали, что экстракты устойчивы при повышенной температуре. Изменение pH сильнее влияет на сохранность противooksидлительных свойств: экстракт базилика сохраняет устойчивость как в нейтральной, так и в кислой среде, а экстракт имбиря менее устойчив при пониженном pH.

**Цель** данной работы – изучение содержания фенольных веществ и флавоноидов, антиоксидантных свойств и сравнительная характеристика различных видов пряностей и пряных трав, реализуемых в торговой сети.

## Материал и методы

В работе были исследованы следующие пряные травы и пряности: трава укропа сорта Обыкновенный (*Anethum graveolens*), петрушки сорта Обыкновенная (*Petroselinum vulgare*), базилика сорта Священный (*Ocimum sanctum*), луковички лука (*Allium cepa*) сортов Ред Барон и Стригуновский из частного приусадебного хозяйства А.Ф. Шматова (Хворостянский район Самарской области); пряности торговой марки «Волшебное

дерево»: плоды ванили (*Vanilla planifolia*), молотая кора корицы (*Cinnamomum verum*), молотые плоды кардамона (*Elettaria cardamomum*), молотый корень имбиря (*Zingiber officinale*), молотый корень куркумы (*Curcuma longa*), семена мускатного ореха (*Myristica fragrans*), молотая сушеная трава базилика (*Ocimum sanctum*), молотая сушеная трава майорана (*Origanum majorana*), молотая сушеная трава тимьяна (*Thymus serpyllum*), молотые плоды перца черного (*Piper nigrum*), листья лаврового листа (*Laurus nobilis*).

**Общее содержание фенольных веществ** определяли колориметрическим методом [18] с помощью реактива Фолина–Чокальтеу. Методика основана на окислении фенольных групп спиртового экстракта исследуемого образца (2 г исследуемого образца экстрагируется 50% этанолом при 36 °C в течение 2 ч) реактивом Фолина–Чокальтеу в среде насыщенного карбоната натрия. Реакция протекает при температуре 20 °C в течение 30 мин, после чего измеряли коэффициент пропускания при 725 нм на УФ-спектрофотометре «Evolution 201» («Thermo», США). Общее содержание фенольных веществ определяли по калибровочной кривой и выражали в мг галловой кислоты на 100 г исходного сырья (обозначено далее – ФВ, мг ГК/100 г ИС).

**Общее содержание флавоноидов** измеряли колориметрическим методом по интенсивности протекания реакции с растворами нитрита натрия и хлорида алюминия [19]. Коэффициент пропускания определяли при длине волны 510 нм. Общее содержание флавоноидов определяли по калибровочной кривой и выражали в мг катехина на 100 г исходного сырья (далее – Фл, мг К/100 г ИС).

**Содержание  $\beta$ -каротина** [17] определяли колориметрическим методом. Измеряли коэффициент пропускания спиртового экстракта исследуемого образца при 470 нм. Содержание  $\beta$ -каротина определяли по калибровочной кривой и выражали в мг  $\beta$ -каротина на 100 г исходного сырья (далее –  $\beta$ , мг/100 г ИС).

**Антирадикальную активность** определяли по методу DPPH [18]. Методика основана на способности антиоксидантов исходного сырья связывать стабильный хромоген-радикал 2,2-дифенил-1-пикрилгидразил (DPPH). Реакция протекала в течение 30 мин в темноте при температуре 20 °C, после чего определяли коэффициент пропускания при 517 нм. Антирадикальную активность выражали в виде концентрации исходного экстракта в мг/мл, при которой происходило связывание 50% радикалов (далее – АРА,  $E_{C50}$ , мг/мл).

**Восстанавливающую способность** изучаемых объектов определяли по методу FRAP [20], основанному на способности активных веществ восстанавливать трехвалентное железо. Реакция исходного спиртового экстракта с FRAP-реагентом (2,4,6-трипиридил-5-триазином) протекает при 37 °C в течение 4 мин. Коэффициент пропускания измеряли при длине волны 593 нм. Восстанавливающую способность определяли по калибровочному графику и выражали в ммоль  $Fe^{2+}/1$  кг исходного сырья (далее – ВС, ммоль  $Fe^{2+}/1$  кг ИС).

Антиокислительную активность образцов определяли в системе линолевой кислоты [21]. Методика основана на способности антиоксидантов изучаемого сырья ингибировать процессы окисления линолевой кислоты при условиях, приближенных к состоянию в живой клетке. Процесс проводили в модельной системе при температуре 40 °С при рН 7,0 в течение 120 ч, после чего измеряли степень окисления по образованию гидроперекисей, реагирующих с растворами  $\text{NH}_4\text{SCN}$  и  $\text{FeCl}_2$  в  $\text{HCl}$ , при длине волны 500 нм. Антиоксидантную активность выражали в процентах ингибирования окисления линолевой кислоты (далее – АОА, % инг.).

Опыты проводили в трехкратном повторе. Предельные отклонения от среднего рассчитывали с помощью программы MS Excel 2007. Относительная погрешность методов рассчитана в работах [17–21].

## Результаты и обсуждение

При изучении химического состава и антиоксидантных свойств зелени укропа, петрушки, базилика, лука с фиолетовой и белой мякотью, 11 видов пряностей были получены данные, представленные в таблице.

Анализ данных показывает, что наибольшим содержанием фенольных веществ среди изученных пряных трав и лука отличается зелень укропа обыкновенного, а наименьшим – лук сорта Стригуновский. Содержание

фенольных веществ в экстракте лука сорта Ред Барон ниже, чем в зелени, но выше, чем в луке сорта Стригуновский.

Самым высоким содержанием флавоноидов среди пряных трав отличается экстракт базилика священного, а меньшим – лук сорта Стригуновский.

Наибольшей антирадикальной активностью среди изученных пряных трав обладают укроп обыкновенный и базилик священный, а наименьшей – лук сорта Стригуновский.

Противоокислительные свойства наиболее выражены у экстракта петрушки (ингибирует окисление линолевой кислоты в системе на 74,6%). Высокие антиокислительные свойства также проявлены экстрактами укропа, лука красного сорта Ред Барон и желтого сорта Стригуновский (>50%). Антиокислительная активность менее 50% обнаружена у экстракта базилика священного.

По способности проявлять восстанавливающую способность в отношении ионов железа значительно отличается экстракт базилика священного. Меньшую восстанавливающую способность проявляют экстракты лука сорта Стригуновский, петрушки обыкновенной и лука сорта Ред Барон.

Изученные сушеные пряности проявляют наивысшую антирадикальную и восстанавливающую способность, отличаются высоким содержанием фенольных веществ и флавоноидов по сравнению с луком и свежими пряностями. Как видно из таблицы, наибольшие количества флавоноидов содержат куркума, а также корица, в ко-

Содержание фенольных веществ и флавоноидов и антиоксидантные свойства пряных трав и пряностей

Объект	ФВ, мг ГК/100 ИС	Фл, мг К/100 г ИС	АРА, $E_{C50}$ , мг/мл	ВС, ммоль $\text{Fe}^{2+}/1$ кг ИС	АОА, % инг.
<i>Свежая зелень</i>					
Укроп обыкновенный ( <i>Anethum graveolens</i> )	390±9	93±2	23±1	7,47±0,29	57,6±2,8
Петрушка обыкновенная ( <i>Petroselinum vulgare</i> )	232±5	51±1	98±1	3,15±0,13	74,6±3,6
Базилик священный ( <i>Ocimum sanctum</i> )	240±5	172±4	26±1	13,23±0,53	43,9±2,1
<i>Лук (луковица)</i>					
Лук сорта Ред Барон ( <i>Allium cepa</i> )	197±5	51±1	122±1	3,33±0,13	55,4±2,7
Лук сорта Стригуновский ( <i>Allium cepa</i> )	147±3	32±1	262±2	2,52±0,10	51,8±2,5
<i>Плоды</i>					
Ваниль стручковая ( <i>Vanilla planifolia</i> )	934±21	380±8	17±0,1	24,30±0,97	50,2±2,4
Мускатный орех молотый ( <i>Myristica fragrans</i> )	1036±24	133±3	8±1	61,20±2,45	21,6±1,0
Кардамон молотый ( <i>Elettaria cardamomum</i> )	414±10	27±1	74±0,5	8,73±0,35	53,2±2,5
Перец черный молотый ( <i>Piper nigrum</i> )	902±21	392±8	14±1	25,74±1,03	38,6±1,9
<i>Кора</i>					
Корица молотая ( <i>Cinnamomum verum</i> )	1050±24	76±2	2±0,1	60,74±2,43	48,0±2,3
<i>Корни</i>					
Имбирь молотый ( <i>Zingiber officinale</i> )	1030±23	161±3	15±0,1	68,04±2,72	71,1±3,4
Куркума молотая ( <i>Curcuma longa</i> )	1046±24	484±10	6±1	71,10±2,84	31,3±1,5
<i>Сушеная зелень</i>					
Майоран сушеный ( <i>Origanum majorana</i> )	1019±23	401±8	1±0,1	46,26±1,85	19,5±0,9
Базилик сушеный ( <i>Ocimum sanctum</i> )	1005±23	417±9	2±1	43,20±1,73	15,5±0,7
Тимьян сушеный ( <i>Thymus serpyllum</i> )	1024±23	423±9	2±1	52,20±2,09	18,6±0,9
Лавровый лист ( <i>Laurus nobilis</i> )	1011±23	135±3	8±1	63,00±2,52	10,8±0,5

торой присутствует наибольшее количество фенольных веществ. Мускатный орех и лавровый лист содержат почти в 4 раза меньше флавоноидов, чем другие пряности (133–135 против 392–484 мг К/100 г ИС).

Наибольшей способностью улавливать свободный радикал DPPH обладают майоран, а также тимьян, базилик и корица, а наименьшей – кардамон. По показателю восстанавливающей способности отличаются следующие пряности: куркума, имбирь сушеный и лавровый лист. Антиокислительная активность в системе линолевой кислоты выше всего у экстрактов имбиря, а также кардамона и ванили.

Значительное превышение показателей антиоксидантных свойств сушеных пряностей по сравнению со свежими, на наш взгляд, объясняется тем, что в высушенном состоянии происходит концентрация фенольных веществ и флавоноидов. При практически полном отсутствии влаги в материале прекращаются или сильно замедляются процессы метаболизма фенольных веществ, которые активно протекают в свежих пряностях и луке при хранении. При метаболизме фенольные вещества, флавоноиды расходуются в окислительных реакциях и уменьшают общий антиоксидантный потенциал растения.

Таким образом, исследования антиоксидантной активности в модельных экспериментах *in vitro* пряных

трав, лука и сушеных пряностей показали, что данные группы объектов содержат фенольные вещества, флавоноидов, обладают высокими противорадикальными, противooksидлительными и восстанавливающими свойствами. Это может свидетельствовать о благоприятной роли в питании человека пряных трав, лука и пряностей. Однако при практическом применении пряностей их антиоксидантное действие может быть как усилено за счет синергизма с другими антиоксидантами и ферментными комплексами, так и ослаблено, причем возможно проявление прооксидантного эффекта. Так, в работе Beddows и соавт. [22] была испытана способность экстрактов некоторых трав и пряностей (розмарина, тимьяна, куркумы, шалфея, орегано и тмина в дозе 200 мг/100 г) поддерживать сохранность токоферола в подсолнечном масле при нагревании до 85–100 °С. Экстракты всех перечисленных растений замедляли окислительную порчу и оказывали защитный эффект на витамин Е. Однако при снижении концентрации в 2 раза экстракты кардамона и кориандра проявляли прооксидантный эффект. Поэтому требуется дополнительное изучение данных видов пряностей в различных пищевых системах для более точного прогнозирования качества пищевых продуктов, произведенных с их использованием [23].

## Сведения об авторах

*Борисова Анна Викторовна* – кандидат технических наук, старший преподаватель кафедры технологии и организации общественного питания ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

E-mail: anna\_borisova\_63@mail.ru

*Макарова Надежда Викторовна* – доктор химических наук, профессор, заведующая кафедрой технологии и организации общественного питания ФГБОУ ВО «Самарский государственный технический университет»

E-mail: makarovav1969@yandex.ru

## Литература

1. Фенольные соединения: фундаментальные и прикладные аспекты: сборник статей / под ред. Н.В. Загоскиной, Е.Б. Бурлаковой; Ин-т физиологии растений РАН. М.: Научный мир, 2010. 400 с.
2. Дубцова Г.Н., Негматуллоева Р.Н., Бессонов В.В., Байков В.Г. и др. Состав и содержание биологически активных веществ в плодах шиповника // *Вопр. питания*. 2012. № 6. С. 84–88.
3. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флавонолы и флавоны: распространенность, пищевые источники, потребление // *Вопр. питания*. 2013. № 1. С. 4–22.
4. Chaudhuri S., Pahari B., Sengupta P.K. Binding of the bioflavonoid robinetin with model membranes and hemoglobin: Inhibition of lipid peroxidation and protein glycosylation // *J. Photochem. Photobiol. B*. 2010. Vol. 98, N 1. P. 12–19.
5. Blech J. Dunger fürs Gehirn // *Spiegel*. 2008. Vol. 52. P. 112–114.
6. Isnardy B., Brandstetter S., Elmadfa I. Ernährungsphysiologische Qualität von Gewürzen // *Ernahrung/Nutrition*. 2009. Vol. 33, N 9. P. 362–363.
7. Jungbauer A., Medjakovic S. Phytoestrogene in der Nahrung // *Ernahrung/Nutrition*. 2005. Vol. 29, N 10. P. 406–424.
8. Benzie I.F.F., Choi S.-W. Antioxidants in food: content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs // *Adv. Food Nutr. Res.* 2014. Vol. 71, N 1. P. 1–53.
9. Mattila P., Hellstrom P., Torronen R. Phenolic acids in berries, fruits, and beverages // *J. Agric. Food Chem.* 2006. Vol. 54, N 19. P. 7193–7199.
10. Wu J., Gao H., Zhao L., Liao X. et al. Chemical compositional characterization of some apple cultivars // *Food Chemistry*. 2007. Vol. 103, N 1. P. 88–93.
11. Bielenberg J. Gewürze und Heilkräuter als wichtige Quelle von Antioxidanzien // *Arzteitschrift Naturheilverfahren*. 2006. Vol. 47, N 4. P. 219–222.
12. Reiner F. Sekundäre Pflanzenstoffe bei terminaler Niereninsuffizienz // *J. Med.* 2006. Vol. 3. P. 24–28.
13. Gayathri G.N., Platel K., Prakash J., Srinivasan K. Influence of antioxidant spices on the retention of β-carotene in vegetables during domestic cooking processes // *Food Chemistry*. 2004. Vol. 84, N 1. P. 35–43.
14. Tomaino A., Cimino F., Zimbalatti V., Venuti V. et al. Influence of heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils // *Food Chemistry*. 2005. Vol. 89, N 4. P. 549–554.
15. Kapoor I.P.S., Singh B., Singh G., De Heluani C.S. et al. Chemistry and *in vitro* antioxidant activity of volatile oil and oleoresins of black pepper (*Piper nigrum*) // *J. Agric. Food Chem.* 2009. Vol. 57, N 12. P. 5358–5364.

16. Lu M., Yuan B., Zeng M., Chen J. Antioxidant capacity and major phenolic compounds of spices commonly consumed in China // *Food Res. Int.* 2011. Vol. 44, N 2. P. 530–536.
17. Junachote T., Berghofer E. Antioxidative properties and stability of ethanolic extracts of Holy basil and Galangar // *Food Chemistry.* 2005. Vol. 92, N 2. P. 193–202.
18. Sun T., Simon P.W., Tanumihardjo S.A. Antioxidant phytochemicals and antioxidant capacity of biofortified carrots (*Daucus carota* L.) of various colors // *J. Agric. Food Chem.* 2009. Vol. 57, N 10. P. 4142–4147.
19. Skerget M., Kotnik P., Hadolin M., Rizner Hras A. et al. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities // *Food Chemistry.* 2005. Vol. 89, N 2. P. 191–198.
20. Chvatalova K., Slaninova I., Brezinova L., Slanina J. Influence of dietary phenolic acids on redox status of iron: ferrous iron autoxidation and ferric iron reduction // *Food Chemistry.* 2008. Vol. 106, N 2. P. 650–660.
21. Zin Z.M., Hamid A.A., Osman A., Saari N. Antioxidative activities of chromatographic fractions obtained from root, fruit and leaf of Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.) // *Food Chemistry.* 2006. Vol. 94, N 2. P. 169–178.
22. Beddows C.G., Jagait C., Kelly M.J. Preservation of a-tocopherol in sunflower oil by herbs and spices // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2000. Vol. 51. P. 327–339.
23. Коденцова В.М., Кочеткова А.А., Рисник Д.В., Саркисян В.А. и др. Влияние нагрева в микроволновой печи на жировой компонент и сохранность витаминов в пищевых продуктах // *Вопр. питания.* 2015. Т. 84, № 5. С. 16–30.

## References

1. Phenolic compounds: fundamental and applied aspects / N.V. Zagoskina, E.B. Burlakova, eds.; Institute Plant Physiology named after K.A. Timiryazev of Russian Academy of Sciences. Moscow: Nauchnyy mir, 2010: 400 p. (in Russian)
2. Dubtsova G.N., Negmatulloeva R.N., Bessonov V.V., Baykov V.G., et al. Baygarin composition and content of biologically active substances in rose hips. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; 6: 84–8. (in Russian)
3. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biologically active substances of plant origin. Flavonols and flavones: prevalence, dietary sources and consumption. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 1: 4–22. (in Russian)
4. Chaudhuri S., Pahari B., Sengupta P.K. Binding of the bioflavonoid robinetin with model membranes and hemoglobin: Inhibition of lipid peroxidation and protein glycosylation. *J Photochem Photobiol B.* 2010; Vol. 98 (1): 12–9.
5. Blech J. *Dunger fürs Gehirn.* Spiegel. 2008; 52: 112–4.
6. Isnardy B., Brandstetter S., Elmadfa I. Ernährungsphysiologische Qualität von Gewürzen. *Ernahrung/Nutrition.* 2009; Vol. 33 (9): 362–3.
7. Jungbauer A., Medjakovic S. Phytoestrogene in der Nahrung. *Ernahrung/Nutrition.* 2005; Vol. 29 (10): 406–24.
8. Benzie I.F.F., Choi S.-W. Antioxidants in food: content, measurement, significance, action, cautions, caveats, and research needs. *Adv Food Nutr Res.* 2014; Vol. 71 (1): 1–53.
9. Mattila P., Hellstrom P., Torronen R. Phenolic acids in berries, fruits, and beverages. *Adv Food Nutr Res.* 2006; Vol. 54 (19): 7193–9.
10. Wu J., Gao H., Zhao L., Liao X., et al. Chemical compositional characterization of some apple cultivars. *Food Chemistry.* 2007; Vol. 103 (1): 88–93.
11. Bielenberg J. Gewurze und Heilkrauter als wichtige Quelle von Antioxidanzien. *Arzteitschrift Naturheilverfahren.* 2006; Vol. 47 (4): 219–222.
12. Reiner F. Sekundare Pflanzenstoffe bei terminaler Niereninsuffizienz. *J Med.* 2006; Vol. 3: 24–8.
13. Gayathri G.N., Platel K., Prakash J., Srinivasan K. Influence of antioxidant spices on the retention of  $\beta$ -carotene in vegetables during domestic cooking processes. *Food Chemistry.* 2004; Vol. 84 (1): 35–43.
14. Tomaino A., Cimino F., Zimbalatti V., Venuti V., et al. Influence oh heating on antioxidant activity and the chemical composition of some spice essential oils. *Food Chemistry.* 2005; Vol. 89 (4): 549–54.
15. Kapoor I.P.S., Singh B., Singh G., De Heluani C.S., et al. Chemistry and in vitro antioxidant activity of volatile oil and oleoresins of black pepper (*Piper nigrum*). *Adv Food Nutr Res.* 2009; Vol. 57 (12): 5358–64.
16. Lu M., Yuan B., Zeng M., Chen J. Antioxidant capacity and major phenolic compounds of spices commonly consumed in China. *Food Res Int.* 2011; Vol. 44 (2): 530–6.
17. Junachote T., Berghofer E. Antioxidative properties and stability of ethanolic extracts of Holy basil and Galangar. *Food Chemistry.* 2005; Vol. 92 (2): 193–202.
18. Sun T., Simon P.W., Tanumihardjo S.A. Antioxidant phytochemicals and antioxidant capacity of biofortified carrots (*Daucus carota* L.) of various colors. *J Agric Food Chem.* 2009; Vol. 57 (10): 4142–7.
19. Skerget M., Kotnik P., Hadolin M., Rizner Hras A., et al. Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry.* 2005; Vol. 89 (2): 191–8.
20. Chvatalova K., Slaninova I., Brezinova L., Slanina J. Influence of dietary phenolic acids on redox status of iron: ferrous iron autoxidation and ferric iron reduction. *Food Chemistry.* 2008; Vol. 106 (2): 650–60.
21. Zin Z.M., Hamid A.A., Osman A., Saari N. Antioxidative activities of chromatographic fractions obtained from root, fruit and leaf of Mengkudu (*Morinda citrifolia* L.). *Food Chemistry.* 2006; Vol. 94 (2): 169–78.
22. Beddows C.G., Jagait C., Kelly M.J. Preservation of a-tocopherol in sunflower oil by herbs and spices. *Int J Food Sci Nutr.* 2000; Vol. 51: 327–39.
23. Kodentsova V.M., Kochetkova A.A., Risnik D.V., Sarkisyan V.A., et al. The effect of microwaves on the fat component and preserve vitamins in foods. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (5): 16–30. (in Russian)

**Для корреспонденции**

Табакаева Оксана Вацлавовна – доктор технических наук, доцент, профессор кафедры биотехнологии и функционального питания ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины  
 Адрес: 690920, г. Владивосток, о. Русский, п. Аякс, Кампус ДВФУ, корп. М25  
 Телефон: (423) 223-00-23  
 E-mail: yankovskaya68@mail.ru

О.В. Табакаева, А.В. Табакаев

## Биологически активные вещества потенциально промысловых бурых водорослей Дальневосточного региона

Biologically active agents of potential trade brown seaweed of the Far East Region

O.V. Tabakaeva, A.V. Tabakaev

ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины, Владивосток  
 Far East Federal University, Biomedicine School, Vladivostok

*Определено содержание биологически активных веществ различных классов в потенциально промысловых бурых водорослях Дальневосточного региона костария ребристая (Costaria costata) и ундария перистонадрезная (Undaria pinnatifida). Установлено, что бурые водоросли C. costata и U. pinnatifida имеют более низкое содержание альгиновой кислоты, чем Laminaria japonica (24,5–27,2 против 38,1%), но достаточно высокое для того, чтобы считать их потенциальными источниками для промышленного производства альгиновой кислоты и альгинатов. Содержание фукозосодержащих полисахаридов в U. pinnatifida ( $4,89 \pm 0,22\%$ ) в 8 раз превышает содержание таковых в C. costata, что говорит о более высокой перспективности получения фукоидана именно из U. pinnatifida. Бурые водоросли характеризуются высоким содержанием маннита, причем содержание в C. costata ( $12,10 \pm 0,48\%$ ) сопоставимо с содержанием в L. japonica. При изучении минерального состава исследуемых водорослей установлено, что преобладающим макроэлементом является калий (1,72–2,44% от сухого вещества). В составе C. costata и U. pinnatifida установлено содержание 16 микроэлементов, из которых 10 являются эссенциальными, 2 – микроэлементами с неопределенной функцией, 4 – токсичными. Полученные результаты демонстрируют, что для водорослей доминирующими микроэлементами являются железо и марганец, содержание которых в C. costata ( $0,525 \pm 0,024$  и  $0,084 \pm 0,004\%$  от сухого вещества) превышает таковое в U. pinnatifida соответственно на 21 и 42%, а также хром, содержание которого, наоборот, на 28% выше в U. pinnatifida ( $0,041 \pm 0,002\%$  от сухого вещества). Содержание никеля (5–7 мг% от сухого вещества), кобальта (1–2 мг% от сухого вещества), цинка (8–9 мг% от сухого вещества), титана (2 мг% от сухого вещества) и селена (3–5 мг% от сухого вещества) в исследуемых водорослях различается незначительно. Содержание меди в C. costata ( $12 \pm 0,5$  мг% от сухого вещества) в 2 раза выше по сравнению с U. pinnatifida, а содержание алюминия в U. pinnatifida ( $7 \pm 0,3$  мг% от сухого вещества) превышает таковое в C. costata в 5,5 раза. Йод является наиболее важным минеральным элементом для организма человека, содержащимся*

в бурых водорослях. В исследованных бурых водорослях определено достаточно высокое содержание йода, причем содержание в *U. pinnatifida* ( $0,351 \pm 0,016$  % от сухого вещества) превышает таковое в *C. costata* ( $0,280 \pm 0,013$  % от сухого вещества) на 25%. Содержание токсичных элементов (кадмия, ртути, свинца и мышьяка) в водорослях *C. costata* и *U. pinnatifida* не превышает значения нормативных требований к санитарно-химическим показателям для водорослей. Содержание витамина С в *C. costata* на 26% выше, чем в *U. pinnatifida* ( $18,30 \pm 0,87$  против  $14,58 \pm 0,65$  мг/% от сухого вещества). Пигментный комплекс в основном представлен хлорофиллом и каротиноидами, в которых значительную долю занимает ксантофилл. Содержание хлорофилла в *C. costata* ( $277 \pm 13$  мг/% от сухого вещества) превышает таковое в *U. pinnatifida* ( $204 \pm 9$  мг/% от сухого вещества) на 35,8%. Содержание каротиноидов различается в исследованных водорослях на 25%, с превышением в *C. costata* ( $0,30 \pm 0,01$  мг/% от сухого вещества). Таким образом, *C. costata* и *U. pinnatifida* являются перспективными видами бурых водорослей для пищевой и фармацевтической промышленности.

**Ключевые слова:** потенциально промысловые бурые водоросли, биологически активные вещества, фукоидан, маннит, альгиновая кислота, макро- и микроэлементы, пигменты, каротиноиды

*The content of biologically active substances of various classes in potentially trade brown seaweed of the Far East region of Costaria costata and Undaria pinnatifida has been defined. It has been found that the studied brown seaweed of C. costata and U. pinnatifida have lower content of alginic acid, than Laminaria japonica (24.5–27.2% against 38.1%), but rather high to consider them as perspective potential sources for industrial production of alginic acid and alginates. The content of polysaccharides in U. pinnatifida ( $4.89 \pm 0.22$ %) 8 fold exceeded the level in C. costata that speaks about higher prospects of receiving a fukoidan from U. pinnatifida. Brown algae have high content of mannitol, and the content in C. costata ( $12.10 \pm 0.48$ %) is comparable with the level in L. japonica. When studying mineral structure of it is established that the prevailing macrocell for the studied seaweed is potassium, and its contents in U. pinnatifida exceeds that in C. costata for 30% (2.44 against 1.72% dry matter). C. costata and U. pinnatifida was confirmed to contain 16 trace elements, 10 of which are essential, 2 – trace elements with uncertain function, 4 – toxic. These results demonstrated that the dominating metal trace element for algae were iron and manganese, which content in C. costata ( $0.525 \pm 0.024$  and  $0.084 \pm 0.004$ % dm) exceeded that in U. pinnatifida respectively by 21 and 42%. The content of nickel (5–7 mg% dm), cobalt (1–2 mg% dm), zinc (8–9 mg% dm), titanium (2 mg% dm) and selenium (3–5 mg% dm) in the investigated seaweed differed insignificantly. The copper content in C. costata ( $12 \pm 0.5$  mg% dm) was 2 fold higher than in U. pinnatifida and the aluminum content in U. pinnatifida ( $7 \pm 0.3$  mg% dm) exceeded that in C. costata by 5.5 fold. Iodine is the most important trace element for the human nutrition, containing in brown seaweed. The examined brown algae defined sufficiently high iodine content, and the content in U. pinnatifida ( $0.351 \pm 0.016$ % dm) exceeded the level in C. costata ( $0.280 \pm 0.013$ % dm) by 25%. The content of toxic elements (cadmium, mercury, lead and arsenic) in C. costata and U. pinnatifida didn't exceed the maximum permissible parameters for algae. The content of vitamin C in C. costata was 26% higher than in U. pinnatifida ( $18.30 \pm 0.87$  against  $14.58 \pm 0.65$  mg/% dm). The pigmentary complex was mainly presented by chlorophyll and carotenoids in which the considerable share was occupied by xanthophyll. The chlorophyll content in C. costata ( $277 \pm 13$  mg/% dm) exceeded that in U. pinnatifida ( $204 \pm 9$  mg/% dm) by 35.8%. The content of carotenoids differed in the studied seaweed by 25%, with excess in C. costata ( $0.30 \pm 0.01$  mg/% dm). Thus, C. costata and U. pinnatifida are perspective species of brown seaweed for food and pharmaceutical industries.*

**Keywords:** potentially trade brown seaweed, biologically active compounds, fukoidan, mannitol, alginic acid, minerals and trace elements, pigments, carotenoids

Мировой океан богат биологическими ресурсами (моллюски, иглокожие, сцифоидные, водоросли), которые издавна и активно используются человеком в различных целях – традиционно в пищу, а также как источники биологически активных веществ в химико-фармацевтической и пищевой промышленности. Растительные ресурсы морского генеза (водоросли и травы) являются важными источниками биологически активных веществ различных классов. На Дальнем Востоке в морской среде эти растения распространены повсеместно. Они имеют огромное значение в хозяйст-

венной деятельности региона, однако возможности практического использования водорослей еще далеко не исчерпаны [1–3].

Известно, что водоросли богаты биологически активными веществами, имеющими широкий спектр медико-биологического действия. Вопросам изучения водорослей уделяется большое внимание в связи с уже доказанной медико-биологической активностью, проявляемой их экстрактами. Установлено, что они обладают противомикробным [4], противоопухолевым [5] и противовирусным [6] действием. Экстракты из во-

дорослей являются основой биологически активных добавок, используемых как иммуностимуляторы [7], корректоры деятельности щитовидной железы [8], онкопротекторы [9]. Однако подробно изучается только малая часть водорослей, являющихся промышленными и традиционно используемых человеком в пищевых технологиях.

Основными водорослями, используемыми в промышленных масштабах в России, являются бурые водоросли семейства *Laminaria* и *Fucales*. Моря Дальнего Востока отличаются богатейшими запасами бурых водорослей, которые оцениваются в 14–16 млн т [3]. Ламинарии представляют собой крупные растения, достигающие в длину 6 м, которые растут в сублиторальной зоне на каменистом, скалистом, ракушечном или илистом грунтах [10].

В бухтах Японского моря отмечается большой запас биомассы потенциально промысловых съедобных бурых водорослей костария ребристая (*Costaria costata*) и ундария перистонадрезная (*Undaria pinnatifida*) с уникальным полисахаридным составом, отличающим их от других макрофитов этого отдела. Естественный ареал находится в пределах холодных вод близ России, Китая, Кореи и Японии. В странах Азии данные виды водорослей издавна активно используются в пищу. *Undaria pinnatifida* (по-японски «вакаме») искусственно выращивается в основном в Японии, где она является одним из важнейших пищевых продуктов. *Costaria costata* также активно используется в пищу в Китае и Японии. В России в последнее время начаты исследования по разработке технологий пищевого применения данных водорослей, но они в основном касаются традиционной пищевой продукции, в частности салатов.

Недостаточная изученность химического состава непромысловых и условно-промысловых видов водорослей ограничивает их практическое использование в качестве пищевого и фармацевтического сырья, хотя определенные исследования в этом направлении проводятся активно [11–13]. Комплексное изучение содержания биологически активных веществ в потенциально промысловых съедобных бурых водорослях Дальневосточного региона *C. costata* и *U. pinnatifida* не проводилось.

**Целью** работы было исследование содержания биологически активных веществ в потенциально промысловых съедобных бурых водорослях Дальневосточного региона *C. costata* и *U. pinnatifida* с целью оценки перспективности их использования в пищевой и химико-фармацевтической промышленности.

## Материал и методы

Объектами исследования служили свежие талломы потенциально промысловых бурых водорослей порядка *Laminariales* *C. costata* и *U. pinnatifida*, изъятые в мае 2012–2013 гг. в бухтах Находка и Рифовая Японского моря Приморского края. Объем проб – не менее 5 кг, средние пробы составлены квартованием.

Содержание воды и общей золы определяли стандартными методами согласно [14]. Определение общей суммы липидов проводили после полного извлечения липидных фракций экстрагентами различной полярности с последующим определением суммарной фракции гравиметрическим методом. Общее содержание азотсодержащих веществ определяли по методу Кьельдала на приборе “Kjeltec auto” 10 SO Analyzer (“Tecator”, Япония) [15].

Содержание альгиновой кислоты определяли титриметрическим методом согласно [14]. Содержание маннита определяли спектрофотометрически на спектрофотометре сканирующем “UV-1800” (“Shimadzu”, Япония) [14]. Количество фукозы в водорослях определяли спектрофотометрически по цветной реакции фукозы с L-цистеином и серной кислотой. Для определения фукоидана в биомассе водоросли содержание фукозы умножали на 2, исходя из условного среднего содержания фукозы в фукоидане, равного 50% [16].

Содержание йода определяли колориметрическим методом после сжигания [14].

Исследование качественного и количественного элементного состава проводили методом атомно-абсорбционной спектроскопии (ААС), используя спектрофотометр “AA-7000” (“Shimadzu”, Япония) с графитовой кюветой и корректором фона дейтериевой лампы, в средней пробе из 5 экземпляров, предварительно высушенных при 80 °С, после минерализации азотной кислотой [17]. Применяли стандартные растворы элементов, прошедших государственную поверку и включенных в реестр.

Оценку санитарно-химических показателей безопасности (содержание тяжелых металлов: ртути, кадмия, свинца и мышьяка) проводили методом ААС. Для определения содержания ртути беспламенным атомно-адсорбционным методом использовали анализатор ртути “Hg-1” (“Hiranuma”, Япония) [18]. Для подготовки проб проводили минерализацию смесью азотной и серной кислот и перманганатом калия. Содержание кадмия, мышьяка и свинца определяли на атомно-абсорбционном спектрофотометре “AA-7000” (“Shimadzu”, Япония) [17, 19]. Пределы обнаружения: ртуть – 0,01 мг/кг, свинец – 0,01 мг/кг, кадмий – 0,01 мг/кг, мышьяк – 0,01 мг/кг.

Пигментный комплекс выделяли 100% ацетоном. Количественное содержание хлорофиллов и каротиноидов определяли спектрофотометрически на сканирующем спектрофотометре “UV-1800” (“Shimadzu”, Япония) в ацетоновой вытяжке при длинах волн 662, 644 нм (хлорофиллы) и 450 нм (каротиноиды) [20].

Содержание витамина С определяли титриметрическим методом [21].

Все исследования проводили в 3-кратной повторяемости. Экспериментальные данные представлены в виде  $M \pm m$ . Статистическую обработку проводили с использованием пакетов прикладных статистических программ Excel, Statistica 7.0. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента при 95% уровне значимости.

Таблица 1. Химический состав потенциально промысловых бурых водорослей *C. costata* и *U. pinnatifida*

Вид водоросли	Содержание, %					
	сухие вещества	влажность	общая зола	азот	общая сумма липидов	углеводы
<i>C. costata</i>	14,50±0,68	85,50±4,23	4,03±0,24	1,06±0,05	0,05±0,002	8,94±0,38
<i>U. pinnatifida</i>	15,53±0,71	84,47±4,21	3,46±0,21	1,61±0,07	0,16±0,01	9,60±0,41

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования химического состава потенциально промысловых бурых водорослей *C. costata* и *U. pinnatifida* отражены в табл. 1.

Приведенные в табл. 1 данные демонстрируют, что основным компонентом клеток водорослей является вода. Сухие вещества исследуемых водорослей *C. costata* и *U. pinnatifida* представлены органическими (71,3–75,5% от сухого вещества) и минеральными (22,3–27,8% от сухого вещества) составляющими. Органические компоненты (на сухое вещество) состоят из углеводов (81,36–86,41%), азотсодержащих веществ (9,71–13,56%), липидов (0,49–1,36%). Основными органическими веществами всех водорослей являются углеводы, и исследуемые *C. costata* и *U. pinnatifida* не являются исключением, причем содержание данных веществ в *U. pinnatifida* незначительно больше, чем в *C. costata* (на 7,9%). Содержание азотистых веществ в бурых водорослях колеблется в широких пределах [3]. Содержание азота в *U. pinnatifida* превышает таковое в *C. costata* на 60%. И хотя пищевая ценность белков бурых водорослей невысока, они могут проявлять физиологическую активность за счет содержания в них моно- и дийодоаминокислот (моно- и дийодотирозина). Содержание липидов в исследуемых водорослях невелико, но необходимо отметить превышение их содержания в *C. costata* в 3 раза по сравнению с *U. pinnatifida*.

Исследуемые водоросли характеризуются достаточно высоким содержанием минеральных веществ, причем содержание в *C. costata* выше, чем в *U. pinnatifida*.

Результаты исследования содержания некоторых органических биологически активных веществ представлены в табл. 2.

Водоросли *C. costata* и *U. pinnatifida* имеют более низкое содержание альгиновой кислоты (см. табл. 2) по сравнению с *Laminaria japonica* (38,1%), но достаточно высокое для того, чтобы считать их перспективными потенциальными источниками для промышленного производства альгиновой кислоты и альгинатов. *C. costata* характеризуется более высоким относительно *U. pinnatifida* содержанием альгиновой кислоты, которое существенно зависит от таксономического положения водорослей [22].

Фукоидан, являясь наиболее ценным полисахаридом водорослей, определяет перспективность применения тех или иных видов водорослей в медицине и фармакологии, и поиску его новых источников уделяется значительное внимание. Считается, что наибольшее количество этого полисахарида содержат представи-

тели фукусовых водорослей (до 20,4%) [13, 23]. Ламинариевые водоросли тоже содержат фукоидан, но в меньших количествах, чем фукусовые. Анализ содержания фукозосодержащих полисахаридов в водорослях *C. costata* и *U. pinnatifida* позволил сделать вывод, что между ними имеются существенные отличия. Содержание фукозосодержащих полисахаридов в *U. pinnatifida* в 8 раз превышает содержание таковых в *C. costata*, что говорит о более высокой перспективности промышленного получения фукоидана именно из *U. pinnatifida*.

Еще одним органическим веществом водорослей, находящим разнообразное применение в фармацевтической и пищевой промышленности, является шестиатомный спирт D-маннит. Содержание его варьирует в зависимости от вида водоросли, района произрастания и сезона сбора. Наиболее высокое содержание маннита характерно для представителей рода *Laminaria* [3]. Полученные нами данные подтверждают, что *C. costata* и *U. pinnatifida* характеризуются высоким содержанием маннита, причем содержание в *C. costata* сопоставимо с содержанием в *L. japonica* (12,10 против 17,2%). Это позволяет говорить о перспективности использования водоросли *C. costata* для промышленного получения маннита.

Известно, что минеральный состав водорослей чрезвычайно разнообразен, так как эти макрофиты содержат почти все элементы, присутствующие в морской воде. Водоросли обладают избирательной кумулятивной способностью, в результате чего в их талломах накапливается комплекс макро- и микроэлементов, причем концентрация некоторых из них в талломах в десятки (кальций), сотни (бром, хром) и тысячи (йод, цинк, барий) раз превышает их содержание в морской воде [2].

Результаты исследования макро- и микроминерального состава талломов бурых водорослей *C. costata* и *U. pinnatifida* представлены в табл. 3, 4.

Таблица 2. Содержание органических биологически активных веществ в водорослях *C. costata* и *U. pinnatifida* (на сухое вещество)

Показатель	Вид водоросли	
	<i>C. costata</i>	<i>U. pinnatifida</i>
Фукозосодержащие полисахариды, %	0,63±0,03	4,89±0,22
Альгиновая кислота, %	27,24±1,18	24,55±1,10
Маннит, %	12,10±0,48	7,17±0,29

**Таблица 3.** Макроэлементный состав водорослей *C. costata* и *U. pinnatifida*

Макроэлемент	Содержание, % от сухого вещества	
	<i>C. costata</i>	<i>U. pinnatifida</i>
Na	0,490±0,232	0,396±0,185
K	1,722±0,831	2,446±1,196
Ca	0,134±0,006	0,309±0,139
Mg	0,110±0,005	0,129±0,006

**Таблица 4.** Микроэлементный состав водорослей *C. costata* и *U. pinnatifida* (на сухое вещество)

Микроэлемент	Содержание, % от сухого вещества	
	<i>C. costata</i>	<i>U. pinnatifida</i>
Cr	0,032±0,001	0,041±0,002
Mn	0,084±0,004	0,060±0,003
Ni	0,007±0,0003	0,005±0,0002
Fe	0,525±0,024	0,432±0,021
Co	0,001±0,0005	0,002±0,0001
Zn	0,008±0,0003	0,009±0,0004
Cu	0,012±0,0005	0,006±0,0003
Mo	0,014±0,0007	0,009±0,0004
Se	0,005±0,0002	0,003±0,0001
I	0,281±0,013	0,351±0,016
Al	0,001±0,0005	0,007±0,0003
Ti	0,002±0,0001	0,002±0,0001

**Таблица 5.** Содержание витамина С и пигментов в водорослях *C. costata* и *U. pinnatifida* (на сухое вещество)

Микронутриент	Содержание, мг/%	
	<i>C. costata</i>	<i>U. pinnatifida</i>
Аскорбиновая кислота	18,30±0,87	14,58±0,65
Хлорофилл	277,0±12,9	204,0±9,9
Каротиноиды	0,30±0,01	0,24±0,01
Ксантофилл	0,10±0,04	0,08±0,01

Преобладающим макроэлементом является калий, причем содержание его в *U. pinnatifida* превышает таковое в *C. costata* на 38% (табл. 3). Также *U. pinnatifida* характеризуется по сравнению с *C. costata* большим содержанием кальция (в 2,3 раза) и магния (в 1,2 раза). Максимальное содержание натрия определено для водоросли *C. costata*.

Результаты определения содержания микроэлементов в талломах бурых водорослей *C. costata* и *U. pinnatifida* отражены в табл. 4.

В составе *C. costata* и *U. pinnatifida* установлено содержание 16 микроэлементов, из которых 10 являются эссенциальными, 2 – микроэлементами с неопределенной функцией, 4 – токсичными. Полученные результаты демонстрируют, что для исследуемых водорослей доминирующими металлами-

ми-микроэлементами являются железо, марганец и хром. Содержание железа и марганца максимально в *C. costata* и превышает таковое в *U. pinnatifida* соответственно на 21 и 42%, а содержание хрома, наоборот, на 28% выше в *U. pinnatifida*. Содержание никеля, кобальта, цинка, титана и селена в исследуемых водорослях различается несущественно. Содержание меди в *C. costata* в 2 раза более высокое, а содержание алюминия в *U. pinnatifida* превышает таковое в *C. costata* в 5,5 раз. Йод является наиболее важным минеральным элементом для организма человека, содержащимся в бурых водорослях. В исследованных бурых водорослях определено достаточно высокое содержание йода, причем содержание в *U. pinnatifida* превышает таковое в *C. costata* на 25%.

Содержание токсичных металлов в талломах исследуемых водорослей составило (мг/кг сырой массы) для свинца – следы, мышьяка – 0,02–0,03, кадмия – 0,01–0,02, ртути – следы. По требованиям [24] водоросли должны содержать не более (мг/кг): свинца – 0,5; мышьяка – 0,5; кадмия – 0,1; ртути – 0,15. Полученные данные демонстрируют, что водоросли *C. costata* и *U. pinnatifida* содержат тяжелые металлы в количестве, не превышающем нормативные требования к санитарно-химическим показателям для водорослей.

Пигменты и витамины водорослей, обладающие доказанной биологической активностью, являются немаловажными компонентами. Результаты исследования содержания витамина С и пигментов в водорослях представлены в табл. 5.

Содержание витамина С в *C. costata* на 26% выше, чем в *U. pinnatifida*. Пигментный комплекс в основном представлен хлорофиллом и каротиноидами, в которых значительную долю занимает ксантофилл. Содержание хлорофилла в *C. costata* превышает таковое в *U. pinnatifida* на 35,8%. Хлорофилл обладает различной биологической активностью: участвует в синтезе клеток крови, способствует восстановлению тканей, противодействует радиационному поражению, активизирует действие ферментов, участвующих в синтезе витаминов Е, А и К и др. [25]. Доказано, что биологически активные вещества водорослей влияют на кишечную микрофлору и показатели врожденного иммунитета при экспериментальном лекарственном дисбактериозе кишечника [26]. Содержание каротиноидов различается в исследованных водорослях на 25%, с превышением в *C. costata*. Содержание ксантофилла минимальное в *U. pinnatifida*, разница с *C. costata* составляет 20%.

Таким образом, в результате проведенного исследования химического и минерального состава, а также содержания биологически активных веществ в потенциально промысловых съедобных бурых водорослях Дальневосточного региона *C. costata* и *U. pinnatifida* показано, что они являются перспективными видами для применения в пищевой и фармацевтической промышленности.

*Работа поддержана Российским научным фондом (№ проекта 14-50-00034).*

## Сведения об авторах

Табакаева Оксана Вацлавовна – доктор технических наук, доцент, профессор кафедры биотехнологии и функционального питания ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины (Владивосток)

E-mail: yankovskaya68@mail.ru

Табакаев Антон Вадимович – аспирант кафедры биотехнологии и функционального питания ФГАОУ ВПО «Дальневосточный федеральный университет», Школа биомедицины (Владивосток)

E-mail: tabakaev92@mail.ru

## Литература

1. Аминина Н.М., Вишневецкая Т.И., Гурулёва О.Н., Ковкековдова Л.Т. Состав и возможности использования бурых водорослей дальневосточных морей // Вестн. ДВО РАН. 2007. № 6. С. 123–130.
2. Матишов Г.Г. Промысловые и перспективные для использования водоросли и беспозвоночные Баренцева и Белого морей. Апатиты : КНЦ РАН, 1998. 628 с.
3. Суховеева М.В., Подкорытова А.В. Промысловые водоросли и травы морей Дальнего Востока: биология, распространение, запасы, технология переработки. Владивосток : ТИПРО-центр, 2006. 243 с.
4. Engel S., Puglisi M.P., Jensen P.R., Fenical W. Antimicrobial activities of extracts from tropical Atlantic marine plants against marine pathogens and saprophytes // Mar. Biol. 2006. Vol. 149, N 5. P. 991–1002.
5. Deslandes E., Pondaven P., Auperin T., Roussakis C. et al. Preliminary study of the in vitro antiproliferative effect of a hydroethanolic extract from the subtropical seaweed *Turbinaria ornata* on a human non-small-cell bronchopulmonary carcinoma line (NSCLC-N6) // J. Appl. Phycol. 2000. Vol. 12, N. 3–5. P. 257–262.
6. Hudson J.B., Kim J.H., Lee M.K., DeWreede R.E. et al. Antiviral compounds in extracts of Korean seaweeds: evidence for multiple activities // J. Appl. Phycol. 1999. Vol. 10, N 5. P. 427–434.
7. Алексеев Т.В., Жанаева С.Я., Венедиктова А.А. и др. Противоопухолевая и антиметастатическая активность сульфатированного полисахарида фукоидана, выделенного из бурой водоросли Охотского моря *Fucus evanescens* // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 143, № 6. С. 675–677.
8. Stirk W.A., Reinecke D.L., Staden J. van. Seasonal variation in antifungal, antibacterial and acetylcholinesterase activity in seven South African seaweeds // J. Appl. Phycol. 2007. Vol. 19, N 3. P. 271–276.
9. Kamenarska Z., Stefanov K., Dimitrova-Konaklieva S., Najdenski H. et al. Chemical composition and biological activity of the brackishwater green alga *Cladophora rivularis* (L.) Hoek // Botanica Mar. 2004. Vol. 47, N 3. P. 215–221.
10. Возжинская В.Б. Донные макрофиты Белого моря. М. : Наука. 1986. 191 с.
11. Имбс Т.И., Красовская Н.П., Ермакова С.П., Макарьева Т.Н., Шевченко Н.М., Звягинцева Т.Н. Сравнительное исследование химического состава и противоопухолевой активности водно-этанольных экстрактов бурых водорослей *Laminaria sichorioides*, *Costaria costata* и *Fucus evanescens* // Биология моря. 2009. Т. 35, № 2. С. 140–146.
12. Клиндух М.П., Облучинская Е.Д. Сравнительное исследование химического состава бурых водорослей *Fucus vesiculosus* и *Ascophyllum nodosum* // Вестн. МГТУ. 2013. Т. 16, № 3. С. 466–471.
13. Tabakaeva O.V., Semiletova E.V. Phytochemical compositions of potentially commercial far-east brown algae // Chem. Nat. Compounds. 2015. Vol. 51, N 4. P. 611–614.
14. ГОСТ 26185-04. Водоросли морские, травы морские и продукты их переработки. Методы анализа. М. : Стандартинформ. 2010. 36 с.
15. Сиренко Л.А., Сакевич А.И., Осипов Л.Ф. Методы физиолого-биохимического исследования водорослей в гидробиологической практике. Киев : Наукова думка, 1975. 247 с.
16. Усов А.И., Смирнова Г.П., Клочкова Н.Г. Полисахаридный состав некоторых бурых водорослей Камчатки // Биоорганическая химия, 2001. Т. 27, № 6. С. 444–448.
17. ГОСТ 30178-96. Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов. М. : Стандартинформ. 2010. 10 с.
18. ГОСТ 26927 - 86. Сырье и продукты пищевые. Методы определения ртути. М. : Стандартинформ. 2010. 14 с.
19. ГОСТ 26929-94 Сырье и продукты пищевые. Подготовка проб. Минерализация для определения содержания токсичных элементов. М. : Стандартинформ. 2010. 12 с.
20. Сапожников Д.И. Пигменты пластид зеленых растений и методика их исследования, М.; Л. : Наука, 1964. 120 с.
21. Рогожин В.В., Т.В. Рогожина Практикум по физиологии и биохимии растений. М. : ГИОРД, 2013. 352 с.
22. Облучинская Е.Д., Воскобойников Г.М., Галынкин В.А. Содержание альгиновой кислоты и фукоидана в фукусовых водорослях Баренцева моря // Приклад. биохим. 2002. Т. 38, № 2. С. 213–216.
23. Репина О.И. Фукоиды Белого моря: химический состав и перспективы использования. Морские прибрежные экосистемы: водоросли, беспозвоночные и продукты их переработки // Материалы II научно-практической конференции. М. : ВНИРО, 2005. С. 216–219.
24. СанПиН 2.3.2.2401-08 Дополнения и изменения № 10 к санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». URL: <http://03.gospotrebnadzor.ru/documents/ob-utverzhenii-sanpin-2-3-2-2401-08-id-1868/>
25. Cooke M.S., Evans M.D., Mistry N., Lunce J. Role of dietary antioxidants in the prevention of in vivo oxidative DNA damage // Nutr. Res. Rev. 2002. Vol. 15, N 1. P. 19–41.
26. Кузнецова Т.А., Макаренкова И.Д., Аминина Н.М., Якуш Е.В. Влияние пробиотического продукта, содержащего бифидобактерии и биогель из бурых водорослей, на кишечную микрофлору и показатели врожденного иммунитета у мышей с экспериментальным лекарственным дисбактериозом кишечника // Вопр. питания. 2015. Т. 84, № 1. С. 73–79.

## References

1. Aminina N. M., Vishnevskaya T.I., Gurulyov O. N., Kovekovdova L.T. Composition and possibilities of use of brown seaweed of the Far East seas. [DVO Russian Academy of Sciences Bulletin]. 2007; Vol. 6: 123–30. (in Russian)

2. Matishov G.G. Seaweed, trade and perspective for use, and invertebrates of the Barents and White seas. Apatity: KNTs Russian Academy of Sciences, 1998: 628 p. (in Russian)
3. Sukhoveeva M.V., Podkorytov A.V. Trade seaweed and herbs of the seas of the Far East: biology, distribution, stocks, technology of processing. Vladivostok: The TINRO-center, 2006: 243 p. (in Russian)
4. Engel S., Puglisi M.P., Jensen P.R., Fenical W. Antimicrobial activities of extracts from tropical Atlantic marine plants against marine pathogens and saprophytes. *Mar Biol.* 2006; Vol. 149 (5): 991–1002.
5. Deslandes E., Pondaven P., Auperin T., Roussakis C., et al. Preliminary study of the in vitro antiproliferative effect of a hydroethanolic extract from the subtropical seaweed *Turbinaria ornata* on a human non-small-cell bronchopulmonary carcinoma line (NSCLC-N6). *J Appl Phycol.* 2000; Vol. 12 (3–5): 257–62.
6. Hudson J.B., Kim J.H., Lee M.K., DeWreede R.E., Hong Y.K. Antiviral compounds in extracts of Korean seaweeds: evidence for multiple activities. *J Appl Phycol.* 1999; Vol. 10 (5): 427–34.
7. Alekseenko T.V., Zhanayeva S. Ya., Venediktova A.A. Antitumor and anti-metastatic activity of fukoidan, a sulfated polysaccharide isolated from Okhotsk sea *Fucus evanescens* brown alga. [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2007; Vol. 143 (6): 675–7. (in Russian)
8. Stirk W.A., Reinecke D.L., Staden J. van. Seasonal variation in antifungal, antibacterial and acetylcholinesterase activity in seven South African seaweeds. *J Appl Phycol.* 2007; Vol. 19 (3): 271–6.
9. Kamenarska Z., Stefanov K., Dimitrova-Konaklieva S., Najdenski H., et al. Chemical composition and biological activity of the brackish-water green alga *Cladophora rivularis* (L.) Hoek. *Botanica Mar.* 2004; Vol. 47 (3): 215–21.
10. Vozzhinskaya V. B. Ground makrofita of the White Sea. Moscow: Nauka. 1986: 191 p. (in Russian)
11. Imbs T.I., Krasovskaya N.P., Ermakova S.P., Makaryeva T.N., et al. Comparative study of chemical composition and antitumor activity of aqueous-ethanol extracts of brown algae *Laminaria cichorioides*, *Costaria costata* and *Fucus*. [Russian Journal of Marine Biology]. 2009; Vol. 35 (2): 140–6. (in Russian)
12. Klindukh M.P., Obluchinskaya E.D. Comparative research of a chemical composition of brown seaweed *Fucus vesiculosus* and *Ascophyllum nodosum*. [Bulletin of MGTU]. 2013; Vol. 16 (3): 466–71. (in Russian)
13. Tabakaeva O.V., Semiletova E.V. Phytochemical compositions of potentially commercial far-east brown algae. *Chem Nat Compounds.* 2015; Vol. 51 (4): 611–4.
14. GOST 26185-04. Seaweed, herbs sea and products of their processing. Analysis methods. M.: Standartinform, 2010: 36 p. (in Russian)
15. Sirenko L.A., Sakevich A.I., Osipov L.F. Methods of fiziologo-biochemical research of seaweed in hydrobiological practice. Kiev: Naukova thought, 1975: 247 p. (in Russian)
16. Usov A.I., Smirnova G.P., Klochkova N.G. Polysaccharides of algae: 55.1 Polysaccharide composition of several brown algae from Kamchatka. [Russian Journal of Bioorg. Chemistry]. 2001; Vol. 27 (6): 444–8. (in Russian)
17. GOST 30178-96. Raw materials and foodstuff. Nuclear and absorbing method of definition of toxic elements. Moscow: Standartinform, 2010: 10 p. (in Russian)
18. GOST 26927-86. Raw materials and foodstuff. Mercury definition methods. Moscow: Standartinform, 2010: 14 p. (in Russian)
19. GOST 26929-94 Raw materials and foodstuff. Preparation of tests. A mineralization for definition of the maintenance of toxic elements. Moscow: Standartinform, 2010: 12 p. (in Russian)
20. Shoemakers D.I. Pigments of plastids of green plants and technique of their research. Moscow; Leningrad: Nauka, 1964: 120 p. (in Russian)
21. Rogozhin V.V., Rogozhina T.V. Praktikum on physiology and biochemistry of plants. Moscow: GIORД, 2013; 352 p. (in Russian)
22. Obluchinskaya E.D., Voskoboynikov G.M., Galynkin V.A. Content of alginic acid and fukoidan in fucus algae of the Barents Sea. [Applied Biochemistry and Microbiology]. 2002; Vol. 38 (2): 213–6. (in Russian)
23. Repina O.I. Fukoida of the White Sea: chemical composition and prospects of use. Marine coastal ecosystems: seaweed, invertebrates and products of their processing. Materialy II nauchno-prakticheskoy konferentsii [Proceedings of the II scientific-practical conference]. Moscow: VNIRO, 2005: 216–9. (in Russian)
24. A SanPiN of 2.3.2.2401-08 Additions and change No. 10 to sanitary and epidemiologic rules and standards the SanPiN 2.3.2.1078-01 «Hygienic requirements of safety and a nutrition value of foodstuff». URL: //http://03.rospotrebnadzor.ru/documents/ob-utverzhdениi-sanpin-2-3-2-2401-08-id-1868/ (in Russian)
25. Cooke M.S., Evans M.D., Mistry N., Lunce J. Role of dietary antioxidants in the prevention of in vivo oxidative DNA damage. *Nutr Res Rev.* 2002; Vol. 15 (1): 19–41.
26. Kuznetsova T.A., Makarenkova I.D., Aminina N.M., Yakush E.B. Effect of probiotic product containing bifidobacteria and biogel from brown algae on the intestinal microflora and parameters of innate immunity at mice with experimental drug dysbacteriosis. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; Vol. 84 (1): 73–9 (in Russian)



## Нина Владимировна Зайцева (к 70-летию со дня рождения)

22 мая 2016 г. – юбилейная дата со дня рождения выдающегося ученого, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ, директора ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Роспотребнадзора Зайцевой Нины Владимировны.

В 1969 г. после окончания Пермского государственного медицинского института Н.В. Зайцева последовательно прошла научный путь от ординатора до директора одного из ведущих научно-исследовательских центров страны – Федерального научного центра медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения.

Н.В. Зайцева – известный в мире ученый в области профилактической медицины и анализа риска для здоровья населения при воздействии неблагоприятных факторов окружающей среды химической, биологической и физической природы. Проведенные под ее руководством фундаментальные и прикладные научные исследования в области изучения механизмов действия загрязнителей окружающей среды позволили определить закономерности формирования негативных эффектов со стороны критических органов и систем человека при воздействии внешнесредовых и профессиональных факторов, разработать систему методов биомониторинга маркеров экспозиции и эффектов, принципы диагностики и коррекции экологически и профессионально обусловленных процессов дезадаптации, установить ранние функциональные нарушения различных систем организма, критерии и меры их оценки.

Под руководством Н.В. Зайцевой впервые сформулированы методологические аспекты анализа эволюции риска здоровью и разработаны методы его количественной оценки. Использование эволюционных математических моделей в многоуровневых системах позволило усовершенствовать механизм оценки риска

и использовать его для оптимизации системы социально-гигиенического мониторинга и повышения эффективности медико-профилактических мероприятий. Одним из важнейших результатов в этом направлении стала разработка риск-ориентированной модели контрольно-надзорной деятельности с целью предотвращения причинения вреда здоровью при нарушении санитарного законодательства.

В 1996 г. по инициативе и при непосредственном участии Н.В. Зайцевой был создан уникальный для страны Пермский клинический НИИ детской экпатологии, который в 2009 г. был реорганизован в Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения.

Н.В. Зайцева является создателем научной школы в области профилактической медицины. При ее консультации и под ее научным руководством выполнено и защищено 62 диссертации, в том числе 20 докторских и 42 кандидатские. Она автор более чем 850 научных работ, более 20 книг и монографий, 58 авторских свидетельств на изобретения.

Наряду с научно-исследовательской деятельностью Н.В. Зайцева принимает активное участие в научно-общественной и педагогической деятельности. Она является членом Ученого совета и Бюро Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, экспертом международной рабочей группы по проблемам безопасности потребительских товаров ОЭСР, членом редколлегии журналов «Вопросы питания», «Гигиена и санитария», «Клиническая и профилактическая медицина», «Пермский медицинский журнал», «Экология человека», «Здоровье населения и среда обитания», заместителем главного редактора журнала «Анализ риска здоровью», заведующей кафедрой «Экология человека и безопасность жизнедеятельности» Пермского государственного национального исследо-

вательского университета, заведующей кафедрой общественного здоровья и здравоохранения Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера.

За многолетнюю плодотворную работу Н.В. Зайцева награждена почетной грамотой Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, нагрудным знаком «Почетный работник Роспотреб-

надзора», имеет почетное звание «Почетный гражданин Пермского края».

*Коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и редколлегия журнала «Вопросы питания» сердечно поздравляют Нину Владимировну Зайцеву с юбилеем, желают доброго здоровья и больших творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения!*

# РЕЗОЛЮЦИЯ

## XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи»

2–4 июня 2016 г. в Москве состоялся XVI Всероссийский конгресс нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии. Качество пищи», посвященный 100-летию со дня рождения основателя современной отечественной нутрициологии академика А.А. Покровского. Организаторы конгресса – ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» (далее ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), Общероссийская общественная организация «Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой промышленности», Министерство здравоохранения РФ, Федеральное агентство научных организаций, Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Российская академия наук, Российский научный фонд и ФГБОУ ВО «Российский государственный социальный университет».

В работе конгресса приняли участие 1990 человек из более чем 60 субъектов РФ и 11 зарубежных стран (Швейцария, Италия, Испания, Азербайджан, Армения, Белоруссия, Кыргызстан, Молдова, Таджикистан, Украина, США): представители федеральных органов исполнительной власти, академической и вузовской науки, главные специалисты-диетологи федеральных округов и субъектов РФ, врачи различных специальностей, работники центров медицинской профилактики, центров здоровья, специалисты пищевой промышленности, производители пищевых ингредиентов и продуктов.

Открытие конгресса лично приветствовали заместитель министра сельского хозяйства РФ Е.Ю. Астраханцева, вице-президент РАН В.И. Стародубов, глава администрации Тамбовской области А.В. Никитин, председатель Комитета по науке и наукоёмким технологиям Государственной думы Федерального Собрания РФ В.А. Черешнев, директор Департамента общественного здоровья и коммуникаций Минздрава России О.О. Салагай, президент Союза медицинского сообщества «Национальная медицинская палата», академик РАН Л.М. Рошаль.

Приветствия участникам конгресса поступили также от председателя Государственной Думы Федерального Собрания РФ С.Е. Нарышкина, заместителя министра образования и науки РФ Л.М. Огородовой, руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека А.Ю. Поповой,

руководителя Федерального медико-биологического агентства В.В. Уйбы, заместителя председателя Комитета по международным делам Государственной Думы Федерального Собрания РФ С.С. Журовой и члена Комитета Совета Федерации Федерального Собрания РФ по социальной политике Т.Р. Лебедевой.

Руководитель Федерального агентства научных организаций М.М. Котюков в своей приветственной речи отметил, что организатор конгресса – ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», созданный по поручению Президента РФ В.В. Путина с целью научного обеспечения реализации Государственной политики в области здорового питания, стал примером эффективного объединения научных организаций ФАНО. М.М. Котюков предложил присвоить Центру имя академика Алексея Алексеевича Покровского.

На пленарных заседаниях конгресса с докладами выступили помощник председателя Правительства РФ академик РАН Г.Г. Онищенко, руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главный санитарный врач РФ А.Ю. Попова, академики РАН А.И. Арчаков и Л.А. Бокерия. Специальный доклад академика РАН В.А. Тутельяна был посвящен жизни и научной деятельности академика А.А. Покровского, 100-летие которого в этом году отмечает профессиональное научное сообщество.

Большое внимание участников конгресса привлекли симпозиумы «Возможности современной диетологии в клинической медицине», «Спортивное питание и спортивная медицина», «Успешные международные практики реализации концепции качества жизни», «Ожирение – эпидемия XXI в.», «Витамины: современная витаминология от теории к практике», «Современные пищевые биотехнологии», «Питание в специальных и экстремальных условиях», «Функциональные пищевые продукты», организованный совместно с Российским научным фондом симпозиум «Новые агротехнологии в стратегии управления качеством и безопасностью пищевой продукции», Школы диетологов и педиатров, научно-практическая конференция «Инновационные пищевые продукты как инструмент персонализации диетотерапии социально-значимых заболеваний».

Активное участие в работе конгресса приняли молодые ученые: в рамках мероприятия прошла Школа

молодых ученых; на конкурс научных работ поступило 32 проекта от 48 авторов из Воронежа, Омска, Новосибирска, Томска, Самары, Ростова-на-Дону, Надыма (Ямало-Ненецкий АО), Санкт-Петербурга и Москвы. Среди результатов исследований, представленных на конкурс, – работы в области медицины, биологии и биохимии, современных пищевых технологий. Образовательная программа конгресса стала частью непрерывного медицинского образования по специальностям диетология, педиатрия, терапия и эндокринология. Решением координационного Совета по развитию непрерывного медицинского образования Минздрава России конгрессу присвоено 18 кредитных образовательных единиц. Всего зарегистрированы и получили свидетельства 725 человек.

В ходе заседания профильной комиссии по диетологии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России, в котором приняли участие представители ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Национальной ассоциации клинического питания, Минздрава России, более 80 главных внештатных специалистов-диетологов федеральных округов и субъектов РФ и др., были рассмотрены и одобрены 12 новых клинических рекомендаций по профилю диетология, принято решение внести предложения по совершенствованию нормативно-правовой базы в части статьи 39 Федерального закона № 323 (специализированные продукты лечебного питания и витаминно-минеральные комплексы).

С успехом прошли Первый Съезд общероссийской общественной организации «Российский союз нутрициологов, диетологов и специалистов пищевой индустрии» и заседание Рабочей группы «Государственное регулирование мер по поддержке производства российского спортивного питания и повышения образованности спортсменов и тренеров в сфере спортивного питания как меры по профилактике употребления допинга» под председательством члена Комитета Совета Федерации Федерального Собрания РФ по социальной политике Т.Р. Лебедевой. Съездом было принято решение о ежегодном проведении конгресса, усилении работы с субъектами РФ и одобрено предложение Киргизии и Азербайджана о создании отделений Союза в этих странах.

В рамках работы конгресса была утверждена Концепция региональной программы «Здоровое сердце Тамбовщины» на 2016–2020 гг. В подписании документа приняли участие глава администрации Тамбовской области А.В. Никитин, главный специалист-диетолог Минздрава России академик РАН В.А. Тутельян и врио директора ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Д.Б. Никитюк. Целью региональной программы является повышение доступности специализированной стационарной кардиологической и диетологической помощи на базе клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехно-

логии» для населения Тамбовской области с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в сочетании с ожирением.

Работа конгресса широко освещалась средствами массовой информации (СМИ). В течение 3 дней на Конгрессе работала выездная редакция «Российской газеты», были аккредитованы более 60 журналистов из 35 СМИ. Информация о конгрессе получила отражение на лентах основных федеральных информагентств.

В рамках конгресса с успехом прошла выставка производителей специализированной пищевой продукции, в которой приняло участие 26 российских и зарубежных компаний.

Участники конгресса считают необходимым заявить, что для решения задач сбережения здоровья и повышения качества жизни населения РФ следует развивать широкое межсекторальное и многоуровневое взаимодействие в области:

- ранней диагностики, профилактики, реабилитации и лечения наиболее распространенных социально значимых неинфекционных заболеваний;
- создания и внедрения новых видов пищевых продуктов со сниженным содержанием насыщенных жиров, сахара и соли, специализированных и функциональных продуктов, в том числе продуктов, обогащенных эссенциальными макро- и микронутриентами, предназначенных для различных возрастных и профессиональных групп населения;
- совершенствования нормативно-методической базы в сфере обеспечения безопасности и качества пищевой продукции, создания национальной системы управления качеством пищевой продукции с установлением обязательных требований к ее качеству и подлинности;
- развития отечественной биотехнологии;
- возрождения индустрии пищевых ингредиентов, представляющих собой в том числе незаменимые факторы питания (витамины, минеральные вещества, аминокислоты и др.);
- разработки и активного продвижения образовательных программ в области здорового питания для специалистов и широких слоев населения.

Исходя из этого участники конгресса обращаются к федеральным и региональным органам власти, к медицинским, образовательным, спортивным, общественным и иным организациям, учреждениям культуры, партиям и движениям усилить пропаганду идей здорового образа жизни и здорового питания, а также профилактики неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний как основного пути повышения качества и увеличения продолжительности жизни населения нашей страны.

Принята единогласно на закрытии конгресса 4 июня 2016 г. в Москве.



## Юрий Григорьевич Григоров (1931–2010) (к 85-летию со дня рождения)

Жизнь и деятельность видного ученого всегда тесно связана с тем временем, в котором он трудится. Именно потому путь, пройденный профессором Ю.Г. Григоровым, является летописью целой эпохи.

Родился Юрий Григорьевич Григоров 16 мая 1931 г. в Новосибирске в семье юристов. В 1937 г. семья переехала в г. Орел, где прошли детство и юность Юрия Григорова. Его родители Григорий Ильич и Елизавета Федоровна уделяли сыну много внимания, привили ему лучшие качества: целеустремленность и настойчивость, патриотизм и трудолюбие, доброту и человеколюбие. Именно в таких условиях и формировалась личность будущего ученого.

Начавшаяся война прервала учебу в школе. С сентября 1941 г. по август 1943 г. Ю. Григоров вместе с матерью и сестрой проживал в оккупированном Орле. После освобождения города от оккупантов он возобновил учебу в школе, которую закончил в 1950 г. В последних классах школы Юрий Григорьевич активно занимался спортом. Имел первый разряд по легкой атлетике, готовился к поступлению в физкультурный институт. Но в середине 10-го класса врачи призывной комиссии вынесли вердикт «гипертония». *«Но именно тогда, – как писал он позднее в статье «Сага о долголетьи», – я увидел, что помимо спорта существует увлекательный мир медицины, с которым можно связать и надежды, и призвания, и жизнь».*

В том же 1950 г. Ю.Г. Григоров поступил в Киевский медицинский институт им. А.А. Богомольца на санитарно-гигиенический факультет. Учиться начал с первых дней увлеченно, с интересом, предметы давались легко. Посещал научные кружки. Занялся общественной работой – был избран секретарем комсомольской организации курса, затем факультета. В 1956 г. Юрий Григорьевич с отличием закончил медицинский институт и был рекомендован на научную работу. *«Вакантное место в аспирантуру на кафедру гигиены питания предопределило мое будущее», – так писал Юрий Григорьевич впоследствии.* Аспиранту Григорову сразу была утверждена тема диссертационной работы «Материалы к обоснованию

применения витамина В<sub>12</sub> для предупреждения атеросклероза». Учась в аспирантуре, он продолжал принимать активное участие в общественной жизни института, избирался секретарем комсомольской организации аспирантов и клинических ординаторов института. Через год учебы в аспирантуре ему была назначена персональная аспирантская стипендия им. акад. А.А. Богомольца. Еще будучи аспирантом кафедры гигиены питания Ю.Г. Григоров успешно выступил на сессии Института питания АМН СССР, после чего действительный член АМН СССР, проф. Б.О. Лавров предложил ему доложить результаты своих исследований («О влиянии витамина В<sub>12</sub> на обмен холестерина») на сессии Института витаминологии МЗ СССР. И первую свою статью «Влияние различных доз витамина В<sub>12</sub> на содержание холестерина и лецитина в сыворотке крови и развитие экспериментального атеросклероза» опубликовал в журнале «Вопросы питания» (1959, № 6, с. 29–33).

После окончания аспирантуры в 1959 г. приказом МЗ УССР был направлен в Украинский НИИ питания, где работал вначале в должности младшего, а затем старшего научного сотрудника лаборатории пищевой химии. В 1962 г. Ю.Г. Григоров защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

В начале 1963 г. Ю.Г. Григоров перешел на работу в Институт геронтологии АМН СССР, в котором проработал 47 лет и с которым связана вся его последующая научная и творческая деятельность. Вначале был принят на должность старшего научного сотрудника лаборатории физиологии и гигиены труда и питания. А с 1966 г. (после реорганизации) возглавил лабораторию гигиены питания, которая с 1978 года была переименована в лабораторию геродиететики.

Переход в Институт геронтологии, переход к возрастной тематике исследований был интересным для молодого ученого, так как позволял заняться выяснением роли пищевого фактора в процессах метаболизма стареющего организма, его влияния на темп старения, продолжительность жизни.

Появилась возможность проводить исследования как в эксперименте, так и в клинике. В лаборатории были развернуты широкие исследования, посвященные мониторингу состояния фактического питания с подробным анализом питания пожилых и старых людей, проживающих в семье, в организованных коллективах; различных контингентов работающего населения в предпенсионном возрасте; сельского и городского населения.

9-й Международный конгресс геронтологов, который состоялся в июле 1972 г., привнес в работу института в целом и в работу лаборатории новые возможности, новые творческие планы. После конгресса лаборатория была оснащена новой современной аппаратурой: аминокислотный анализатор, газожидкостный хроматограф и др.

С тех пор особое место в творчестве Ю.Г. Григорова и коллектива его лаборатории занял комплекс исследований, посвященных не только фактическому питанию, но и изучению влияния особенностей питания на состояние различных систем и функций стареющего организма. Изучалось влияние различных пищевых веществ на состояние сердечно-сосудистой системы, свертывающей системы крови, азотистый и липидный обмен, кислотно-щелочное равновесие и др. Значительная часть прикладных исследований лаборатории проводилась на базе клинических подразделений института. В этот период, с 1975 по 1980 г., сформировался научный коллектив лаборатории геродиететики. В 1975 г. Юрий Григорьевич защитил докторскую диссертацию «Питание и некоторые показатели здоровья пожилых и старых людей». С 1975 г. Ю.Г. Григоров становится руководителем сектора социальной геронтологии и гигиены института.

По сути за время работы в институте Юрий Григорьевич возглавил и стал развивать новое научное направление – геродиететику. Он умело руководил исследованиями в этой области, которые стали одним из ведущих направлений в деятельности института. Институт геронтологии был назначен головным учреждением в проблеме питания лиц старших возрастов по Академии медицинских наук СССР.

Юрий Григорьевич тесно контактировал с коллективом Института питания АМН СССР и, в частности, с его директором – академиком АМН СССР Алексеем Алексеевичем Покровским. После защиты Юрием Григорьевичем докторской диссертации Алексей Алексеевич Покровский поздравил его телеграммой: *«Успешной защитой диссертации и пожеланиями не снижать накала творческих поисков».*

Лабораторию геродиететики в разное время посещали видные ученые НИИ питания АМН СССР: В.А. Тутельян, М.А. Самсонов, Т.А. Бракш, Г.И. Бондарев, В.Г. Высоцкий, Ю.М. Неменова, А.В. Васильев, а также И.А. Карплюк, Б.Л. Смолянский и многие другие. Это было интересное время встреч, обсуждений проблемы питания, написания совместных статей и методических писем. Юрий Григорьевич относился с большим уважением к российской школе нутрициологов.

Главным в этом периоде научного творчества Ю.Г. Григорова становится выяснение роли фактора питания в механизмах старения, изучение адаптационных возможностей стареющего организма к различным количественно и качественно алиментарным воздействиям, определение роли особенностей питания в формировании как возрастных, так и патологических изменений. Этими работами Ю.Г. Григорова убедительно было показано, что с возрастом происходит снижение надежности механизмов регуляции различных систем, а следовательно, развитие различного рода изменений в организме.

Но вместе с тем Ю.Г. Григоров считал, что задача нутрициологии состоит в том, чтобы посредством фактора питания воздействовать на приспособительные механизмы, которые развиваются наряду с процессами старения, и тем самым повысить жизнеспособность организма, его адаптацию как к внешним, так и к внутренним факторам среды.

Интересны были и экспериментальные работы профессора Ю.Г. Григорова по установлению возможности увеличения средней продолжительности жизни экспериментальных животных под влиянием различных рационов, калорийно ограниченного питания, повышения в пище щелочных валентностей, использования новых функциональных пищевых продуктов и др.

Ю.Г. Григорову принадлежит приоритет в установлении связи особенностей питания со здоровьем людей старших возрастов, проживающих в регионах с различным уровнем долгожительства. На протяжении ряда лет профессор Ю.Г. Григоров возглавлял научные экспедиции Института геронтологии. Вначале это была 10-летняя советско-американская тема по изучению феномена долгожительства в Абхазии, затем в Азербайджане, что дало возможность изучить и дать гигиеническую оценку этническим особенностям питания населения в этих регионах.

Результаты клинко-экспериментальных исследований, проведенных в лаборатории геродиететики, во многом определили стратегию и тактику поиска пищевых продуктов, рационов и режимов питания, способствующих профилактике возрастной патологии и увеличению продолжительности жизни.

Ю.Г. Григоров уделял большое внимание разработке продуктов геродиетического направления. Он заложил основы и активно работал над созданием новых специальных, регулируемых по химическому и микробному составу биологически активных продуктов, адаптированных к потребностям организма в старости. Он считал, что наравне с производством продуктов детского питания должна быть налажена новая отрасль пищевой промышленности для производства функциональных геродиетических продуктов.

В этом направлении им совместно с НИИ вирусологии и микробиологии НАН Украины, Технологическим институтом мяса и молока УААН, Университетом пищевых технологий и другими учреждениями был разработан и создан целый ряд новых специализированных пищевых продуктов и напитков геродиетического направ-

ления. Это прежде всего кисломолочные продукты «Геролакт», «Лактогеровит», «Витапролонгин», которые характеризуются повышенным содержанием белка, полиненасыщенных жирных кислот, имеют улучшенное соотношение кальция и фосфора. В производстве «Геролакта» использована специальная бактериальная закваска «Стрептосан», микроорганизмы которой нормализуют состав микробиоценоза пищеварительного тракта, увеличивают количество молочнокислых бактерий и бифидобактерий в содержимом кишечника, угнетают гнилостную и болезнетворную микрофлору, что в целом способствует нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта, снижает содержание общего холестерина, сахара крови, улучшает работу сердечно-сосудистой системы.

С целью профилактики и лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата был разработан сухой молочный продукт «Космол». Оптимальные соотношения в продукте между белком, кальцием, фосфором и лактозой способствуют нормализации кальциевого обмена, усвоению его костной тканью, тем самым увеличивают ее минеральную насыщенность, повышая ее прочностные характеристики.

Кроме этих молочных продуктов, был создан еще целый ряд геродиетических продуктов повышенной биологической ценности.

В разработке продукта «Лактогеровит» на правах соавторов участвовали специалисты КНДР и ГДР. Лицензия на производство «Геролакта» в 1990-е гг. была закуплена Данией, и продукт почти 20 лет производился во всех странах Европейского экономического сообщества под названием «Гайо».

Таким образом, были не просто разработаны новые продукты, а сделан новый шаг в создании индустрии питания людей старших возрастов.

Нельзя не отметить и большую социальную значимость работ Ю.Г. Григорова по анализу питания одиноких нетрудоспособных лиц в специализированных учреждениях (дома-интернаты для престарелых и инвалидов, госпиталя для участников Великой Отечественной войны, территориальные центры социального обслуживания). Он предложил основные положения развития геродиететики как перспективного направления современной науки о питании в Украине. Принимал участие в разработке программ «Здоровье пожилых», «Здоровье нации». Разрабатывал нормы питания для домов-интернатов для престарелых и инвалидов, для лечебно-профилактических учреждений по обслуживанию ветеранов войны.

Ю.Г. Григорову принадлежат более 350 печатных работ, в том числе более 20 монографий, пособий, руководств и тематических сборников, вышедших при его авторстве или под его редакцией и изданных в нашей стране и за рубежом. Он автор 25 изобретений и патентов. Он вел большую общественную работу. 15 лет был бессменным секретарем партийной организации института. Свято верил в преимущества социалистического строя. Очень болезненно воспринял развал Советского Союза.

Юрий Григорьевич был членом Президиума Всесоюзного научного медицинского общества геронтологов и гериатров, проблемной комиссии «Проблемы лечебного питания», научного совета «Медицинские проблемы питания» АМН СССР. Ю.Г. Григоров был членом редакционных советов журналов «Вопросы питания», «Проблемы харчування», редактором раздела журнала «Проблемы старения и долголетия».

Юрий Григорьевич был активным пропагандистом знаний. Он неоднократно выступал по проблемам геронтологии, геродиететики и геродиететики как у нас в стране, так и за рубежом (в университетах Испании, Чехии, Словакии, Германии, Болгарии и др.), принимал участие в самых различных конференциях и симпозиумах; многие годы являлся членом президиума общества «Знание» Украины, был председателем Правления киевской организации общества «Знание».

Научная и практическая деятельность Ю.Г. Григорова была отмечена высокими государственными наградами. Ему дважды присуждалась Государственная премия Украины в области науки и техники: в 1989 г. – за цикл работ, посвященных разработке научных основ и технологии биологически активного молочного продукта «Геролакт», бактериальной закваски «Стрептосан», а в 1998 г. – за разработку научных принципов создания на основе молочнокислых бактерий препаратов и продуктов направленного действия для человека и животных, организацию промышленного производства и внедрение в народное хозяйство.

За высокое профессиональное мастерство в 1997 г. Ю.Г. Григорову присвоено звание «Заслуженный деятель науки и техники Украины». Его научные достижения отмечены серебряной медалью ВДНХ и дипломами. За многолетнюю добросовестную работу, внедрение достижений науки в практику здравоохранения Ю.Г. Григоров был отмечен Почетной грамотой Верховного совета Украины, Почетной грамотой Кабинета министров Украины и др.

Ю.Г. Григоров любил и ценил жизнь в самых разных ее проявлениях. Для него самой большой радостью была (как он сам отмечал) радость человеческого общения. Он обладал большой притягательной силой. Был прост и доступен. Дверь его кабинета всегда и для всех была открыта.

Работать с ним было всегда интересно, хотя, может быть, и не всегда просто. Прошедшие его школу справедливо считают, что им повезло: знать и работать с таким сильным, мудрым, доброжелательным, отзывчивым и требовательным человеком – счастье и ответственность.

Ушел из жизни Юрий Григорьевич Григоров 1 ноября 2010 г.

Есть выражение «если слову жизнь дана», и хочется надеяться, что эти строки будут способствовать сохранению памяти о Ю.Г. Григорове как о человеке и ученом, а также о тех социально важных направлениях в области геродиететики и геродиететики, которым он посвятил свою жизнь.

*Редколлегия журнала «Вопросы питания»*

## Правила для авторов

• Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не принимаются в редакцию работы, которые дублируются в других изданиях или отправлены для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

• Текстовый материал предоставляется отпечатанным в 2 экземплярах и в электронном виде (диск). Текст на электронных носителях должен быть полностью идентичен прилагаемой распечатке. Каждый файл на диске необходимо проверить на отсутствие вирусов.

• Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4.

• Статья должна иметь сопроводительное письмо (на бланке, заверенное печатью), подписанное руководителем учреждения, в котором была выполнена работа, или его заместителем. В письме должно быть указано, что материал статьи публикуется впервые.

• Материалы можно присылать в электронном виде на адрес red@ion.ru. Обязательно приложите отсканированное сопроводительное письмо (см. выше).

• Объем экспериментальной статьи не должен превышать 20 машинописных страниц, количество рисунков – не более 6; краткое сообщение – не более 12 страниц; мини-обзор – не более 15 страниц; обзор – не более 30 страниц и 8 рисунков. В основной части оригинальной статьи должна быть сформулирована цель исследования и выделены разделы «Материал и методы» и «Результаты и обсуждение». Смысловые выделения делают полужирным шрифтом или курсивом.

• На титульной странице указывается: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи); полностью – фамилия, имя, отчество, должность, ученая степень, ученое звание каждого автора; принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; e-mail каждого автора (если такового не имеется, указывается e-mail учреждения); полное название на русском и английском языке, адреса и телефоны учреждений, на базе которых выполнено исследование; инициалы и фамилия руководителя кафедры, клиники, отдела, лаборатории; подписи всех авторов. Необходимо полностью указать фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

• Статья должна содержать расширенную аннотацию (резюме, объем – 1 печатная страница)

и ключевые слова на русском и английском языке. В резюме необходимо отразить цель, материал и методы, а также основные результаты исследования с приведением конкретного цифрового материала.

• Каждый иллюстративный материал (графики, диаграммы, рисунки, фотографии) представляется отдельным файлом на электронных носителях в формате tiff или eps, текст-подпись – отдельно в формате Word (с соответствующей нумерацией).

• Графики, диаграммы должны быть только черно-белыми. Они предоставляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых), либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) представляются отдельным файлом в формате tiff. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах) с разрешением 300 dpi. Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

• Каждая таблица в формате Word должна иметь свой заголовок, не должна давать величин, легко выводимых из имеющихся (например, разность или проценты). Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и на рисунках не допускается.

• При цитировании других публикаций дается сноска, в которой указываются название издания, год, выпуск и страница.

• При описании лекарственных препаратов указываются международное непатентованное наименование (МНН) и тщательно выверенные дозировки.

• Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При ссылке на диссертационную работу указывается только автореферат данной диссертации. Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в списке литературы.

• Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков.

**ЛИТЕРАТУРА** (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

*Журнал:*

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

*Книга:*

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

*Материалы конгресса:*

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваascularизации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

*Диссертация:*

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

**REFERENCES** (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine)

*Журнал:*

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

*Книга:*

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

*Материалы конгресса:*

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii [Proceedings of the scientific-practical conference «Actual problems of extracorporeal therapy»]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

*Диссертация:*

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

*Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.*

**Статьи, оформленные не по данным правилам, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.**

**Плата за публикации рукописей не взимается.**

**Статьи отправлять по адресу:**

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

# Электронные модули для непрерывного медицинского образования



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»



Учебные материалы  
от ведущих экспертов



Современные  
мультимедийные  
возможности



Темы по программам  
ДПО для врачей



Обучение в онлайн-режиме  
24 часа в сутки  
7 дней в неделю



Средняя продолжительность  
модуля — 60 мин



Контроль сразу после  
прохождения модуля



Регистрация образовательной  
активности в персональном  
портфолио

 <http://www.rosmedlib.ru>



# Парентеральное и энтеральное питание. Национальное руководство



2015. — 800 с.

Под редакцией

**М.Ш. Хубутя, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова**

- «Национальные руководства» — первая в России серия практических руководств по основным медицинским специальностям, включающих всю основную информацию, необходимую врачу для непрерывного последиplomного образования.
- В отличие от большинства других руководств в национальных руководствах равное внимание уделено профилактике, диагностике, лечению и применению современных технологий, необходимых для поддержания функций жизненно важных органов и гомеостаза основных параметров организма.
- Национальное руководство «Парентеральное и энтеральное питание» содержит актуальную, современную информацию по всем вопросам клинического питания.
- В руководстве изложены основные принципы организации нутритивной поддержки больных в многопрофильных лечебных учреждениях с позиции современных основ нутритивной поддержки в мировой практике, отражены общие вопросы парентерального и энтерального питания, показано место диагностики питательной недостаточности в определении показаний к нутритивной поддержке, выборе метода искусственного лечебного питания, питательных смесей и способов оценки эффективности их применения с точки зрения доказательной медицины.
- В подготовке настоящего издания в качестве авторов-составителей и рецензентов принимали участие ведущие специалисты в области парентерального и энтерального питания.
- Все рекомендации прошли этап независимого рецензирования. Руководство предназначено для анестезиологов-реаниматологов, хирургов, терапевтов, онкологов, гастроэнтерологов, педиатров.

## Контакты

**Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»**  
115035, Москва,  
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11.  
Тел./факс: (495) 921-39-07,  
(499) 246-39-47.  
**www.geotar.ru.**  
**Интернет-магазин «Медкнигасервис»:**  
**www.medknigaservis.ru**  
Тел.: 8-800-555-999-2.

### Фирменные магазины «Медицинская литература»:

**м. «Фрунзенская»**  
г. Москва, Комсомольский  
просп., д. 28 (здание Московского  
дворца молодежи).  
Тел.: 8 (916) 877-06-84,  
(499) 685-12-47;  
**м. «Коньково»,**  
**м. «Юго-Западная»**  
г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.  
Тел.: (495) 434-55-29;

**м. «Новокузнецкая»**  
(по раб. дням с 9-00 до 18-00)  
г. Москва, ул. Садовническая,  
д. 9, стр. 4.  
Тел.: (495) 921-39-07,  
(495) 228-09-74;  
**м. «Цветной бульвар»,**  
**«Сухаревская»**  
ул. Троицкая д. 9, корп. 1.  
Тел.: (985) 387-14-57.

**ЗАКАЖИ МЕДИЦИНСКУЮ ЛИТЕРАТУРУ**

**МЕД**  **КНИГА**  
**С Е Р В И С**

**8-800-555-999-2**

[www.medknigaservis.ru](http://www.medknigaservis.ru)

- ➔ Более **5000** наименований книг
- ➔ Подписка на медицинские журналы
- ➔ Акции, скидки и подарки покупателям
- ➔ Электронные библиотеки
- ➔ Заказ товара **24 часа** в сутки  
**7 дней** в неделю
- ➔ Быстрая доставка
- ➔ Разные способы оплаты