

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 90

№ 3 (535), 2021

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 3 (535), 2021

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

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

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

Подписной индекс
каталог «Пресса России»: 88007

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

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 28.06.2021
Дата выхода в свет: 19.07.2021

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90^{1/8}.
Печать офсетная. Печ. л. 16.
Отпечатано в ООО «Типография
«Перфектум». 428000, г. Чебоксары,
ул. К. Маркса, д. 52, оф. 102.
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2021

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 3 (535), 2021

6 times a year.
Founded in 1932.

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

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

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

Science editor

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

Subscription index

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

The journal's website:

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 28.06.2021
Publication date: 19.07.2021

Circulation of 3000 copies.
Format 60x90 1/8.
Offset printing. 16.
LLC «Perfectum».
428000, Cheboksary,
K. Marx St., 52, office 102.
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2021

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

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

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

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

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

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

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)

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

Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)

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

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

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

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

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

Magan Naresh (London, United Kingdom)

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

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

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

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)

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

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Food Hygiene and Toxicology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University)

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Popova T.S. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus)

Turchaninov Denis V. (Omsk, Russia)

Hensel A. (Berlin, Germany)

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

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

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

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Гусева Г.В., Тутельян В.А.

Патогенетические механизмы развития гематологических нарушений при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar и оценка регуляторного влияния карнозина и α -липоевой кислоты

Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В.

Глиадоморфин, казоморфин и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Багрянцева О.В., Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Цурикова Н.В., Шевелева С.А., Шумакова А.А., Мусаева А.Д., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., [Сото Х.С.], Минаева Л.П., Седова И.Б., Селифанов А.В., Соколов И.Е., Колобанов А.И., Хотимченко С.А.

Оценка рисков для здоровья ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из *Aspergillus awamori* Xyl T-15

Богданова О.Г., Ефимова Н.В., Багаева Е.Е., Тармаева Н.А.

Оценка риска для здоровья населения, связанного с содержанием в растениеводческой продукции нитратов

Шевелева С.А., Хотимченко С.А., Минаева Л.П., Смотрина Ю.В.

Минорные количества антибиотиков в пищевых продуктах: в чем риски для потребителей

Гусев И.А., Самарина Е.Ю., Плотоненко З.А., Костырко Г.Д., Малых М.В., Ильиных А.В., Сазонова Е.Н.

Влияние потребления белыми крысами во время беременности и лактации пищевой добавки глутамата натрия на состояние потомства

Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., Кешабянц Э.Э., Михайлов Н.А., Батурин А.К., Смирнова Е.А.

Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Даванов Ш.К., Васильев Д.В., Кабилдина Н.А., Плясовская С.В.

Оценка пищевого статуса и его коррекция у онкологических пациентов после операций в дуоденохолепанкреатической зоне

Шарафетдинов Х.Х., Дербенева С.А., Зайнудинов З.М., Завистяева Т.Ю., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Залетова Т.С.

Диетотерапевтическая программа по снижению массы тела и оценка ее эффективности у лиц с избыточной массой тела и ожирением

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

6 Riger N.A., Trushina E.N., Mustafina O.K., Timonin A.N., Aksenov I.V., Guseva G.V., Tutelyan V.A.

Pathogenetic mechanisms for the development of hematological disorders in induced fatty liver disease in Wistar rats and assessment of the regulatory effects of carnosine and α -lipoic acid

20 Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V.

Gliadomorphin, casomorphin, and intestinal fatty acid binding protein in children with autism spectrum disorders

HYGIENE OF NUTRITION

28 Bagryantseva O.V., Gmoshinski I.V., Shipelin V.A., Tsurikova N.V., Sheveleva S.A., Shumakova A.A., Musaeva A.D., Trushina E.N., Mustafina O.K., [Soto C.J.], Minaeva L.P., Sedova I.B., Selifanov A.V., Sokolov I.E., Kolobanov A.I., Khotimchenko S.A.

Risk assessment of glucoamylase and xylanase complex from *Aspergillus awamori* Xyl T-15

40 Bogdanova O.G., Efimova N.V., Bagaeva E.E., Tarmaeva N.A.

Risk assessment for public health associated with nitrate content in crop products

50 Sheveleva S.A., Khotimchenko S.A., Minaeva L.P., Smotrina Yu.V.

Minor antibiotics residues in food: what are the risks for consumers

58 Gusev I.A., Samarina E.Yu., Plotonenko Z.A., Kostyrko G.D., Malykh M.V., Ilinykh A.V., Sazonova E.N.

Influence of monosodium glutamate consumption by albino rats during pregnancy and lactation on their offspring

67 Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A., Keshabyants E.E., Mikhailov N.A., Baturin A.K., Smirnova E.A.

The prevalence of obesity in various socio-demographic groups of the population of Russia

DIET TREATMENT

77 Davanov Sh.K., Vasilev D.V., Kabildina N.A., Plyassovskaya S.V.

Assessment of nutritive status and its correction in oncological patients after operations in the hepatopancreatoduodenal zone

84 Sharafetdinov Kh.Kh., Dербенева S.A., Zainudinov Z.M., Zavistyayeva T.Yu., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V., Zaletova T.S.

Diet therapy program for weight loss and assessment of its effectiveness in overweight and obese persons

- Васильев Ю.Л., Каштанов А.Д., Сметнева Н.С., 93**
Дыдыкина И.С., Давыдова С.С.
Оценка информированности профессионального сообщества об инновационных диетах, назначаемых при гипертонической болезни
- Васильев Ю.Л., Каштанов А.Д., Сметнева Н.С., 93**
Dydykina I.S., Davydova S.S.
Assessment of the professional community awareness about innovative diets prescribed for hypertension
- Муразов Я.Г., Нюганен А.О., Артемьева А.С. 104**
Murazov Ia.G., Nyuganen A.O., Artemyeva A.S.
Оценка химиопрофилактического потенциала полипrenoлов из хвои *Picea abies L.* и *Pinus sylvestris L.* на модели канцерогенеза предстательной железы у самцов крыс Wistar
- Murazov Ia.G., Nyuganen A.O., Artemyeva A.S.**
Evaluation of the chemopreventive potential of polyprenols from the needles of *Picea abies L.* and *Pinus sylvestris L.* using the model of prostate carcinogenesis in male Wistar rats
- ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**
- СХЕМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**
- Щетинин М.П., Фролова А.Е. 116**
Schetinin M.P., Frolova A.E.
Исследование показателей качества кондитерской пасты с мукой подсолнечной
- Schetinin M.P., Frolova A.E.**
Research of quality indicators of confectionery paste with sunflower flour

Для корреспонденции

Ригер Николай Александрович – доктор медицинских наук, профессор, главный специалист лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-68
 E-mail: riger@ion.ru
<http://orcid.org/0000-0001-7149-2485>

Ригер Н.А.¹, Трушина Э.Н.¹, Мустафина О.К.¹, Тимонин А.Н.¹, Аксенов И.В.¹, Гусева Г.В.¹, Тутельян В.А.^{1,2}

Патогенетические механизмы развития гематологических нарушений при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar и оценка регуляторного влияния карнозина и α -липоевой кислоты

Pathogenetic mechanisms for the development of hematological disorders in induced fatty liver disease in Wistar rats and assessment of the regulatory effects of carnosine and α -lipoic acid

Riger N.A.¹, Trushina E.N.¹, Mustafina O.K.¹, Timonin A.N.¹, Aksenov I.V.¹, Guseva G.V.¹, Tutelyan V.A.^{1,2}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical of Ministry of Healthcare of the Russian Federation University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Изучение взаимосвязи между гемопоэзом и обменом веществ в настоящее время приобрело особую актуальность в связи с широким распространением алиментарно-зависимых заболеваний, к числу которых относится неалкогольная жировая болезнь печени. В связи с этим активно изучаются патогенетические

Финансирование. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема НИР № 0529-2019-0058).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Ригер Н.А., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Гусева Г.В., Тутельян В.А. Патогенетические механизмы развития гематологических нарушений при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar и оценка регуляторного влияния карнозина и α -липоевой кислоты // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-6-19>

Статья поступила в редакцию 11.03.2021. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The research was carried out at the expense of subsidies for the fulfillment of a state task within the framework of the Program of fundamental scientific research (research topic No. 0529-2019-0058).

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

For citation: Riger N.A., Trushina E.N., Mustafina O.K., Timonin A.N., Aksenov I.V., Guseva G.V., Tutelyan V.A. Pathogenetic mechanisms for the development of hematological disorders in induced fatty liver disease in Wistar rats and assessment of the regulatory effects of carnosine and α -lipoic acid. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-6-19> (in Russian)

Received 11.03.2021. **Accepted** 17.05.2021.

факторы развития данной патологии с целью выбора адекватной лекарственной терапии и применения биологически активных веществ, обладающих антиоксидантными свойствами.

Цель исследования – изучение патогенетической взаимосвязи гематологических нарушений и дисбаланса ростовых факторов, лептина и грелина у самцов крыс линии Wistar на модели начального этапа развития неалкогольной жировой болезни печени и оценка регуляторного влияния минорных биологически активных веществ – карнозина и α -липовой кислоты.

Материал и методы. Исследование продолжительностью 8 нед проведено на 5 группах крыс-самцов линии Wistar (исходная масса тела 150 ± 10 г, $n=8$ в каждой группе). Крысы 1-й (контрольной) группы получали полноценный модифицированный рацион AIN93M с заменой соевого масла на подсолнечное и лярд (1:1). Животные опытных групп потребляли высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР) с содержанием жира 45%, фруктозы – 20% от энергетической ценности рациона. Крысы 2-й группы получали ВКХДР без добавок, 3-й группы – с добавлением карнозина (75 мг на 1 кг массы тела), 4-й группы – с добавлением α -липовой кислоты (75 мг на 1 кг массы тела), 5-й группы – с добавлением карнозина и α -липовой кислоты (суммарная доза 150 мг на 1 кг массы тела). Гематологические показатели определяли на гематологическом анализаторе. Содержание грелина и лептина, а также ростовых факторов (гранулоцитарно-монокитарный колониестимулирующий – GM-CSF, макрофагальный колониестимулирующий факторы – M-CSF) в плазме крови и лизатах жировой ткани определяли методом мультиплексного иммуноанализа по технологии xMAP.

Результаты. Потребление крысами ВКХДР привело к снижению уровня гемоглобина и эритроцитарных показателей по сравнению с контролем. Обогащение рациона карнозином и α -липовой кислотой не оказало значимого влияния на эти показатели. Обогащение рациона карнозином оказало протективный эффект на объем эритроцита, снижение которого регистрировалось в остальных опытных группах. Применение у крыс ВКХДР стимулировало рост абсолютного числа лейкоцитов в периферической крови за счет гранулоцитов и мононуклеаров. Обогащение ВКХДР карнозином и α -липовой кислотой привело к дальнейшему росту лейкоцитоза, максимальный уровень которого отмечался в группе крыс при комплексном обогащении ВКХДР карнозином и α -липовой кислотой ($14,86 \pm 1,48 \times 10^9$ /л против $8,67 \pm 1,23 \times 10^9$ /л в контроле). Все используемые в работе рационы не влияли на число эритроцитов и тромбоцитов в периферической крови крыс. Использование как исключительно ВКХДР, так и его сочетания с карнозином или α -липовой кислотой оказало отрицательное влияние на уровень ростовых факторов GM-CSF и M-CSF в плазме крови и жировой ткани. Потребление ВКХДР вызвало увеличение уровня лептина в плазме крови ($8,54 \pm 0,69$ против $2,58 \pm 0,37$ пг/мл в контроле, $p < 0,05$), содержание которого нормализовалось обогащением рациона карнозином и α -липовой кислотой. Значимое снижение концентрации грелина в плазме крови по сравнению с контролем обнаружено у крыс всех опытных групп: на 30% при потреблении крысами ВКХДР и почти на 50% при добавлении в рацион карнозина и α -липовой кислоты ($p < 0,05$). В лизатах жировой ткани содержание лептина при добавлении α -липовой кислоты снижалось ($2,31 \pm 0,11$ против $2,77 \pm 0,15$ пг/мл), а уровень грелина достоверно возрастал ($0,35 \pm 0,14$ против $0,20 \pm 0,06$ пг/мл) по сравнению с показателями контрольной группы ($p < 0,05$).

Заключение. Обнаруженная взаимосвязь показателей клеточного состава периферической крови и содержания гемоглобина с изменениями концентраций GM-CSF, M-CSF, лептина и грелина в плазме крови и жировой ткани свидетельствует о взаимном влиянии исследуемых CSF, лептина, грелина и добавляемых антиоксидантов (карнозин и α -липовая кислота) на регуляторные механизмы гемопоэза при потреблении крысами ВКХДР.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, гематологические показатели, ростовые факторы, лептин, грелин, карнозин, α -липовая кислота, крысы

The study of the relationship between hematopoiesis and metabolism is now particularly relevant in view of the high incidence of alimentary dependent diseases, including non-alcoholic fatty liver disease. In this regard, pathogenetic factors of this disease development are studied actively in order to choose adequate drug therapy and usage of bioactive substances with antioxidant properties.

The aim of the study was to study the pathogenetic relationship of hematological disorders and imbalance of growth factors, leptin and ghrelin in male Wistar rats in the model of the initial stage of non-alcoholic fatty liver disease development and to assess the regulatory effect of minor bioactive substances – carnosine and α -lipoic acid.

Material and methods. The studies were performed on male Wistar rats with initial body weight 150 ± 10 g within 8 weeks. Animals were divided into 5 groups ($n=8$ in each). Rats of the control group received a complete modified diet AIN93M, in which soybean oil was replaced with sunflower oil and lard (1:1). Rats of the experimental groups consumed high-calorie choline-deficient diet (HCCDD), in which fat content was 45%, fructose content – 20% of the energy value of the diet. Rats of the 2nd group were fed HCCDD without any supplements, the 3rd group – with the addition of carnosine (75 mg/kg body weight), the 4th group – with the addition of α -lipoic acid (75 mg/kg body weight), the 5th group – with the combined addition of carnosine and α -lipoic acid in a total dose of 150 mg/kg body weight. Hematological values were determined on a hematological analyzer. The content of ghrelin and leptin, as well as growth factors GM-CSF and M-CSF in blood plasma and adipose tissue lysates, was determined by multiplex immunoassay using xMAP technology.

Results. Rat intake of HCCDD resulted in decreased hemoglobin levels and red blood cell scores compared to controls. Diet enrichment with carnosine and α -lipoic acid did not have a reliable effect on these indicators. Carnosine intake had a protective effect on erythrocyte volume, a decrease of which was recorded in other experimental groups. HCCDD stimulated the growth of the absolute number of leukocytes in peripheral blood due to granulocytes and mononuclears. The enrichment of HCCDD with carnosine and α -lipoic acid led to a further increase in leukocytosis, the maximum level of which was observed in the group of rats fed HCCDD, simultaneously enriched with carnosine and α -lipoic acid ($14.86 \pm 1.48 \times 10^9$ /l compared to $8.67 \pm 1.23 \times 10^9$ /l in control). All diets used in the research had no effect on the number of erythrocytes and platelets in the peripheral blood of rats. The use of both HCCDD alone and in combination with carnosine or α -lipoic acid intake had a negative effect on the level of growth factors GM-CSF and M-CSF in blood plasma and adipose tissue. The consumption of HCCDD caused an increase in leptin blood level (8.54 ± 0.69 compared to 2.58 ± 0.37 pg/ml in control, $p < 0.05$), which was normalized by enriching the diet with carnosine and α -lipoic acid. Ghrelin blood level significantly decreased in all experimental groups compared to the control: by 30% in rats fed and by almost 50% when carnosine and

α-lipoic acid were added to HCCDD. The intake of α-lipoic acid led to hormone level changes in adipose tissue lysates, leptin content decreased (2.31±0.11 vs 2.77±0.15 pg/ml), while ghrelin level significantly increased (0.35±0.14 vs 0.20±0.06 pg/ml), compared with the control group (p<0.05).

Conclusion. *The revealed interrelation of parameters of the cellular composition of peripheral blood and hemoglobin content with the changes in the content of GM-CSF, M-CSF, leptin and ghrelin in blood plasma and adipose tissue indicates the mutual influence of the studied CSF, leptin, ghrelin and added antioxidants (carnosine and α-lipoic acid) on the regulatory mechanisms of hematopoiesis in rats fed HCCDD.*

Keywords: *nonalcoholic fatty liver disease, hematological indices, growth factors, leptin, ghrelin, carnosine, α-lipoic acid, rats*

Изучение взаимосвязи между гемопоэзом и обменом веществ в настоящее время приобрело особую актуальность в связи с широким распространением алиментарно-зависимых заболеваний, к числу которых относится неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Изучаются патогенетические факторы развития данной патологии с целью выбора адекватной лекарственной терапии и применения биологически активных веществ, обладающих антиоксидантными свойствами. Метаболически активная жировая ткань, состоящая из зрелых адипоцитов, эндотелиальных и иммунных клеток, преадипоцитов и стволовых предшественников, формирует строму костного мозга. За счет анатомического расположения и секреторной активности жировая ткань участвует в регуляции гемопоэза [1–3]. На моделях индуцированного рационами ожирения у грызунов было показано, что содержание животных на высококалорийных рационах с избытком жировой составляющей способствует увеличению в костном мозге количества дифференцирующихся предшественников лейкоцитов и вызывает значимые изменения гематологических показателей [1]. Изменения клеточного состава периферической крови в ответ на ожирение, инсулинорезистентность и вялотекущее воспаление могут быть ассоциированы с нарушениями экспрессии и содержания в крови и жировой ткани цитокинов, ростовых факторов [гранулоцитарно-моноцитарного колониестимулирующего (GM-CSF) и макрофагального колониестимулирующего факторов (M-CSF)], лептина (Lep), грелина (Ghr) и т.п. [4, 5]. Гемопоэтические свойства различных CSF (GM-CSF, M-CSF) общеизвестны [6]. Lep и Ghr, наравне с CSF и цитокинами, обладают плеiotропной

активностью. Адипокины, участвуя в механизмах регуляции воспаления как одного из компонентов метаболического синдрома, оказывают значимое влияние на кроветворение и клеточную миграцию в жировую ткань [4, 7].

Избыточное накопление жировых отложений, регуляторные нарушения в инсулинзависимом сигнальном пути и гиперлипидемия приводят к тканевой гипоксии, митохондриальной дисфункции и развитию окислительного стресса [8]. Одним из компонентов терапии инсулинорезистентности, иммунодефицита и апоптотных процессов в тканях при ожирении стало использование природных и синтетических антиоксидантов [9]. В диетотерапии ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа уже достаточно длительное время используют карнозин (CAR) – естественный дипептид, синтезируемый во многих органах и тканях [10, 11], и витаминоподобное соединение α-липовую кислоту (ALA), применяемую в медицине под названием «тиоктовая кислота» [12].

CAR и ALA – биологически активные вещества, способные уменьшать воспалительные изменения и облегчать проявления инсулинорезистентности при ожирении. Механизмы антиоксидантного влияния этих биологически активных веществ различаются и не до конца изучены. ALA действует как агонист рецептора, активируемого пролифераторами пероксисом-γ (PPAR-γ), в уменьшении проявлений окислительного стресса [13]. CAR также способен нейтрализовать пероксиды и свободные радикалы за счет ограничения продукции индуцируемых гипоксией факторов (HIF) и белков, связывающих инсулиноподобные ростовые факторы (IGFBP) [11, 14].

Таблица 1. Эритроцитарные показатели крыс

Table 1. Erythrocyte indices of rats

Группа Group	RBC, ×10 ¹² /л RBC, ×10 ¹² /l	Hb, г/л Hb, g/l	HCT, %	MCV, мкм ³ MCV, μm ³	MCH, пг MCH, pg	MCHC, г/л MCHC, g/l
1	8,1±0,1	150,1±1,8	43,7±0,6	54,1±0,6	18,6±0,2	343,5±1,8
2	8,1±0,1	141,3±1,8*	42,2±0,5	52,0±0,5*	17,5±0,1*	335,1±0,8*
3	8,1±0,1	144,0±2,6*	42,8±0,7	53,0±0,5	17,9±0,2*	336,8±1,8*
4	8,1±0,2	135,9±4,1*	40,8±1,1*	50,4±0,7*	16,8±0,3**	332,5±1,5*
5	7,9±0,2	134,8±5,5*	40,4±1,5	51,1±0,7*	17,1±0,3*	333,5±1,8*

П р и м е ч а н и е. Здесь и в табл. 2, 3: 1-я группа – рацион AIN93M; 2-я группа – ВКХДР; 3-я группа – ВКХДР + CAR; 4-я группа – ВКХДР + ALA; 5-я группа – ВКХДР + ALA + CAR. Статистически значимое отличие (p<0,05) от показателя: * – контрольной группы; ** – 2-й группы. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

N o t e. Here and in tables 2, 3: group 1 – diet AIN93M; group 2 – HCCDD; group 3 – HCCDD + CAR; group 4 – HCCDD + ALA; Group 5 – HCCDD + ALA + CAR. Statistically significant difference (p<0.05) from the indicator: * – control group; ** – group 2. The abbreviations are explained in the text.

Несмотря на опубликованные ранее результаты исследований [15–18], физиологические и патофизиологические механизмы влияния высококалорийных рационов, индуцирующих гиперлипидемию и ожирение, на гемопоэз в настоящее время остаются малоизученными.

Цель исследования – изучение патогенетической взаимосвязи гематологических нарушений и дисбаланса ростовых факторов, *Lep* и *Ghr* у самцов крыс линии Wistar на модели начального этапа развития НАЖБП и оценка регуляторного влияния минорных биологически активных веществ – CAR и ALA.

Материал и методы

Дизайн эксперимента продолжительностью 8 нед на 5 группах ($n=8$ в каждой) крыс-самцов линии Wistar со средней исходной массой тела 150 ± 10 г описан ранее [19]. Крысы 1-й (контрольной) группы получали полноценный модифицированный рацион AIN93M с заменой соевого масла на подсолнечное и ляд (1:1). Животные опытных групп потребляли высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР) с содержанием жира 45%, фруктозы – 20% от энергетической ценности рациона. Крысы 2-й группы получали ВКХДР без добавок, 3-й группы – с добавлением CAR (75 мг на 1 кг массы тела), 4-й группы – с добавлением ALA (75 мг на 1 кг массы тела), 5-й группы – с добавлением CAR и ALA (суммарная доза – 150 мг на 1 кг массы тела).

Выводили животных из эксперимента путем декапитации под эфирной анестезией. Для изучения цитокинового профиля собирали кровь в мерные пробирки с $0,5\text{ см}^3$ 1% раствора гепарина в $0,15\text{ M NaCl}$, индивидуально фиксируя разведение каждой пробы. После этого кровь центрифугировали на центрифуге «Erpendorf 5702» (Erpendorf AG, Германия) при 3000 об/мин в течение 15 мин для отделения плазмы. Полученные образцы хранили при $-24\text{ }^\circ\text{C}$.

Отбор 500 мг забрюшинной жировой ткани осуществляли стерильными хирургическими инструментами из нержавеющей стали. К иссеченному образцу добавляли 0,9% водный раствор NaCl в объеме $2,5\text{ см}^3$. Гомо-

Таблица 2. Тромбоцитарные показатели

Table 2. Platelet indices

Группа Group	PLT, $\times 10^9/\text{л}$ PLT, $\times 10^9/\text{l}$	MPV, мкм^3 MPV, μm^3
1	$576,1\pm 30,5$	$6,4\pm 0,1$
2	$567,6\pm 17,5$	$6,6\pm 0,1$
3	$638,6\pm 34,5$	$6,6\pm 0,1$
4	$613,6\pm 40,5$	$7,0\pm 0,1$
5	$652,6\pm 39,5$	$6,7\pm 0,2$

Примечание. PLT – абсолютное число тромбоцитов, $\times 10^9/\text{л}$; MPV – средний объем тромбоцитов, мкм^3 .

Note. PLT – absolute platelet count $10^9/\text{l}$; MPV – mean platelet volume μm^3 .

генизацию осуществляли с помощью гомогенизатора «Polymix PX-SR 50E» (Kinematica AG, Швейцария). Далее гомогенат центрифугировали при 3000g в течение 30 мин. В полученную надосадочную жидкость в объеме 500 мкм^3 добавляли рабочий буфер в соответствии с методикой из набора Bio-Plex Pro™ Cell Signaling Reagent Kit (Bio-Rad Laboratories, Inc., США).

Гематологические показатели определяли на гематологическом анализаторе «Coulter AcT™ 5diff OV» (Beckman Coulter, США) с использованием реактивов производства этой же фирмы. Гематологические исследования включали определение количества эритроцитов (RBC), лейкоцитов, тромбоцитов, гемоглобина (Hb), гематокрита (HCT), среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания Hb в эритроците (MCH), средней концентрации Hb в эритроците (MCHC), подсчет лейкоцитарной формулы (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, лимфоциты, моноциты), определение среднего объема тромбоцита.

Содержание *Ghr* и *Lep*, а также ростовых факторов GM-CSF и M-CSF в плазме крови и лизатах жировой ткани определяли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием базового набора Bio-Plex Pro™ Reagent Kit V, дополняемого реагентами Pro-Rat 33-Plex Standarts, Rat Diabetes Ghrelin SET, Rat Diabetes Leptin SET, Rat Cytokine GM-CSF Set и Rat Cytokine M-CSF Set (Bio-Rad Laboratories, Inc., США) на анализаторе «Luminex 200» (Luminex Corporation, США) по техноло-

Таблица 3. Лейкоцитарные показатели

Table 3. Leukocyte indices

Группа Group	Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Leukocytes, $\times 10^9/\text{l}$	Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Granulocytes, $\times 10^9/\text{l}$	Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$ Lymphocytes, $\times 10^9/\text{l}$	Моноциты, $\times 10^9/\text{л}$ Monocytes, $\times 10^9/\text{l}$
1	$8,67\pm 1,23$	$2,19\pm 0,21$	$5,99\pm 1,01$	$0,49\pm 0,08$
2	$9,98\pm 0,81$	$2,98\pm 0,30^*$	$6,45\pm 0,55^*$	$0,55\pm 0,09^*$
3	$9,68\pm 0,49$	$2,49\pm 0,09^{**}$	$6,29\pm 0,39^*$	$0,89\pm 0,17^*$
4	$10,83\pm 1,93$	$2,56\pm 0,65$	$7,46\pm 1,39$	$0,81\pm 0,09^*$
5	$14,86\pm 1,48^{***}$	$3,94\pm 0,73^*$	$9,81\pm 1,11^*$	$1,11\pm 0,13^*$

Примечание. *** – статистически значимое отличие ($p<0,05$) от показателя 3-й группы; гранулоциты – суммарное количество нейтрофильных, эозинофильных и базофильных лейкоцитов.

Note. *** – statistically significant difference ($p<0.05$); granulocytes – the total number of neutrophilic, eosinophilic and basophilic leukocytes.

гии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1 (Luminex Corporation, США).

Статистический анализ данных выполняли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA в пакете программ SPSS 20.0 (IBM, США). Гипотезу о различии функции распределения данных в сравниваемых группах дополнительно проверяли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Результаты представлены в виде средних величин (M), ошибки средней арифметической (m) и коэффициентов корреляции (r). Различия принимали за достоверные на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка влияния карнозина и α -липоевой кислоты на гематологические показатели

Абсолютное содержание эритроцитов и тромбоцитов у крыс опытных групп не отличалось от показателей крыс контрольной группы (табл. 1, 2). Во всех опытных группах по сравнению с контролем статистически значимо снизился уровень Hb (см. табл. 1, $p < 0,05$). Минимальный средний уровень Hb обнаружен в 5-й группе крыс, потреблявшей ВКХДР с добавлением CAR и ALA ($p < 0,05$). Также во всех опытных группах выявлено статистически значимое снижение содержания Hb в эритроцитах, о чем свидетельствует снижение эритроцитарных индексов (MCH и MCHC), позволяющих оценивать процессы гемоглобинизации (см. табл. 1). В 4-й группе крыс, потреблявших ВКХДР с добавлением ALA, MCH было статистически значимо ($p < 0,05$) ниже данного показателя у крыс 1-й и 2-й групп. Снижение уровня Hb сопровождалось уменьшением MCV во всех опытных группах, за исключением 3-й, в рацион которой добавляли CAR. НСТ статистически значимо был снижен только в 4-й группе крыс, потреблявшей с рационом ALA ($p < 0,05$). В 5-й группе крыс под влиянием комбинированного препарата CAR и ALA, в отличие от 4-й группы, обнаруженное снижение НСТ было на уровне тенденции по сравнению с данным показателем у крыс контрольной группы ($p = 0,059$).

Общее количество лейкоцитов на фоне опытных рационов имело тенденцию к нарастанию по сравнению с контрольной группой (табл. 3). Статистически значимо увеличенное количество лейкоцитов по сравнению с контролем обнаружено в 5-й группе при потреблении крысами ВКХДР с добавлением CAR и ALA ($p < 0,05$). Кроме того, лейкоцитоз в 5-й группе был статистически значимо больше по сравнению с показателями 2-й (только на ВКХДР) и 3-й (на ВКХДР с CAR) опытных групп животных ($p < 0,05$). При оценке лейкоцитарной формулы установлено, что лейкоцитоз в 5-й группе формировался за счет увеличения абсолютного содержания гранулоцитов (нейтрофилов, эозинофилов и базофилов) и мононуклеаров периферической крови (МПК): лимфоцитов и моноцитов ($p < 0,05$). Статистически значимое повышение абсолютного числа гранулоцитов и МПК по сравне-

нию с контрольной группой отмечено во 2-й и в 3-й группах крыс, потреблявших, соответственно, ВКХДР и ВКХДР + CAR ($p < 0,05$). Причем гранулоцитоз у крыс 3-й группы был достоверно ниже по сравнению с данным показателем у крыс 2-й группы ($p < 0,05$). Обнаружено также статистически значимое повышение абсолютного количества моноцитов в периферической крови у крыс всех опытных групп по сравнению с контрольной ($p < 0,05$).

Таким образом, потребление крысами ВКХДР оказало влияние на общее количество лейкоцитов и лейкоцитарную формулу, а также вызвало статистически значимое снижение объема эритроцита, уровня Hb и эритроцитарных индексов. Добавление к ВКХДР у крыс 3-й группы CAR не оказало существенного влияния на выявленные изменения, за исключением объема эритроцита, который вернулся к контрольному значению. Обогащение рациона крыс 4-й группы ALA не привело к нормализации эритроцитарных показателей, лейкоцитоз сформирован за счет увеличения количества моноцитов. Наиболее неблагоприятное влияние на лейкоцитарные и эритроцитарные показатели крови оказало обогащение ВКХДР комплексом CAR и ALA у крыс 5-й группы. Не выявлено значимого влияния как ВКХДР, так и его обогащение CAR и ALA на общее количество эритроцитов и тромбоцитарные показатели (см. табл. 1, 2).

Оценка влияния карнозина и α -липоевой кислоты на уровень ростовых факторов в плазме крови и жировой ткани крыс

Использование ВКХДР, а также добавление к нему CAR и ALA оказало отрицательное влияние на уровни ростовых факторов в плазме крови и жировой ткани. В плазме крови уровни GM-CSF и M-CSF (рис. 1А) при содержании животных на ВКХДР снизились по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Добавление CAR и ALA к рациону способствовало увеличению уровня GM-CSF и дальнейшему падению содержания M-CSF в плазме крови по сравнению с показателями 1-й группы ($p < 0,05$). Комбинированное использование ВКХДР с CAR и ALA привело к восстановлению содержания CSF до уровней в плазме крови контрольных животных (см. рис. 1А).

Содержание GM-CSF в жировой ткани, несмотря на положительную динамику показателя при добавлении в рацион комплекса CAR и ALA, оставалось статистически значимо сниженным по сравнению с контрольной группой (см. рис. 1Б; $p < 0,05$). Содержание M-CSF статистически значимо снизилось только в 3-й группе крыс, потреблявших ВКХДР с CAR, и было меньше как по сравнению с контролем, так и с показателем животных 2-й группы ($p < 0,05$). Во 2, 4 и 5-й группах содержание M-CSF не отличалось значимо от контроля (см. рис. 1Б).

Оценка влияния карнозина и α -липоевой кислоты на уровни лептина и грелина в плазме крови и жировой ткани крыс

Потребление ВКХДР с добавленными CAR и ALA вызывало различающиеся по своему характеру изменения уровней Lep и Ghg в плазме крови и жировой ткани

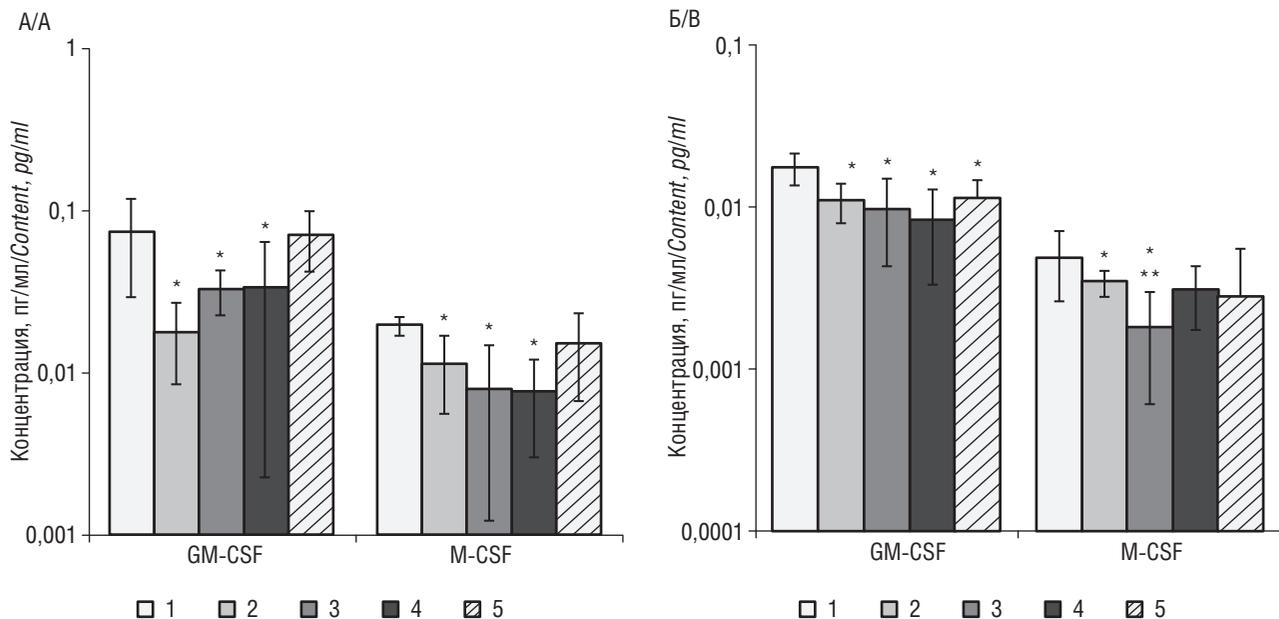


Рис. 1. Изменение уровней ростовых факторов в плазме крови (А) и лизате жировой ткани крыс (Б)

GM-CSF – гранулоцитарно-моноцитарный колониестимулирующий фактор; M-CSF – макрофагальный колониестимулирующий фактор. Здесь и на рис. 2: 1-я группа – рацион AIN93M; 2-я группа – высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР); 3-я группа – ВКХДР + карнозин; 4-я группа – ВКХДР + α -липоевая кислота; 5-я группа – ВКХДР + α -липоевая кислота + карнозин. Статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя: * – контрольной группы; ** – 2-й группы.

Fig. 1. Changes in the levels of growth factors in blood plasma (A) and adipose tissue lysate of rats (B).

GM-CSF – granulocyte-monocyte colony-stimulating factor; M-CSF – macrophage colony-stimulating factor. Here and in figure 2: group 1 – diet AIN93M; group 2 – high-calorie choline deficiency diet (HCCDD); group 3 – HCCDD + carnitine; group 4 – HCCDD + α -lipoic acid; group 5 – HCCDD + α -lipoic acid + carnitine. Statistically significant difference ($p < 0,05$) from the indicator: * – control group; ** – group 2.

(рис. 2). Уровень Lер в плазме крови статистически значимо вырос у крыс, находившихся на ВКХДР, по сравнению с животными 1-й группы. Но при введении в рацион CAR и ALA уровень Lер снизился до контрольных показателей и был статистически значимо ниже по сравнению с показателем крыс 2-й группы, которые потребляли ВКХДР (см. рис. 2А; $p < 0,05$). Потребление животными как ВКХДР без добавок, так и с добавлением CAR и ALA вызывало статистически значимое снижение уровня Ghr в плазме крови по сравнению с контролем во всех опытных группах (см. рис. 2; $p < 0,05$).

В жировой ткани статистически значимого увеличения содержания Lер, в отличие от показателей в плазме крови, не отмечено ни при одном из использованных рационов. Напротив, добавление к ВКХДР ALA привело к значимому уменьшению содержания Lер в лизатах жировой ткани. Содержание Lер стало статистически значимо меньше по сравнению с контролем и со 2-й опытной группой (см. рис. 2Б; $p < 0,05$). Динамика содержания Ghr в лизатах жировой ткани в зависимости от используемого антиоксиданта с ВКХДР отличалась от изменений его уровня в плазме крови. Сочетание ВКХДР с CAR и ALA или их комплекса обусловили тенденцию к росту ($p < 0,10$) содержания Ghr в лизатах

жировой ткани. Статистически значимо этот показатель вырос при добавлении к ВКХДР ALA (см. рис. 2Б; $p < 0,05$) по сравнению с контролем и 2-й группой.

Корреляционные связи между обнаруженными изменениями гематологических показателей и динамикой содержания ростовых факторов и гормонов в плазме крови и жировой ткани крыс

Результаты корреляционного анализа представлены на рис. 3 и 4. Несмотря на статистически значимый рост концентрации Lер в плазме крови (см. рис. 2А) у крыс 2-й группы, потреблявшей ВКХДР, и значимо возрастающую экспрессию РНК Lер в жировой ткани [1], структурную схожесть Lер с цитокинами и ростовыми факторами [20], а также высокую экспрессию рецепторов на клетках крови и элементах гемопоэтической стромы [21], было выявлено значительно меньше корреляционных связей между содержанием Lер и изменениями гематологических показателей по сравнению с Ghr.

Изменения гематологических показателей были взаимосвязаны с концентрацией Lер, Ghr и CSF в плазме крови. Содержание Lер, Ghr и ростовых факторов в жировой ткани также коррелировало с содержанием Hb и абсолютным количеством клеток в периферической крови. Была выявлена положительная взаимосвязь между кон-

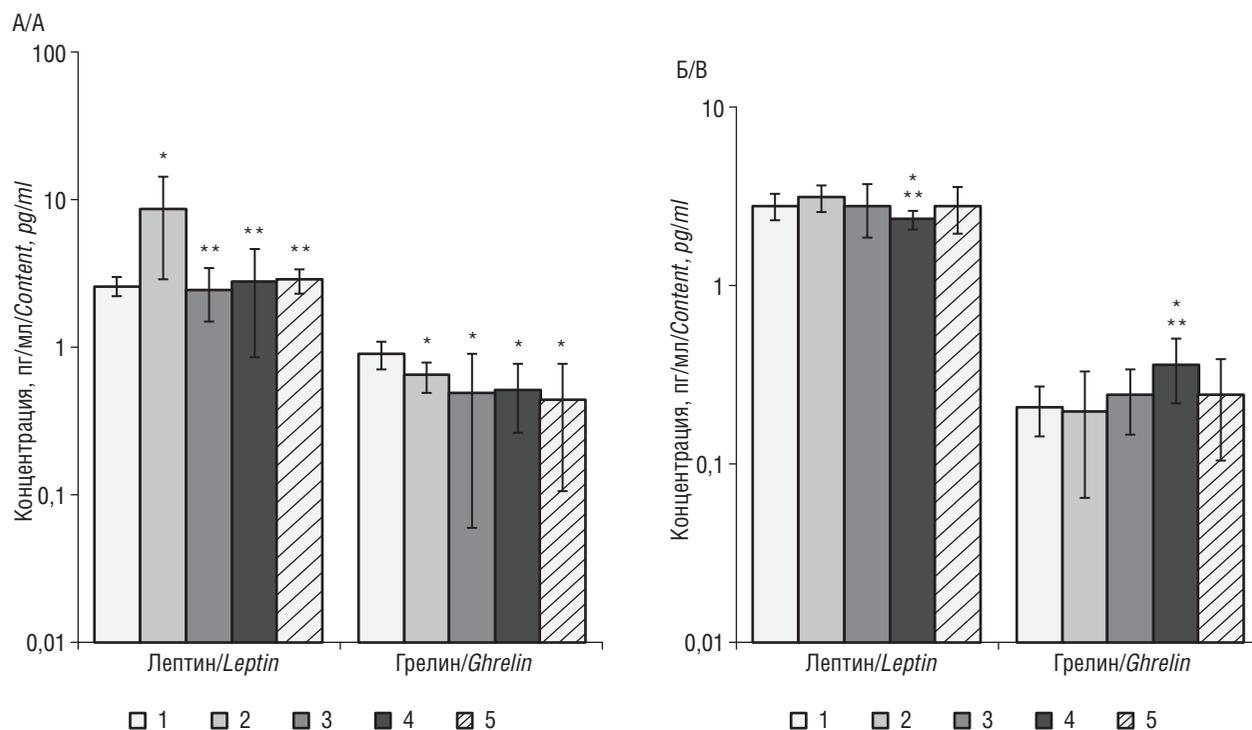


Рис. 2. Изменение уровней лептина и грелина в плазме крови (А) и лизате жировой ткани крыс (Б)
Fig. 2. Changes in leptin and ghrelin levels in blood plasma (А) and adipose tissue lysate of rats (B)

центрацией Ghg в плазме крови и уровнем Hb ($r=0,32$; $p<0,05$), а также содержанием M-CSF ($r=0,49$; $p<0,001$). Напротив, корреляции Ghg плазмы крови с общим количеством лейкоцитов и абсолютным содержанием лимфоцитов и моноцитов были отрицательными (рис. 3А–В).

Содержание Lep в жировой ткани было взаимосвязано с уровнем M-CSF ($r=0,31$; $p<0,05$). В отличие от корреляционных связей в плазме крови содержание Lep, Ghrelin в жировой ткани имело отрицательную взаимосвязь с эритроцитарными показателями. Изменение содержания Lep под влиянием рационов было обратно взаимосвязано с количеством эритроцитов в крови (рис. 4А). Содержание Ghrelin также отрицательно коррелировало, но с уровнем Hb (см. рис. 4Б). Обнаруженные в жировой ткани уровни Ghrelin, в отличие от его концентрации в плазме крови, имели положительную корреляцию с абсолютным количеством лимфоцитов и моноцитов (см. рис. 4В, Г).

Обсуждение

Установлено, что ожирение сопровождается метаболическими нарушениями [21], которые оказывают влияние на гемопоэз и сопровождаются реактивными изменениями гематологических показателей [22, 23]. В нашем исследовании на модели НАЖБП [19] у крыс обнаружены разнонаправленные изменения гематологических показателей по сравнению с контрольной группой (см. табл. 1, 3), развивающиеся как на фоне применения ВКХДР, так и при обогащении рациона биологически ак-

тивными веществами. Для эритроцитарного ряда было характерно снижение уровня Hb с уменьшением объема эритроцита и эритроцитарных показателей. Напротив, лейкоцитоз в зависимости от используемого рациона крыс опытных групп имел тенденцию к возрастанию как за счет числа гранулоцитов, так и МПК.

Как было показано ранее [19], жировая дистрофия печени сопровождается ростом одних и снижением содержания других цитокинов в печени под влиянием ВКХДР и биологически активных веществ (CAR и ALA), что стимулирует клеточную миграцию из кровяного русла в очаги жирового гепатоза. Эти процессы стимулируют пролиферацию клеток костного мозга на увеличивающуюся тканевую потребность в лейкоцитах [4, 24, 25]. Опубликованные результаты исследований костного мозга мышей, находившихся на высококалорийных рационах, свидетельствуют об увеличении общего числа ядерных предшественников лейкоцитов и изменении гематологических показателей, характерных для вялотекущего воспалительного процесса [1]. Результатом этого становятся обнаруженные нами в процессе развития воспаления при НАЖБП изменения в общем анализе крови: умеренное снижение показателей эритроцитов, Hb и нарастающий лейкоцитоз.

Сигналами для мобилизации зрелых предшественников из костного мозга в ответ на вялотекущее воспаление становятся активация экспрессии РНК и возрастающая общая продукция хемоаттрактантов для гранулоцитов и МПК [4, 25]. Мигрирующие из периферического русла

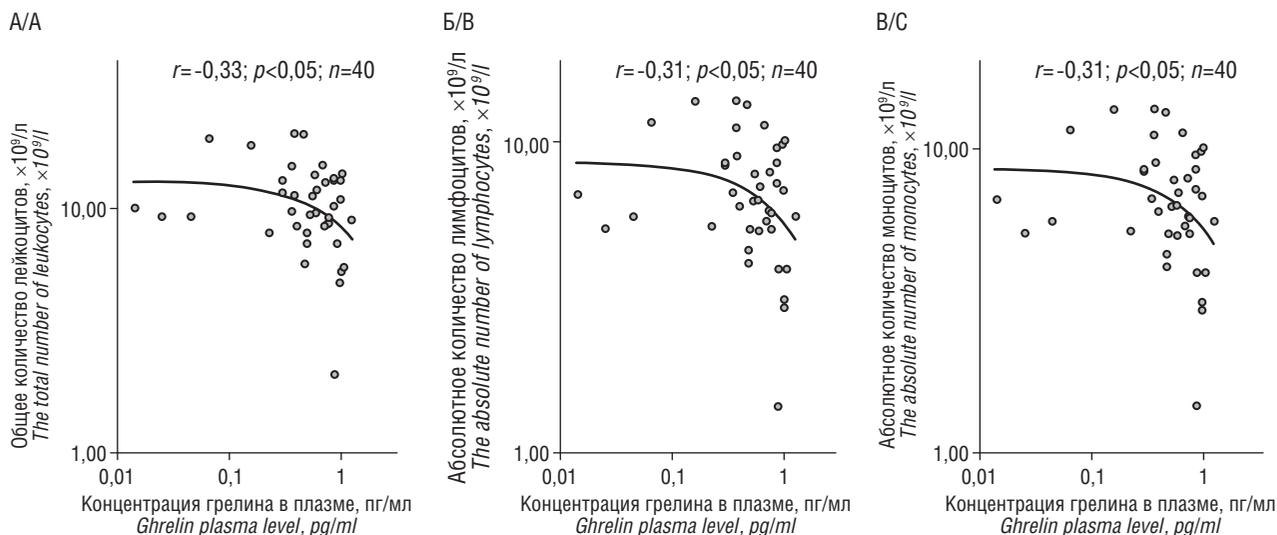


Рис. 3. Взаимосвязь между концентрацией грелина в плазме крови и абсолютным количеством лейкоцитов (А), лимфоцитов (Б) и моноцитов (В)

Fig. 3. Relationship between plasma ghrelin level and absolute leukocyte (A), lymphocyte (B) and monocyte (C) counts

МПК дифференцируются преимущественно в провоспалительные Th1/Th17-лимфоциты, макрофаги и дендритные клетки. Большая часть неспециализированных предшественников для тканевых макрофагов и дендритных клеток присутствует в популяции моноцитов из сосудистого русла. Сигнальные каскады, активирующие клеточный транзит через сосудистую стенку, способствуют наблюдаемому моноцитозу во всех опытных группах. Миграция и дифференцировка моноцитов в очагах индуцированного воспаления сопровождаются еще большим увеличением локальных и системных уровней хемокинов [4, 19]. Было показано, что именно тканевые сигналы из очагов воспаления играют решающую роль в поддержании перехода лейкоцитов из периферического русла в межклеточное пространство [25]. В результате увеличивается абсолютное количество лимфоцитов и моноцитов в периферическом русле для последующего транзита и обеспечения клеточной регуляции воспаления. Таким образом, миелолиферация вместе с мезенхимальными предшественниками из жировой ткани становится основным клеточным фактором в реализации механизмов вялотекущего воспаления, ассоциированного с митохондриальной дисфункцией и накоплением в тканях избытка свободных радикалов [4, 25, 26].

Гемопоэтический костный мозг, имея собственную жировую составляющую, при высококалорийном питании также подвержен дистрофии, как и все остальные органы и ткани [2]. Можно предполагать, что в полиморфной ткани костного мозга при пролиферации адипоцитов развивается вялотекущее воспаление с локальным повышением экспрессии цитокинов, хемокинов, CSF и адипокинов. Эти изменения также могут поддерживать механизмы развития инсулинорезистентности, в том числе в адипоцитах костного мозга, отрицательно влияя на

гемопоз [27–29]. Снижение эффективности связывания инсулина со специфическими рецепторами к инсулину (INSR) подавляет активацию различных генов инсулин-зависимых сигнальных путей, запускающих митогенные процессы клеточного цикла, включая регуляцию генов клеточного деления, апоптоза и стресс-активируемого ответа [28–30]. Как результат, снижение эритроцитарных индексов, уровня Hb и лейкоцитоз, наблюдаемые во всех опытных группах (см. табл. 1, 3).

При любом воспалительном процессе возрастает продукция свободных радикалов, постоянно образующихся в клетке и являющихся продуктами метаболизма жирных кислот, углеводов и т.д. На фоне ожирения накапливающийся избыток пероксидов ведет к тканевой гипоксии, митохондриальной дисфункции и развитию окислительного стресса [8]. Избыточная продукция свободных радикалов и окислительный стресс свидетельствуют об истощении естественных антиоксидантных систем, что создает замкнутый круг и ведет к прогрессированию воспалительных изменений [9]. Для лечения воспалительных процессов широко используются природные и синтетические антиоксиданты [8, 31]. В нашем исследовании добавление CAR и ALA к ВКХДР у крыс опытных групп не оказало протективного влияния на снижение уровня Hb и эритроцитарных показателей, при этом обнаружен лейкоцитоз, значимо выраженный в группе крыс, получающих ВКХДР с добавлением CAR и ALA, за счет увеличения абсолютного содержания всех популяций лейкоцитов (см. табл. 1, 3). Эти изменения показателей периферической крови могут быть ассоциированы не только с прямым действием CAR и ALA на регуляцию кроветворения, но и с воздействием на ростовые факторы CSF (GM-CSF и M-CSF), Lер и Ghr. Влияние колониестимулирующих факторов (CSF)

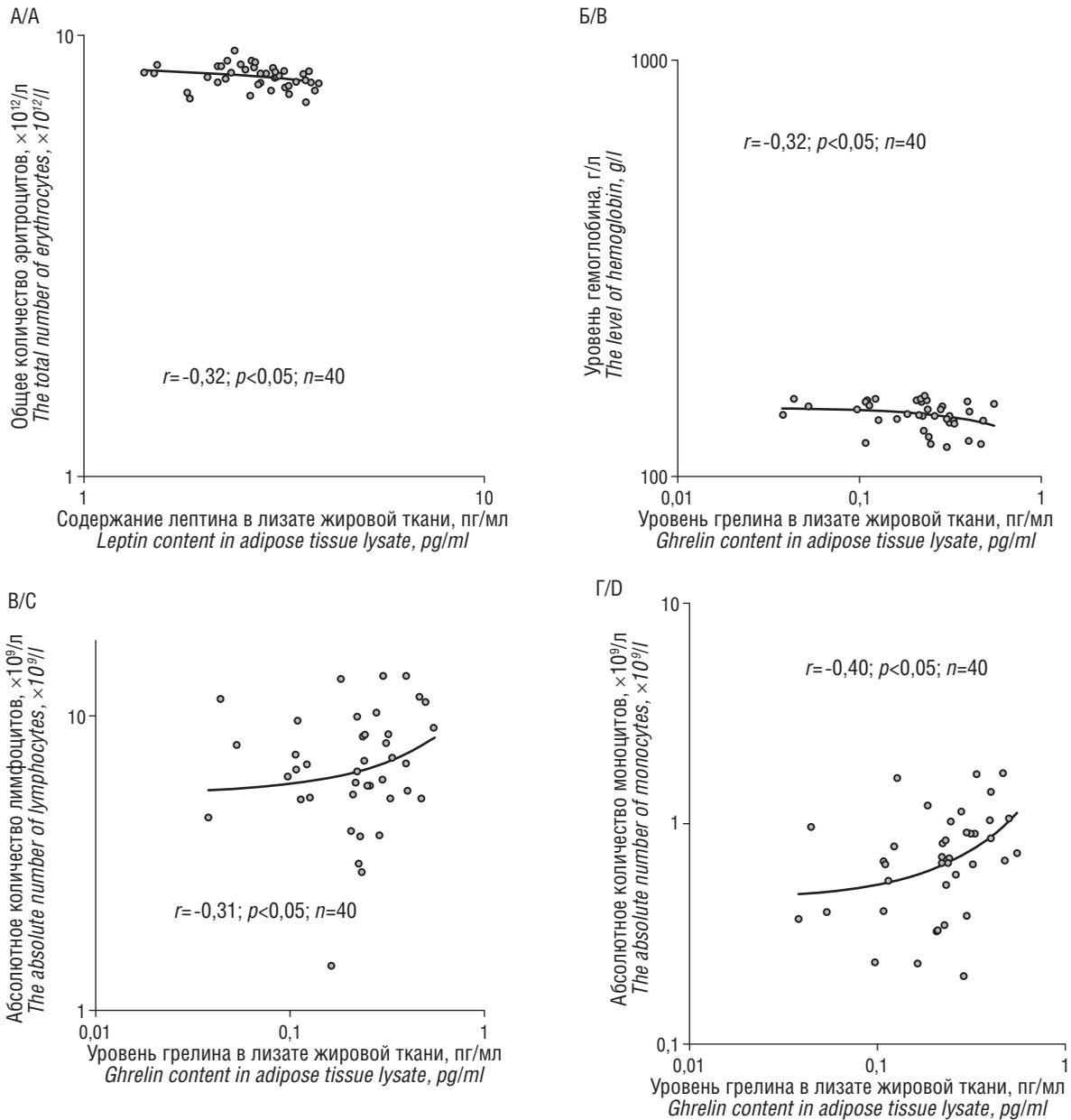


Рис. 4. Взаимосвязь между содержанием лептина (А) и грелина (Б–Г) в лизате жировой ткани и гематологическими показателями
Fig. 4. Relationship between content leptin (A) and ghrelin (B–D) in adipose tissue lysate and hematological parameters

на гемопоэз общеизвестно [6]. В нашем исследовании лейкоцитоз у крыс опытных групп (см. табл. 3) регистрировался на фоне значимого уменьшения содержания ростовых факторов в плазме крови и жировой ткани (см. рис. 1). Лишь комплексное применение CAR и ALA совместно с ВКХДР способствовало росту уровней CSF в плазме крови до контрольных значений (см. рис. 1). Но при сопоставимых с контролем показателях GM-CSF и M-CSF лейкоцитоз у крыс 5-й группы увеличивался в 1,5–2 раза (см. табл. 3). Это связано с обнаруженным среди хемокинов в печени статистически значимым возрастанием содержания M-CSF при потреблении крысами ВКХДР и уровня MIP-1a при всех опытных рационах по сравнению с контролем [19].

Роль адипоцитов костного мозга в регуляции гемопоэза преимущественно ингибиторная [2]. Адипоциты и клетки стромы могут напрямую влиять на дифференцировку гемопоэтических предшественников за счет паракринных эффектов адипокинов. Наряду с ведущей ролью Lep и Ghf в накоплении жировых отложений и регуляции обмена веществ установлена их иммунорегуляторная и гемопоэтическая активность [2, 3].

В нашем исследовании содержание животных на ВКХДР статистически значимо повышало уровень Lep в плазме крови (см. рис. 2А) и жировой ткани (см. рис. 2Б). Lep, связываясь с экспрессируемыми на клеточных мембранах специфическими рецепторами (LepRs – OB-Rb: long form), обеспечивает запуск Lep/Lep-

рецептор сигнального пути [5]. В результате активируются по меньшей мере 3 ключевых митогенных сигнальных каскада: JAK/STAT, MAPK и PI3K. Эти механизмы объясняют плейотропную активность Lер и, в частности, влияние на гемопоэз и иммунорегуляцию [1, 5]. Но несмотря на многочисленные сообщения о плейотропизме Lер и его участии в регуляции иммунитета, лимфопролиферации и миелопоэза [1–4] в нашем исследовании значительное повышение концентрации Lер в плазме и увеличение экспрессии PНК этого адипокина в жировой ткани и в костном мозге [1] не коррелировали при формировании НАЖБП с изменениями количества лейкоцитов. Была выявлена отрицательная связь содержания Lер в жировой ткани с абсолютным количеством эритроцитов в периферической крови (см. рис. 4А) и положительная – с содержанием M-CSF в лизатах жировой ткани. Очевидно, что Lер, обладая плейотропной активностью, за счет активации Lер/Lер-рецептор сигналов может оказывать разнонаправленное влияние на процессы пролиферации и гемоглобинизации (см. табл. 1, 3).

Установлено, что Ghf, помимо регуляции аппетита и участия в обмене энергии, обладает антиапоптотическим влиянием, в том числе на гемопоэтическую ткань [22]. В нашем исследовании концентрация Ghf в плазме крови была статистически значимо снижена по сравнению с контролем у животных всех опытных групп (см. рис. 2А). Причем уровень Ghf продолжал снижаться при добавлении антиоксидантов. Минимальная концентрация была обнаружена при сочетании CAR и ALA с ВКХДР (см. рис. 2А). Динамика содержания Ghf в плазме крови и жировой ткани оказалась разнонаправленной (см. рис. 2). Содержание Ghf в жировой ткани на фоне ВКХДР и антиоксидантов возрастало (см. рис. 2Б). Статистически значимое увеличение содержания Ghf в жировой ткани по сравнению с контролем и 2-й опытной группой обнаружено при добавлении к ВКХДР ALA. Таким образом, добавление к рациону CAR и ALA вызывало снижение уровня Hb и стимулировало мобилизацию лейкоцитов из костного мозга или могло снижать миграцию клеток в ткани. Это способствовало выраженному лейкоцитозу у крыс 5-й группы (см. табл. 3, $p < 0,05$). Механизм действия Ghf на гемопоэз связывают с его антиапоптотическим действием, заключающемся в снижении уровня активации каспазы-3 в костном мозге на фоне введения рекомбинантного Ghf после миелотоксических воздействий [32]. Предполагаемое влияние Ghf на гемопоэз при добавлении антиоксидантов в какой-то степени подтверждается его корреляционными связями с показателями крови и уровнями CSF. Причем обнаруженная в нашем исследовании значимая корреляция ($r=0,49$; $p < 0,001$) между концентрацией Ghf в плазме и M-CSF выявлена также при назначении рекомбинантного Ghf для стимуляции гемопоэза у животных с индуцированной миелодепрессией [32]. При этом взаимосвязь между лейкоцитозом и содержанием Ghf в жировой ткани была прямой, а с концентрацией Ghf в плазме – обратной. Учитывая отрицательное влияние антиокси-

дантов на уровень Hb с максимальным снижением при сочетании CAR и ALA с ВКХДР, взаимосвязь уровня Hb с содержанием Ghf в плазме крови оказалась противоположной по сравнению с количеством лейкоцитов.

Эксперименты на различных линиях мышей показали, что назначение *in vivo* и *in vitro* различных доз ALA вызывает уменьшение накопления активных форм кислорода (ROS), оказывая влияние на экспрессию чувствительных генов ROS-сигнального пути. Активация генов-антагонистов ROS-сигнального пути ингибирует апоптоз и аутофагию при окислительном стрессе различного генеза. В частности, добавление 30–100 мкМ ALA в культуры костного мозга мышей влияло на количество и рост миелоидных и лимфоидных колоний. Положительное действие ALA продемонстрировано на линии нокаутных по GRK6^{-/-} мышей (GRK6 – киназа рецепторов, связанных с G-белками G: экспрессируется в клетках лимфоидных и гемопоэтических органов), характеризующихся снижением костномозгового кроветворения, лимфопенией, хроническими воспалительными процессами и нарушениями хемотаксиса. Назначение этим животным 50 мкг на 1 кг массы тела ALA стимулировало гемопоэз, нормализовало соотношение миелоидных и лимфоидных предшественников, хемотаксис и снижало воспалительные проявления [33, 34].

Сравнивая результаты исследований в группах с разделным добавлением антиоксидантов к ВКХДР, можно предполагать более значимое позитивное влияние на лейкопоэз ALA по сравнению с CAR и в то же время однонаправленную стимуляцию лейкопоэза и снижение уровня Hb при сочетании CAR с ALA (см. табл. 1, 3).

Протективное влияние CAR при развитии метаболических нарушений показано на моделях сахарного диабета у животных [11, 14]. CAR снижает уровень циркулирующего белка-1, связывающего инсулиноподобный ростовой фактор (IGFBP1), и экспрессию этого белка в печени за счет прямой супрессии индуцируемого гипоксией фактора-1 α (HIF-1 α) – центрального активатора продукции IGFBP1 на фоне развивающейся при инсулинорезистентности тканевой гипоксии. Уровень IGFBP1 увеличивается системно при воспалительных процессах, окислительном стрессе и ожирении. CAR способствует увеличению концентрации циркулирующего инсулина и снижению общего уровня глюкозы. Инсулин, уровень которого возрастал при добавлении CAR, может прямо супрессировать транскрипционные промоутеры IGFBP1 – протеинкиназу B (Akt) и FoxO-1 (Forkhead box O-1), также вовлеченные в регуляцию метаболического и митогенного инсулинзависимых каскадов [14, 28].

Инактивация как HIF-1 α , так и HIF-2 α оказывает влияние на фенотип, пролиферацию и дифференцировку многих клеток. Это вызывает повышение экспрессии генов, связанных с регуляторным влиянием интерферонов и запуском митогенных сигналов. Генерируемые в ответ сигналы способствуют гиперплазии и дифференцировке гемопоэтических предшественников за счет включения транскрипционного фактора-преобразователя сигналов и активатора транскрипции 1

(STAT1). STAT1 участвует в положительной регуляции генов по сигналам интерферона либо типа I, типа II или типа III-каскадов [35].

Эритроцитарные предшественники также чувствительны к инсулинзависимому ростовому фактору I (IGF-I), обладая специфическими к нему рецепторами. Следовательно, те или иные воздействия на экспрессию генов в инсулинзависимых сигнальных каскадах могут влиять на эритропоэз. Однако добавление в рационы CAR и ALA не уменьшило количество эритроцитов, а снизило уровень Hb и отрицательно повлияло на процессы гемоглобинизации эритроцитов (см. табл. 1). Циркулирующий IGF-I, взаимодействуя с IGFBP и связываясь с рецепторами, может стимулировать пролиферацию и созревание эритроцитарного ряда. Повышение уровня IGFBP усиливает чувствительность эритрокариоцитов к IGF-I [36]. CAR, как было указано выше, снижает уровень циркулирующего IGFBP1 и экспрессию этого белка в печени [14]. Следовательно, снижение под влиянием CAR уровней и активности генов *IGF-I*, *IGFBP-I* может вызывать изменение процессов гемоглобинизации эритроцитов. Было показано, что воздействие на гены этого каскада позволяет регулировать пролиферативную и метаболическую активность клеток красного кровяного ростка [36, 37].

Заключение

Таким образом, на модели НАЖБП у крыс с индуцированными под влиянием ВКХДР жировой дистрофией и апоптозом гепатоцитов [19] развиваются характерные для хронического воспаления изменения гематологических показателей. Прогрессирующее ожирение и хроническое воспаление тесно связаны с механизмами

цитокиновой и хемокиновой регуляции метаболизма и гемопоэза и играют основную патогенетическую роль в развитии гематологических нарушений. В работе установлено снижение уровня гемоглобина и эритроцитарных показателей у крыс, находившихся на ВКХДР. Обогащение рациона CAR и ALA не оказало значимого влияния на эти показатели. Обогащение рациона CAR оказало протективный эффект на объем эритроцита, снижение которого регистрировалось в остальных опытных группах. Применение у крыс ВКХДР стимулировало рост абсолютного числа лейкоцитов в периферической крови за счет гранулоцитов и мононуклеаров. Обогащение ВКХДР CAR и ALA привело к дальнейшему росту лейкоцитоза, максимальный уровень которого отмечался в группе крыс при комплексном обогащении ВКХДР CAR и ALA.

Использование как ВКХДР, так и комбинированных рационов с CAR или ALA оказало отрицательное влияние на уровни ростовых факторов GM-CSF и M-CSF в плазме крови и жировой ткани. Потребление ВКХДР у крыс вызвало увеличение уровня Lер в плазме крови, содержание которого нормализовалось обогащением рациона CAR и ALA. Значимое снижение уровня Grh в плазме крови обнаружено у крыс всех опытных групп. В лизатах жировой ткани содержание Lер при добавлении ALA снижалось, а концентрация Grh статистически значимо возрастала по сравнению с контролем.

На основании обнаруженной взаимной связи показателей клеточного состава периферической крови и содержания Hb с изменениями концентраций ростовых факторов, Lер и Grh в плазме крови и жировой ткани можно предполагать участие CSF, Lер и Grh в патогенетических механизмах развития гематологических нарушений при индуцированной высококалорийным рационом жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar.

Сведения об авторах

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

E-mail: riger@ion.ru

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

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

E-mail: trushina@ion.ru

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

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

E-mail: mustafina@ion.ru

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

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

E-mail: andrey8407@mail.ru

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

Аксенов Илья Владимирович (Ilya V. Aksekov) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: aksekov@ion.ru

<http://orcid.org/0000-0003-4567-9347>

Гусева Галина Владимировна (*Galina V. Guseva*) – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mailbox@ion.ru

<http://orcid.org/0000-0002-4643-9698>

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

E-mail: tutelyan@ion.ru

<http://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Литература

- Trottier M.D., Naaz A., Li Y., Fraker P.J. Enhancement of hematopoiesis and lymphopoiesis in diet-induced obese mice // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2012. Vol. 109, N 20. P. 7622–7629. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1205129109>
- Hawkes C.P., Mostoufi-Moab S. Fat-bone interaction within the bone marrow milieu: Impact on hematopoiesis and systemic energy metabolism // *Bone*. 2019. Vol. 119. P. 57–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.03.012>
- Himburg H.A., Termini C.M., Schluskel L., Kan J., Li M., Zhao L. et al. Distinct bone marrow sources of pleiotrophin control hematopoietic stem cell maintenance and regeneration // *Cell Stem Cell*. 2018. Vol. 23, N 3. P. 370–381.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.07.003>
- Lee B.C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance // *Biochim. Biophys. Acta*. 2014. Vol. 1842, N 3. P. 446–462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.017>
- Wang B., Chandrasekera P.C., Pippin J.J. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes // *Curr. Diabetes Rev*. 2014. Vol. 10, N 2. P. 131–145. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399810666140508121012>
- Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity // *Nat. Rev. Immunol*. 2008. Vol. 8. P. 533–544. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2356>
- Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system // *Cytokine Growth Factor Rev*. 2017. Vol. 35. P. 71–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>
- Monserrat-Mesquida M., Quetglas-Llabrés M., Capó X., Bouzas C., Mateos D., Pons A. et al. metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state // *Antioxidants (Basel)*. 2020. Vol. 9, N 3. P. 236. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>
- Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., Gothai S., Fakurazi S., Norhaizan M.E. et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation // *Oxid. Med. Cell. Longev*. 2016. Vol. 2016. Article ID 5276130. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>
- Guiotto A., Calderan A., Ruzza P., Borin G. Carnosine and carnosine-related antioxidants: a review // *Curr. Med. Chem*. 2005. Vol. 12. P. 2293–2315. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929867054864796>
- Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine // *Physiol. Rev*. 2013. Vol. 93. P. 1803–1845. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2012>
- Teichert J., Hermann R., Ruus P., Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers // *J. Clin. Pharmacol*. 2003. Vol. 43, N 11. P. 1257–1267. DOI: <https://doi.org/10.1177/0091270003258654>
- Wang K.C., Tsai C.P., Lee C.L., Chen S.Y., Lin G.J., Yen M.H. et al. α -Lipoic acid enhances endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor- γ to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in mice // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2013. Vol. 125, N 7. P. 329–340. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20120560>
- Forsberg E.A., Botusan I.R., Wang J., Peters V., Ansurudeen I., Brismar K. et al. Carnosine decreases IGFBP1 production in db/db mice through suppression of HIF-1 // *J. Endocrinol*. 2015. Vol. 225, N 3. P. 159–167. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0571>
- Lumeng C.N., Deyoung S.M., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity // *Diabetes*. 2007. Vol. 56, N 1. P. 16–23. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-1076>
- Ye J., Gimble J.M. Regulation of stem cell differentiation in adipose tissue by chronic inflammation // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2011. Vol. 38, N 12. P. 872–878. DOI: [10.1111/j.1440-1681.2011.05596.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05596.x)
- Pratley R.E., Wilson C., Bogardus C. Relation of the white blood cell count to obesity and insulin resistance: effect of race and gender // *Obes. Res*. 1995. Vol. 3, N 6. P. 563–571. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00191.x>
- Trottier M.D., Naaz A., Kacynski K., Yenumula P.R., Fraker P.J. Functional capacity of neutrophils from class III obese patients // *Obesity (Silver Spring)*. 2012. Vol. 20, N 5. P. 1057–1065. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.354>
- Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Гусева Г.В. и др. Влияние карнозина и α -липовой кислоты на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Вистар // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89, № 5. С. 8–18. DOI: <https://www.doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10061>
- Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H. et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance // *Eur. Cytokine Netw*. 2006. Vol. 17, N 1. P. 4–12.
- Wong S.K., Chin K-Y., Suhaimi F.H., Fairus A., Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review // *Nutr. Metab. (Lond.)*. 2016. Vol. 13. P. 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>
- Taherkhani S., Moradi F., Hosseini M., Alipour M., Feizi H. Homeobox B4 gene expression is upregulated by ghrelin through PI3-kinase signaling pathway in rat's bone marrow stromal cells // *Endocr. Regul*. 2019. Vol. 53, N 2. P. 65–70. DOI: <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0008>
- Abdanipour A., Dadkhah M., Alipour M., Feizi H. Effect of ghrelin on Caspase 3 and Bcl2 gene expression in H2O2 treated rat's bone marrow stromal cells // *Adv. Pharm. Bull*. 2018. Vol. 8, N 3. P. 429–435. DOI: <https://doi.org/10.15171/app.2018.050>
- Shi J., Fan J., Su Q., Yang Z. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2019. Vol. 10. P. 703. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
- Hajishengallis G., Chavakis T. Endogenous modulators of inflammatory cell recruitment // *Trends Immunol*. 2013. Vol. 34, N 1. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.08.003>
- Ip B.C., Hogan A.E., Nikolajczyk B.S. Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice // *Trends Endocrinol. Metab*. 2015. Vol. 26, N 2. P. 91–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.12.001>

27. Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Denis G.V. The outliers become a stampede as immunometabolism reaches a tipping point // *Immunol. Rev.* 2012. Vol. 249. P. 253–275. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01142.x>
28. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance // *Physiol. Rev.* 2018. Vol. 98, N 4. P. 2133–2223. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
29. O’Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists // *Nat. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 16, N 9. P. 553–565. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
30. Bedinger D.H., Adams S.H. Metabolic, anabolic, and mitogenic insulin responses: a tissue-specific perspective for insulin receptor activators // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 415. P. 143–156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.08.013>
31. König J., Ott C., Hugo M, Jung T., Bulteau A.L., Grune T. et al. Mitochondrial contribution to lipofuscin formation // *Redox Biol.* 2017. Vol. 11. P. 673–681. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.017>
32. Kiang J.G., Anderson M.N., Smith J.T. Ghrelin therapy mitigates bone marrow injury and splenocytopenia by sustaining circulating G-CSF and KC increases after irradiation combined with wound // *Cell Biosci.* 2018. Vol. 5. P. 8–27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0225-3>
33. Le Q., Yao W., Chen Y., Yan B., Liu C., Yuan M. et al. GRK6 regulates ROS response and maintains hematopoietic stem cell self-renewal // *Cell Death Dis.* 2016. Vol. 7, N 11. P. e2478. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.377>
34. Dong Y., Bai J., Zhang Y., Zhou Y., Pan X., Li X. et al. Alpha lipoic acid promotes development of hematopoietic progenitors derived from human embryonic stem cells by antagonizing ROS signals // *J. Leukoc. Biol.* 2020. Vol. 108, N 6. P. 1711–1725. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.1A0520-179R>
35. Guarnerio J., Coltella N., Ala U. et al. Bone marrow endosteal mesenchymal progenitors depend on HIF factors for maintenance and regulation of hematopoiesis // *Stem Cell Rep.* 2014. Vol. 2, N 6. P. 794–809. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.04.002>
36. Mirza A.M., Ezzat S., Axelrad A.A. Insulin-like growth factor binding protein-1 is elevated in patients with polycythemia vera and stimulates erythroid burst formation *in vitro* // *Blood.* 1997. Vol. 89, N 6. P. 1862–1869.
37. Aïssa Benhaddad A., Monnier J. F., Fédou C., Micallef J.P., Brun J.F. Insulin-like growth factor-binding protein 1 and blood rheology in athletes // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2002. Vol. 26, N 3. P. 209–217.

References

1. Trottier M.D., Naaz A., Li Y., Fraker P.J. Enhancement of hematopoiesis and lymphopoiesis in diet-induced obese mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012; 109 (20): 7622–9. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1205129109>
2. Hawkes C.P., Mostoufi-Moab S. Fat-bone interaction within the bone marrow milieu: Impact on hematopoiesis and systemic energy metabolism. *Bone.* 2019; 119: 57–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.03.012>
3. Himburg H.A., Termini C.M., Schlüssel L., Kan J., Li M., Zhao L., et al. Distinct bone marrow sources of pleiotrophin control hematopoietic stem cell maintenance and regeneration. *Cell Stem Cell.* 2018; 23 (3): 370–81.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2018.07.003>
4. Lee B.C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842 (3): 446–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.017>
5. Wang B., Chandrasekera P.C., Pippin J.J. Leptin- and leptin receptor-deficient rodent models: relevance for human type 2 diabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2014; 10 (2): 131–45. DOI: <https://doi.org/10.2174/1573399810666140508121012>
6. Hamilton J.A. Colony-stimulating factors in inflammation and autoimmunity. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 533–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2356>
7. Pérez-Pérez A., Vilariño-García T., Fernández-Riejos P., Martín-González J., Segura-Egea J.J., Sánchez-Margalet V. Role of leptin as a link between metabolism and the immune system. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2017; 35: 71–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2017.03.001>
8. Monserrat-Mesquida M., Quetglas-Llabrés M., Capó X., Bouzas C., Mateos D., Pons A., et al. metabolic syndrome is associated with oxidative stress and proinflammatory state. *Antioxidants (Basel).* 2020; 9 (3): 236. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9030236>
9. Arulselvan P., Fard M.T., Tan W.S., Gothai S., Fakurazi S., Norhaizan M.E., et al. Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 5276130. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>
10. Guiotto A., Calderan A., Ruzza P., Borin G. Carnosine and carnosinerelated antioxidants: a review. *Curr Med Chem.* 2005; 12: 2293–315. DOI: <https://doi.org/10.2174/0929876054864796>
11. Boldyrev A.A., Aldini G., Derave W. Physiology and pathophysiology of carnosine. *Physiol Rev.* 2013; 93: 1803–45. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00039.2012>
12. Teichert J., Hermann R., Ruus P., Preiss R. Plasma kinetics, metabolism, and urinary excretion of alpha-lipoic acid following oral administration in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2003; 43 (11): 1257–67. DOI: <https://doi.org/10.1177/0091270003258654>
13. Wang K.C., Tsai C.P., Lee C.L., Chen S.Y., Lin G.J., Yen M.H., et al. α -Lipoic acid enhances endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor- γ to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Clin Sci (Lond).* 2013; 125 (7): 329–40. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20120560>
14. Forsberg E.A., Botusan I.R., Wang J., Peters V., Ansurudeen I., Brismar K., et al. Carnosine decreases IGFBP1 production in db/db mice through suppression of HIF-1. *J Endocrinol.* 2015; 225 (3): 159–67. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0571>
15. Lumeng C.N., Deyoung S.M., Bodzin J.L., Saltiel A.R. Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes.* 2007; 56 (1): 16–23. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-1076>
16. Ye J., Gimble J.M. Regulation of stem cell differentiation in adipose tissue by chronic inflammation. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011; 38 (12): 872–8. DOI: [10.1111/j.1440-1681.2011.05596.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1681.2011.05596.x)
17. Pratley R.E., Wilson C., Bogardus C. Relation of the white blood cell count to obesity and insulin resistance: effect of race and gender. *Obes Res.* 1995; 3 (6): 563–71. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1995.tb00191.x>
18. Trottier M.D., Naaz A., Kacynski K., Yenumula P.R., Fraker P.J. Functional capacity of neutrophils from class III obese patients. *Obesity (Silver Spring).* 2012; 20 (5): 1057–65. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2011.354>
19. Trushina E.N., Riger N.A., Mustafina O.K., et al. Influence of carnosine and α -lipoic acid on apoptosis of hepatocytes and cytokine profile in induced fatty degeneration of the liver in Wistar rats. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020; 89 (5): 8–18. DOI: <https://www.doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10061> (in Russian)
20. Bastard J.P., Maachi M., Lagathu C., Kim M.J., Caron M., Vidal H., et al. Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw.* 2006; 17 (1): 4–12.
21. Wong S.K., Chin K-Y., Suhaimi F.H., Fairus A., Ima-Nirwana S. Animal models of metabolic syndrome: a review. *Nutr Metab (Lond).* 2016; 13: 65. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12986-016-0123-9>

22. Taherkhani S., Moradi F., Hosseini M., Alipour M., Feizi H. Homeobox B4 gene expression is upregulated by ghrelin through PI3-kinase signaling pathway in rat's bone marrow stromal cells. *Endocr Regul.* 2019; 53 (2): 65–70. DOI: <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0008>
23. Abdanipour A., Dadkhah M., Alipour M., Feizi H. Effect of ghrelin on Caspase 3 and Bcl2 gene expression in H2O2 treated rat's bone marrow stromal cells. *Adv Pharm Bull.* 2018; 8 (3): 429–35. DOI: <https://doi.org/10.15171/apb.2018.050>
24. Shi J., Fan J., Su Q., Yang Z. Cytokines and abnormal glucose and lipid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 703. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00703>
25. Hajishengallis G., Chavakis T. Endogenous modulators of inflammatory cell recruitment. *Trends Immunol.* 2013; 34 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.it.2012.08.003>
26. Ip B.C., Hogan A.E., Nikolajczyk B.S. Lymphocyte roles in metabolic dysfunction: of men and mice. *Trends Endocrinol Metab.* 2015; 26 (2): 91–100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.12.001>
27. Nikolajczyk B.S., Jagannathan-Bogdan M., Denis G.V. The outliers become a stampede as immunometabolism reaches a tipping point. *Immunol Rev.* 2012; 249: 253–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01142.x>
28. Petersen M.C., Shulman G.I. Mechanisms of insulin action and insulin resistance. *Physiol Rev.* 2018; 98 (4): 2133–223. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
29. O'Neill L.A., Kishton R.J., Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol.* 2016; 16 (9): 553–65. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
30. Bedinger D.H., Adams S.H. Metabolic, anabolic, and mitogenic insulin responses: a tissue-specific perspective for insulin receptor activators. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 415: 143–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2015.08.013>
31. König J., Ott C., Hugo M., Jung T., Bulteau A.L., Grune T., et al. Mitochondrial contribution to lipofuscin formation. *Redox Biol.* 2017; 11: 673–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2017.01.017>
32. Kiang J.G., Anderson M.N., Smith J.T. Ghrelin therapy mitigates bone marrow injury and splenocytopenia by sustaining circulating G-CSF and KC increases after irradiation combined with wound. *Cell Biosci.* 2018; 5: 8–27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13578-018-0225-3>
33. Le Q., Yao W., Chen Y., Yan B., Liu C., Yuan M., et al. GRK6 regulates ROS response and maintains hematopoietic stem cell self-renewal. *Cell Death Dis.* 2016; 7 (11): e2478. DOI: <https://doi.org/10.1038/cddis.2016.377>
34. Dong Y., Bai J., Zhang Y., Zhou Y., Pan X., Li X., et al. Alpha lipoic acid promotes development of hematopoietic progenitors derived from human embryonic stem cells by antagonizing ROS signals. *J Leukoc Biol.* 2020; 108 (6): 1711–25. DOI: <https://doi.org/10.1002/JLB.1A0520-179R>
35. Guarnerio J., Coltella N., Ala U., et al. Bone marrow endosteal mesenchymal progenitors depend on HIF factors for maintenance and regulation of hematopoiesis. *Stem Cell Rep.* 2014; 2 (6): 794–809. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2014.04.002>
36. Mirza A.M., Ezzat S., Axelrad A.A. Insulin-like growth factor binding protein-1 is elevated in patients with polycythemia vera and stimulates erythroid burst formation *in vitro*. *Blood.* 1997; 89 (6): 1862–9.
37. Aïssa Benhaddad A., Monnier J. F., Fédou C., Micallef J.P., Brun J.F. Insulin-like growth factor-binding protein 1 and blood rheology in athletes. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2002; 26 (3): 209–17.

Для корреспонденции

Бавыкина Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
 Адрес: 394035, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
 Телефон: (473) 259-89-90
 E-mail: i-bavikina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В.

Глиадоморфин, казоморфин и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра

Gliadomorphin, casomorphin, and intestinal fatty acid binding protein in children with autism spectrum disorders

Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, Российская Федерация

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russian Federation

Диетотерапия при расстройствах аутистического спектра (РАС) остается одним из наиболее популярных альтернативных методов лечения, несмотря на существующие противоречивые мнения в отношении эффективности диетологического подхода. Согласно теории экзорфиновой интоксикации пептиды глютена и казеина проникают в кровяное русло через слизистую оболочку тонкой кишки, преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают влияние на нейроны коры головного мозга. На данной теории основывается известная гипотеза взаимосвязи аутизма и непереносимости глютена.

Цель работы – изучить наличие корреляции между концентрацией в крови интестинального белка, связывающего жирные кислоты (I-FABP), глиадоморфина и казоморфина как маркеров опиоидной интоксикации в зависимости от использования диетотерапии у детей с РАС.

Материал и методы. В исследование были включены 85 пациентов в возрасте от 3 до 15 лет с установленным диагнозом РАС. В 1-ю группу вошли 36 детей,

Финансирование. Соавтор статьи (И.А. Бавыкина) является стипендиатом Президента РФ на 2019–2021 гг. для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Глиадоморфин, казоморфин и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 20–27. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-20-27>

Статья поступила в редакцию 30.12.2020. **Принята в печать** 11.03.2021.

Funding. The co-author of the article (I.A. Bavykina) is a scholar of the President of the Russian Federation for 2019–2021 for young scientists and graduate students carrying out promising research and development in priority areas of modernization of the Russian economy.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

For citation: Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V. Gliadomorphin, casomorphin, and intestinal fatty acid binding protein in children with autism spectrum disorders. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 20–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-20-27> (in Russian)

Received 30.12.2020. **Accepted** 11.03.2021.

соблюдавших безглютеновую диету (БГД) не менее 6 мес, 3 из них также использовали безказеиновую диету. Во 2-ю группу были включены 49 пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании. У всех пациентов определена концентрация в крови I-FABP, глиадоморфина и казоморфина методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У детей с РАС, соблюдавших БГД, концентрация глиадоморфина ($0,98 \pm 1,27$ против $1,68 \pm 0,97$ нг/мл), казоморфина ($1,62 \pm 0,76$ против $2,37 \pm 0,53$ пг/мл) и I-FABP ($156,2 \pm 102,2$ против $528,3 \pm 256,0$ пг/мл) была статистически значимо ($p \leq 0,01$) ниже, чем у пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании. У пациентов с РАС, находившихся на диетотерапии, при возрастании уровня I-FABP статистически значимо увеличивалась концентрация глиадоморфина ($r=0,64$, $p=0,0001$) и казоморфина ($r=0,53$, $p=0,001$). У детей с РАС, не приверженных к соблюдению БГД, также отмечалось повышение концентрации глиадоморфина в крови ($r=0,30$, $p=0,036$) при повышении уровня I-FABP, относительно казоморфина такой тенденции не отмечено ($r=-0,0050$, $p=0,973$).

Заключение. При включении диетотерапии в терапевтический курс при аутизме необходимо учитывать индивидуальную непереносимость глютена и казеина, проводить дополнительные обследования с целью конкретизации характера непереносимости и необходимости назначения диеты.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, безглютеновая диета, безказеиновая диета, глиадоморфин, казоморфин, кишечинальный белок, связывающий жирные кислоты

Diet therapy for autism spectrum disorders (ASD) remains one of the most popular alternative therapies. despite conflicting opinions regarding the effectiveness of the dietary approach. According to the theory of exorphin intoxication, gluten and casein peptides enter the bloodstream through the mucous membrane of the small intestine, penetrate the blood-brain barrier and affect the neurons of the cerebral cortex. The well-known hypothesis of the relationship between autism and gluten intolerance is based on this theory.

The aim of this work was to study the correlation between the blood concentration of intestinal fatty acid – binding protein (I-FABP) and gliadomorphin and casomorphin as markers of opioid intoxication, depending on the use of diet therapy in children with ASD.

Material and methods. The study included 85 patients aged 3 to 15 years with an established diagnosis of ASD. The first group consisted of 36 children who followed a gluten-free diet (GFD) for at least 6 months, 3 of them also followed a casein-free diet (CFD), the second group included 49 patients with ASD who had no dietary restrictions. The concentration of I-FABP, gliadomorphin, and casomorphin in the blood serum was determined by enzyme immunoassay in all patients.

Results. In children with ASD who followed GDD, the average values of the studied parameters were significantly lower than in patients with ASD who have no dietary restrictions: gliadomorphine – 0.98 ± 1.27 vs 1.68 ± 0.97 ng/ml, casomorphine – 1.62 ± 0.76 vs 2.37 ± 0.53 pg/ml, I-FABP – 156.2 ± 102.16 vs 528.26 ± 255.95 pg/ml ($p \leq 0.01$). In patients with ASD using diet therapy, there was a significant increase in gliadomorphin ($r=0.64$, $p=0.0001$) and casomorphin ($r=0.53$, $p=0.001$) with an increase in I-FABP. In children with ASD, not adhering GFD, there was also an increase in blood gliadomorphin ($r=0.30$, $p=0.036$) with an increase in I-FABP level; this trend was not observed relative to casomorphin ($r=-0.0050$, $p=0.973$). Perhaps, with the expansion of the sample, this pattern will also be observed in children who are on a regular diet.

Conclusion. When including diet therapy in the therapeutic treatment of autism, it is necessary to take into account the individual intolerance to gluten and casein, conduct additional examinations in order to specify the nature of the intolerance and the need to prescribe a diet.

Keywords: autism spectrum disorders, gluten-free diet, casein-free diet, gliadomorphin, casomorphin, intestinal fatty acid binding protein

Расстройства аутистического спектра (РАС) широко распространены во всех странах мира, к изучению способов их диагностики, лечения и реабилитации приковано внимание многих исследователей по всему миру, тем не менее этиология и патогенез данного заболевания остаются неясными [1, 2].

Во многом из-за неопределенной позиции в отношении патозитиологических факторов в терапию РАС часто

включают безглютеновую диету (БГД), но механизмы, на которых основывается реакция организма, находятся в процессе изучения [3, 4]. Согласно теории экзорфиновой интоксикации пептиды глютена и казеина проникают в кровяное русло через слизистую оболочку тонкой кишки, преодолевают гематоэнцефалический барьер и оказывают влияние на нейроны коры головного мозга. На данной теории основывается известная гипотеза

взаимосвязи аутизма и непереносимости глютена. Имеются данные, что биохимический состав мочи пациентов с РАС значительно отличается от нормы. Общее содержание пептидов в моче у детей с РАС практически в 2 раза превышает концентрацию аналогичных веществ у здоровых сверстников, что, по мнению ряда ученых, является доказательством повышенной проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки для пищевых экзорфинов, которые, в свою очередь, патологически воздействуют на нервную систему [5–7].

Предполагается, что изменение переваривания глютена влияет на продукцию неполных пептидов нейромодулятора (глиадорфин-7), что, в свою очередь, приводит к их попаданию в головной мозг, инициируя интерференцию передачи сигнала, оказывает воздействие на социальное взаимодействие, коммуникативные способности и когнитивное функционирование [8, 9].

В экспериментальных работах (1999, 2003 г.) при введении лабораторным животным глиадоморфинов и казоморфинов внутривенно в дозе 5, 10 и 30 мг/кг массы тела в течение 1 ч отмечались поведенческие изменения и нарушения в структурах головного мозга крыс, схожие с таковыми у людей, страдающих шизофренией и РАС [10, 11].

Наиболее изучены эффекты казоморфина-7 на нервную систему. О.Ю. Соколов и соавт. при клиническом обследовании 20 детей в возрасте от 4 до 8 лет (5 пациентов с РАС, 5 с синдромом Аспергера и 10 здоровых сверстников) выяснили, что уровень казоморфина-7 в моче детей с психоневрологической патологией составил 91 ± 10 пг/мл, что статистически значимо превышало соответствующую концентрацию у здоровых сверстников (58 ± 7 пг/мл). Также отмечено, что у детей с РАС диагностируется более высокое содержание казоморфина-7, чем у обследуемых с синдромом Аспергера (104 ± 10 против 75 ± 18 пг/мл, $p < 0,05$). Концентрация казоморфина-7 не зависела от уровня микроальбуминурии, на основе чего высказано предположение о том, что высокая концентрация казоморфина в моче с изменением функции фильтрации почек не связана. Исследователи считают, что сквозь слизистую оболочку кишки проникают крупные пептидные молекулы, что объясняет обнаружение у здоровых детей казоморфина-7 в моче. Авторы утверждают, что определение концентрации казоморфина-7 у детей с РАС будет способствовать диагностике и рациональному отбору детей, которым необходимо придерживаться диеты [12]. Схожие результаты относительно повышенного содержания казоморфинов у детей с РАС по сравнению со здоровыми сверстниками, но уже в сыворотке крови были получены в 2019 г. [13].

В 2003 г. L.C. Hunter и соавт. предположили, что опиоидная гипотеза развития РАС базируется на повышении проницаемости тонкой кишки и нарушении пищеварения [14]. Ранее P.D. Eufemia и соавт. [15] диагностировали повышенную проницаемость слизистой оболочки тонкой кишки у 9 из 21 ребенка с РАС по сравнению с 40 детьми контрольной группы, у которых наруше-

ния не определялись. В последнее 10-летие стремительно нарастает интерес к изучению диагностических возможностей определения содержания в сыворотке крови нового клинико-лабораторного показателя – интестинального белка, связывающего жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein – I-FABP) [16, 17]. Экспериментальные и клинические работы демонстрируют, что данный показатель применим в качестве неинвазивного метода диагностики повреждения слизистой оболочки тонкой кишки и возникающей в результате этого повышенной проницаемости при целиакии, некротизирующем энтероколите и других патологических состояниях. Согласно клиническим исследованиям, допускается использование I-FABP в качестве маркера для неинвазивного контроля эффективности использования БГД [18–20].

Цель исследования – изучить наличие корреляции между концентрацией в крови I-FABP и глиадоморфина и казоморфина как маркеров опиоидной интоксикации в зависимости от использования диетотерапии у детей с РАС.

Материал и методы

В исследование были включены 85 пациентов (72 мальчика и 13 девочек) в возрасте от 3 до 15 лет с установленным диагнозом РАС. Дети были разделены на 2 группы. В 1-ю группу были включены 36 пациентов, соблюдавших БГД не менее 6 мес, 3 из них также соблюдали безказеиновую диету, средний возраст детей данной группы составил $6,8 \pm 3,0$ года. Согласно данным анкетирования, дети строго соблюдали диетотерапию с исключением «явного» и «скрытого» глютена. Во 2-ю группу были включены 49 пациентов с РАС, не имеющие ограничений в питании (средний возраст детей – $6,2 \pm 2,6$ года). Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая из локтевой вены утром натощак. Определение концентрации в крови I-FABP, глиадоморфина и казоморфина проводили методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов «Human I-FABP», «Human Gliadorphin», «Human Casomorphin» (Hycult Biotech, Нидерланды) и анализатора «Multiskan Go» (Thermo Fisher Scientific, Финляндия).

Статистический анализ выполнен с помощью программы Statistica 10.0. Используются методы описательной статистики и корреляционного анализа (коэффициент Пирсона). Для возможности использования корреляционного анализа была осуществлена трансформация Бокса–Кокса к нормальности всех исследуемых показателей. Сравнения между группами проводились с использованием критерия Ньюмена–Кейлса. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Родители давали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом. Все стадии

Концентрация глиадоморфина, казоморфина и I-FABP у детей с расстройствами аутистического спектра

Concentration of gliadomorphin, casomorphin and I-FABP in children with autism spectrum disorders

Показатель <i>Indicator</i>	1-я группа (безглютеновая диета) <i>Group 1 (gluten free diet)</i>			2-я группа (без диетотерапии) <i>Group 2 (without diet therapy)</i>			<i>p</i>
	<i>M±σ</i>	<i>Me</i>	<i>min-max</i>	<i>M±σ</i>	<i>Me</i>	<i>min-max</i>	
Глиадоморфин, нг/мл <i>Gliadomorphin, ng/ml</i>	0,98±1,27	0,61	0,12–6,42	1,68 ±0,97	1,6	0,18–4,03	≤0,01
Казоморфин, пг/мл <i>Casomorphin, pg/ml</i>	1,62±0,76	1,85	0,16–3,83	2,37±0,53	2,34	0,933,29	≤0,01
I-FABP, пг/мл <i>I-FABP, pg/ml</i>	156,2±102,1	107,4	48,2-521,1	528,2±255,9	543,8	70,5–1115	≤0,01

исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций.

Результаты

При проведении исследования установлено, что у детей 1-й группы концентрация глиадоморфина находилась в интервале 0,12–6,42 нг/мл. Наличие морфинов в крови при соблюдении БГД может объясняться случайным единичным употреблением «скрытого» глютена. Концентрация казоморфина и I-FABP у детей с РАС, соблюдающих БГД, приведена в таблице.

При статистическом анализе выявлены средняя корреляция между I-FABP и глиадоморфином ($r=0,64$, $p=0,0001$), а также корреляция между I-FABP и казоморфином ($r=0,53$, $p=0,001$) (рис. 1).

Таким образом, можно утверждать, что при повышении I-FABP, а вероятно, при повышении проницаемости

кишечника, у детей с РАС, соблюдающих БГД, отмечается увеличение концентрации глиадо- и казоморфинов в сыворотке крови.

При проведении исследования установлено, что у детей 2-й группы концентрация глиадоморфина находилась в интервале 0,18–4,03 нг/мл (см. таблицу).

Во 2-й группе вычислено статистически отличное от 0 значение корреляции 0,30 ($p=0,036$) только при сопоставлении уровней I-FABP и глиадоморфина (корреляция слабая по шкале Чеддока) (рис. 2). При анализе взаимосвязи концентраций I-FABP и казоморфина не выявлено ($r=-0,0050$, $p=0,973$).

Для выявления различий между двумя исследуемыми группами по всем 3 изучаемым показателям был использован критерий Ньюмена–Кейлса. Выявлены статистически значимые различия между уровнями глиадоморфина, казоморфина и I-FABP ($p\leq 0,01$). Таким образом, можно сказать, что все определяемые показатели статистически значимо ниже у пациентов с РАС, придерживающихся БГД.

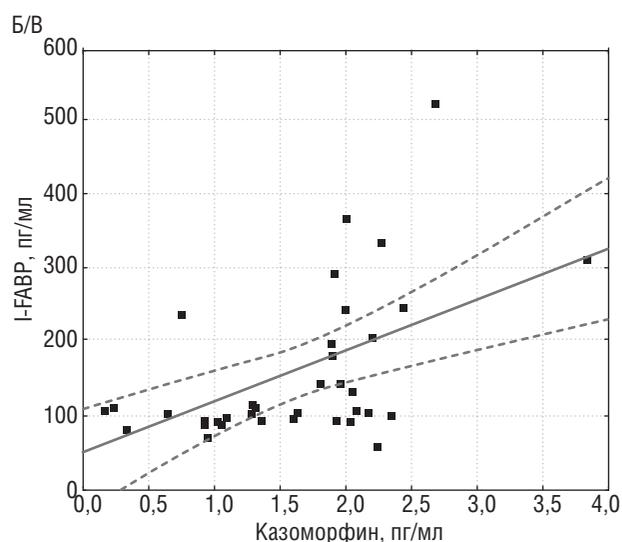
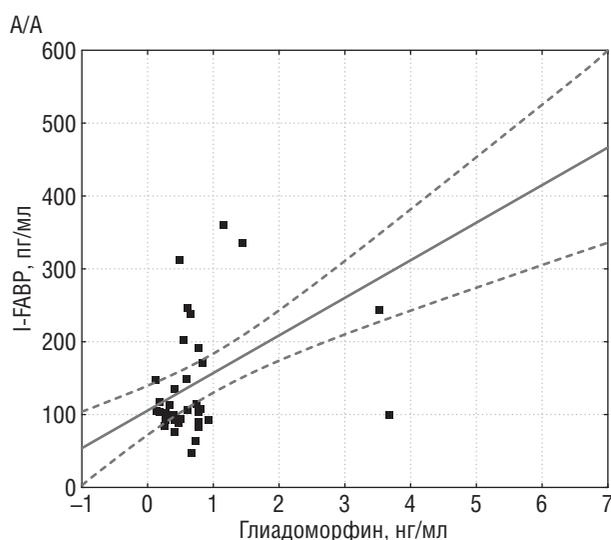


Рис. 1. Взаимозависимость между уровнем I-FABP и концентрацией глиадоморфина (А) и казоморфина (Б) у детей с расстройствами аутистического спектра, придерживающихся безглютеновой диеты

Fig. 1. The relationship between I-FABP and gliadomorphin (A) and casomorphin (B) level in children with autism spectrum disorders following a gluten-free diet

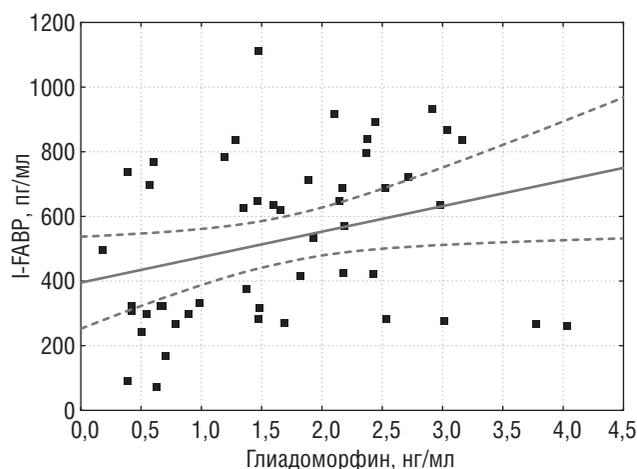


Рис. 2. Взаимозависимость между уровнем I-FABP и концентрацией глиадоморфина у детей с расстройствами аутистического спектра, не имеющих ограничений в питании

Fig. 2. The relationship between I-FABP and gliadomorphin level in children with autism spectrum disorders who have no dietary restrictions

Обсуждение

Проведенное нами пилотное исследование позволило получить данные по концентрации глиадоморфина и казоморфина, а также интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в сыворотке крови детей с аутизмом, а также проанализировать их в зависимости от приверженности к соблюдению диетотерапии. Эти данные следует рассматривать в свете гипотезы о возможном значении пищевых белков – глютена и казеина – при аутистических расстройствах. В настоящее время точные механизмы развития РАС не известны, возможно, их несколько и они отличаются у разных пациентов, но многими исследователями высказывается предположение, что одним из факторов может быть непереносимость глютена или/и казеина. Важным подтверждением этому служат многочисленные данные о положительной динамике течения заболевания на фоне БГД или/и безказеиновой диеты [4, 5, 21, 22].

Результаты нашего исследования по содержанию казоморфина показали не только его наличие у детей с РАС, что подтверждает данные О.Ю. Соколова и соавт. [12], выявившими его в моче у детей с двумя формами аутистических расстройств, но и сочетание его с другим возможным патогенным фактором – глиадоморфином. Кроме этого, важно отметить, что впервые были выявлены различия в содержании опиоидных пептидов в зависимости от соблюдения пациентами диеты – среднее значение и медиана для глиадоморфина были в 1,7–2,6 раза, а для казоморфина – в 1,5–1,2 раза меньше при строгой приверженности пациентов к диете. Выявленный факт, безусловно, требует дальнейшего изучения и уточнения при увеличении числа обследуемых, формировании различных групп пациентов и т.д., но он, по нашему мнению, подтверждает теорию экзорфиновой

интоксикации и свидетельствует о необходимости применения диетотерапии у детей с РАС на основе индивидуального подхода. На возможность и эффективность применения диетотерапии у детей, страдающих аутистическими расстройствами, указывают многие авторы [21, 22].

Состояние кишечника у пациентов с РАС привлекает внимание ученых как возможный фактор развития этой патологии. Со стороны толстой кишки речь идет о нарушении микробиома, который в настоящее время активно изучается и уже получены интересные данные об особенностях состава и роли микробиоты у детей с аутизмом. Состояние тонкой кишки изучается прежде всего с позиции повышенной проницаемости, в частности для глютена и казеина. Изменение кишечной проницаемости по результатам теста с лактулозой/маннитом было выявлено у 36,7% пациентов с РАС и у 21,2% их родственников, в то время как среди здоровых лиц из группы контроля – лишь у 4,8% [23]. При этом пациенты, которые придерживались диетотерапии, имели более низкие показатели проницаемости, чем обследуемые с РАС без ограничений в питании. Х. Wang и соавт. в 2019 г. определили наличие повышения концентрации I-FABP (и, соответственно, повышения проницаемости кишечника) при болезни Альцгеймера, что косвенно обосновывает теорию изменения состояния энтероцитов при заболеваниях нервной системы [24]. Полученные нами данные в отношении статистически значимого повышения I-FABP у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании, могут служить основанием для подтверждения повреждения кишечника при РАС и экзорфиновой интоксикации при потреблении глютена и казеина и, как следствие, повышения проницаемости слизистой оболочки тонкой кишки. В результате нашего пилотного исследования впервые получены данные о статистически значимо более высоком содержании I-FABP у детей с РАС, не имеющих ограничений в питании, по сравнению с теми, кто находится на диете, а также выявлена средняя корреляционная зависимость между уровнем I-FABP и концентрацией глиадо- и казоморфинов. Это, во-первых, подтверждает гипотезу развития экзорфиновой интоксикации при РАС, а во-вторых, указывает на наличие и значение изменений в слизистой оболочке тонкой кишки, характер которых еще требует уточнения в дальнейшей работе. Это может быть повреждение энтероцитов при воздействии разных факторов, воспаление и в итоге повышенная проницаемость.

Таким образом, на сегодняшний день нельзя недооценивать значение опиоидных пептидов (глиадо- и казоморфина) при РАС, изучение механизмов влияния которых представляется актуальным для выявления показаний к использованию диетотерапии у детей при РАС и определения объективных диагностических маркеров непереносимости глютена и казеина у больных. Проведенное нами исследование, несмотря на ряд ограничений, позволило получить предварительные данные, указывающие на роль глиадо- и казоморфина при РАС и значение диетотерапии.

Выводы

1. У детей с РАС, соблюдающих БГД, средняя концентрация опиоидных пептидов была статистически значимо ниже, чем у пациентов с РАС, не имеющих ограничений в питании ($p \leq 0,01$).

2. У пациентов с РАС, использующих диетотерапию, отмечено достоверное нарастание уровня глиадоморфина ($r=0,64$, $p=0,0001$) и казоморфина ($r=0,53$, $p=0,001$) при уве-

личении I-FABP. У детей с РАС, не приверженных к соблюдению БГД, также отмечается повышение глиадоморфина в крови ($r=0,30$, $p=0,036$) при повышении уровня I-FABP, относительно казоморфина такой тенденции не отмечено.

3. При включении диетотерапии в терапевтический курс при аутизме необходимо учитывать индивидуальную непереносимость глютена и казеина, проводить дополнительные обследования с целью конкретизации характера непереносимости и необходимости назначения диеты.

Сведения об авторах

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Воронеж, Российская Федерация):

Бавыкина Ирина Анатольевна (Irina A. Bavukina) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины

E-mail: i-bavikina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

Попов Валерий Иванович (Valery I. Popov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены

E-mail: vipopov@vsmaburdenko.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5386-9082>

Звягин Александр Алексеевич (Alexandr A. Zvyagin) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной и поликлинической педиатрии

E-mail: zvyagaa@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3896-3297>

Бавыкин Дмитрий Вадимович (Dmitry V. Bavukin) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры судебной медицины и правоповедения

E-mail: d.bavukin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8802-3914>

Литература

- Autism spectrum disorders. URL: <https://www.who.int/me-dia-centre/factsheets/autism-spectrum-disorders/ru> (date of access June 6, 2018)
- Виноградова К.Н. Этиология расстройств аутистического спектра // Современная зарубежная психология. 2014. Т. 3, № 4. С. 112–131.
- Бавыкина И.А., Звягин А.А., Насташева Т.Л. Непереносимость глютена и расстройства аутистического спектра: патологический тандем? // Вопросы детской диетологии. 2017. Т. 15, № 2. С. 42–44. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-2-42-44>.
- Звягин А.А., Бавыкина И.А. Использование диетологических подходов в лечении расстройств аутистического спектра у детей // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2019. Т. 98, № 6. С. 171–176. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-171-176>
- Дегтерев Д.А., Дамулин И.В., Парфенов А.И. Неврологические расстройства, ассоциированные с чувствительностью к глютену // Терапевтический архив. 2017. Т. 89, № 2. С. 99–102. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789299-102>
- Иванова Д.В., Сёмина И.И., Зиганшин А.У. Соматические нарушения при аутизме как один из факторов нарушения поведения и социального взаимодействия // Казанский медицинский журнал. 2019. Т. 100, № 4. С. 689–694. DOI: <https://doi.org/10.17816/kmj2019-689>
- Чеснокова Е.А., Сарычева Н.Ю., Дубынин В.А., Каменский А.А. Опиоидные пептиды, получаемые с пищей, и их влияние на нервную систему // Успехи физиологических наук. 2015. Т. 46, № 1. С. 22–46.
- Trivedi M.S., Shah J.S., Mughairy S.A., Hodgson N.W., Simms B. et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences // J. Nutr. Biochem. 2014. Vol. 25, N 10. P. 1011–1018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.004>
- Полетаев А.Б., Полетаева А.А., Хмельницкая А.В. Изменения в опиатной системе у детей, страдающих аутизмом. возможные причины и следствия // Клиническая патофизиология. 2016. Т. 22, № 1. С. 48–54.
- Sun Z., Cade R. Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7) // Peptides. 2003. Vol. 24, N 2. P. 321–324. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(03\)00043-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(03)00043-3)
- Sun Z., Cade J.R., Fregly M.J., Privette R.M. β -Casomorphin induces fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism // Autism. 1999. Vol. 3, N 1. P. 67–83. DOI: <https://doi.org/10.1177/1362361399003001006>
- Соколов О.Ю., Кост Н.В., Андреева О.О., Корнеева Е.В., Мешавкин В.К., Тараканова Ю.Н. и др. Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма // Психиатрия. 2010. № 3. С. 29–35.
- Jarmołowska B., Bukało M., Fiedorowicz E., Cieślńska A., Kordulewska N.K., Moszyńska M. et al. Role of milk-derived opioid peptides and proline dipeptidyl peptidase-4 in autism spectrum disorders // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 1. P. 87. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11010087>
- Hunter L.C., O'Hare A., Herron W.J., Fisher L.A., Jones G.E. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism // Dev. Med. Child Neurol. 2003. Vol. 45, N 2. P. 121–128. PMID: 12578238.
- D'Eufemia P., Celli M., Finocchiaro R., Pacifico L., Viozzi L., Zaccagnini M. et al. Abnormal intestinal permeability in children

- with autism // *Acta Paediatr.* 1996. Vol. 85, N 9. P. 1076–1079. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x>
16. Хавкин А.И., Жирнова С.А., Новикова В.П. Биологическое и клиническое значение интестинального белка, связывающего жирные кислоты, в клинической практике // *Вопросы детской диетологии.* 2020. Т. 18, № 1. С. 56–62. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-1-56-62>
 17. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Настаушева Т.Л., Бавыкин Д.В. Интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, как перспективный маркер проницаемости тонкой кишки // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2020. Т. 65, № 6. С. 29–33. DOI: <https://doi.org/10.21508/10274065-2020-65-6-29-33>
 18. Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M.P., Van den Neucker A.M., van Bijnen A.A., Houwen R. et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children // *Scand. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 46, N 12. P. 1435–1441. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.627447>
 19. Adriaanse M.P., Tack G.J., Passos V.L., Damoiseaux J.G., Schreurs M.W., van Wijck K. et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2013. Vol. 37, N 4. P. 482–490. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.627447>
 20. Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G., Ten Kate F.J.W., Damoiseaux J.G.M.C., Buurman W.A. et al.; Celiac Disease Study Group. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP // *Sci. Rep.* 2017. Vol. 7, N 1. P. 8671. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07242-4>
 21. Rubenstein E., Schieve L., Bradley C., DiGiuseppi C., Moody E., Thomas K. et al. The prevalence of gluten free diet uses among preschool children with autism spectrum disorder // *Autism Res.* 2018. Vol. 11, N 1. P. 185–193. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.1896>
 22. Ghalichi F., Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial // *World J. Pediatr.* 2016. Vol. 12, N 4. P. 436–442. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>
 23. De Magistris L., Familiari V., Pascotto A., Sapone A., Frolli A., Iardino P. et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010. Vol. 51. P. 418–424. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dccc4a5>
 24. Wang X., Niu Y., Yue C.X., Fu S., Wang R.T. Increased ileal bile acid binding protein and galectin-9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *J. Psychiatr. Res.* 2019. Vol. 119. P. 102–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.002/>

References

1. Autism spectrum disorders. URL: <https://www.who.int/me-dia-centre/factsheets/autism-spectrum-disorders/ru> (date of access June 6, 2018)
2. Vinogradova K.N. Etiology of autistic spectrum disorders. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya [Modern Foreign Psychology]*. 2014; 3 (4): 112–31. (in Russian)
3. Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Nastausheva T.L. gluten Intolerance and autism spectrum disorders: a pathological tandem? *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2017; 15 (2): 42–4. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2017-2-42-44>. (in Russian)
4. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. Nutritional approaches in treatment of autism spectrum disorders in children. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo [Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky]*. 2019; 98 (6): 171–6. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-6-171-176> (in Russian)
5. Degterev D.A., Damulin I.V., Parfenov A.I. Neurological disorders associated with gluten sensitivity. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2017; 89 (2): 99–102. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789299-102> (in Russian)
6. Ivanova D.V., Semina I.I., Ziganshin A.U. Somatic disorders in autism as one of the factors of behavior and social interaction disorders. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal [Kazan Medical Journal]*. 2019; 100 (4): 689–94. DOI: <https://doi.org/10.17816/kmj2019-689> (in Russian)
7. Chesnokova E.A., Sarycheva N.Yu., Dubynin V.A., Kamensky A.A. Opioid peptides obtained with food and their influence on the nervous system. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk [Advances in the Physiological Sciences]*. 2015; 46 (1): 22–46. (in Russian)
8. Trivedi M.S., Shah J.S., Mughairy S.A., Hodgson N.W., Simms B., et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *J Nutr Biochem.* 2014; 25 (10): 1011–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2014.05.004>
9. Poletaev A.B., Poletaeva A.A., Khmel'nitskaya A.V. Changes in the opiate system in children suffering from autism. possible causes and consequences. *Klinicheskaya patofiziologiya [Clinical Pathophysiology]* 2016; 22 (1): 48–54. (in Russian)
10. Sun Z., Cade R. Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7). *Peptides.* 2003; 24 (2): 321–4. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0196-9781\(03\)00043-3](https://doi.org/10.1016/s0196-9781(03)00043-3)
11. Sun Z., Cade J.R., Fregly M.J., Privette R.M. β -Casomorphin induces fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. *Autism.* 1999; 3 (1): 67–83. DOI: <https://doi.org/10.1177/1362361399003001006>
12. Sokolov O.Yu., Kost N.V., Andreeva O.O., Korneeva E.V., Meshavkin V.K., Tarakanova Yu.N., et al. Possible role of casomorphins in the pathogenesis of autism. *Psikhiatriya [Psychiatry]*. 2010; (3): 29–35. (in Russian)
13. Jarmołowska B., Bukało M., Fiedorowicz E., Cieślińska A., Kordulewska N.K., Moszyńska M., et al. Role of milk-derived opioid peptides and proline dipeptidyl peptidase-4 in autism spectrum disorders. *Nutrients.* 2019; 11 (1): 87. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11010087>
14. Hunter L.C., O'Hare A., Herron W.J., Fisher L.A., Jones G.E. Opioid peptides and dipeptidyl peptidase in autism. *Dev Med Child Neurol.* 2003; 45 (2): 121–8. PMID: 12578238.
15. D'Eufemia P., Celli M., Finocchiaro R., Pacifico L., Viozzi L., Zaccagnini M., et al. Abnormal intestinal permeability in children with autism. *Acta Paediatr.* 1996; 85 (9): 1076–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14220.x>
16. Khavkin A.I., Zhirnova S.A., Novikova V.P. The biological and clinical role of intestinal fatty acid-binding protein in clinical practice. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2020; 18 (1): 56–62. DOI: <https://doi.org/10.20953/1727-5784-2020-1-56-62> (in Russian)
17. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Nastausheva T.L., Bavykin D.V. Intestinal fatty acid binding protein as the promising marker of small intestine permeability. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2020; 65 (6): 29–33. DOI: <https://doi.org/10.21508/10274065-2020-65-6-29-33> (in Russian)
18. Vreugdenhil A.C., Wolters V.M., Adriaanse M.P., Van den Neucker A.M., van Bijnen A.A., Houwen R., et al. Additional value of serum I-FABP levels for evaluating celiac disease activity in children. *Scand J Gastroenterol.* 2011; 46 (12): 1435–41. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.627447>
19. Adriaanse M.P., Tack G.J., Passos V.L., Damoiseaux J.G., Schreurs M.W., van Wijck K., et al. Serum I-FABP as marker for enterocyte damage in coeliac disease and its relation to villous atrophy and circulating autoantibodies. *Aliment Pharmacol Ther.*

- 2013; 37 (4): 482–90. DOI: <https://doi.org/10.3109/00365521.2011.627447>
20. Adriaanse M.P.M., Mubarak A., Riedl R.G., Ten Kate F.J.W., Damoiseaux J.G.M.C., Buurman W.A., et al.; Celiac Disease Study Group. Progress towards non-invasive diagnosis and follow-up of celiac disease in children; a prospective multicentre study to the usefulness of plasma I-FABP. *Sci Rep.* 2017; 7 (1): 8671. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07242-4>
 21. Rubenstein E., Schieve L., Bradley C., DiGiuseppi C., Moody E., Thomas K., et al. The prevalence of gluten free diet uses among pre-school children with autism spectrum disorder. *Autism Res.* 2018; 11 (1): 185–93. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.1896>
 22. Ghalichi F., Ghaemmaghami J., Malek A., Ostadrahimi A. Effect of gluten free diet on gastrointestinal and behavioral indices for children with autism spectrum disorders: a randomized clinical trial. *World J Pediatr.* 2016; 12 (4): 436–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0040-z>
 23. De Magistris L., Familiari V., Pascotto A., Sapone A., Froli A., Iardino P., et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 51: 418–24. DOI: <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181dce4a5>
 24. Wang X., Niu Y., Yue C.X., Fu S., Wang R.T. Increased ileal bile acid binding protein and galectin-9 are associated with mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *J Psychiatr Res.* 2019; 119: 102–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.10.002/>

Для корреспонденции

Багрянцева Ольга Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-54-05
 E-mail: bagryantseva@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>

Багрянцева О.В.^{1,2}, Гмошинский И.В.¹, Шипелин В.А.^{1,3}, Цурикова Н.В.¹, Шевелева С.А.¹, Шумакова А.А.¹, Мусаева А.Д.¹, Трушина Э.Н.¹, Мустафина О.К.¹, Сото Х.С.¹, Минаева Л.П.¹, Седова И.Б.¹, Селифанов А.В.¹, Соколов И.Е.¹, Колобанов А.И.¹, Хотимченко С.А.^{1,2}

Оценка рисков для здоровья ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из *Aspergillus awamori* Xyl T-15

Risk assessment of glucoamylase and xylanase complex from *Aspergillus awamori* Xyl T-15

Bagryantseva O.V.^{1,2}, Gmoshinski I.V.¹, Shipelin V.A.^{1,3}, Tsurikova N.V.¹, Sheveleva S.A.¹, Shumakova A.A.¹, Musaeva A.D.¹, Trushina E.N.¹, Mustafina O.K.¹, Soto C.J.¹, Minaeva L.P.¹, Sedova I.B.¹, Selifanov A.V.¹, Sokolov I.E.¹, Kolobanov A.I.¹, Khotimchenko S.A.^{1,2}

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

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский экономический университет имени Г.В. Плеханова», 117997, г. Москва, Российская Федерация

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

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

³ Plekhanov Russian University of Economics, 117997, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Исследование проведено за счет субсидии на выполнение государственного задания № 0529-2019-0057.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Багрянцева О.В., Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Цурикова Н.В., Шевелева С.А., Шумакова А.А., Мусаева А.Д., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото Х.С., Минаева Л.П., Седова И.Б., Селифанов А.В., Соколов И.Е., Колобанов А.И., Хотимченко С.А. Оценка рисков для здоровья ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из *Aspergillus awamori* Xyl T-15 // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 28–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-28-39>

Статья поступила в редакцию 13.04.2021. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The research was carried out at the expense of the subsidy for the implementation of the state task № 0529-2019-0057.

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

For citation: Bagryantseva O.V., Gmoshinski I.V., Shipelin V.A., Tsurikova N.V., Sheveleva S.A., Shumakova A.A., Musaeva A.D., Trushina E.N., Mustafina O.K., Soto C.J., Minaeva L.P., Sedova I.B., Selifanov A.V., Sokolov I.E., Kolobanov A.I., Khotimchenko S.A. Risk assessment of glucoamylase and xylanase complex from *Aspergillus awamori* Xyl T-15. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 28–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-28-39> (in Russian)

Received 13.04.2021. **Accepted** 17.05.2021.

Внедрение методов производства пищевой продукции с использованием микробного синтеза, в том числе генетически модифицированных (ГМ) микроорганизмов, на современном этапе позволяет увеличить объемы производства и снизить себестоимость пищевой продукции. Вместе с тем такая продукция в соответствии с ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» относится к «продукции нового вида» и может быть размещена на рынке только после проведения оценки рисков для населения. Ранее в Российской Федерации в превентивном порядке была разработана методология оценки безопасности такой пищевой продукции. Появление новых данных и методов исследований в последние годы сделало необходимым совершенствование системы оценки рисков здоровью этой категории пищевой продукции.

Цель исследования – разработка подходов по совершенствованию системы оценки рисков пищевой продукции, получаемой с использованием микробного синтеза, на примере ГМ-штамма *Aspergillus awamori* Xyl T-15 и продуцируемого им ферментного препарата (ФП) – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы.

Материал и методы. В экспериментальных исследованиях использовали мышей линии ICR (CD-1) и крыс линии Wistar (самцов и самок). Проведены исследования вирулентности, способности к диссеминации внутренних органов ГМ-штамма *Aspergillus awamori* Xyl T-15. В отношении ФП – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы – проведены исследования острой и подострой (в течение 80 сут) токсичности.

Результаты. Представленные экспериментальные данные позволяют сделать заключение об авирулентности штамма *A. awamori* Xyl T-15, отсутствии у него способности к диссеминации внутренних органов. ФП (комплекс глюкоамилазы и ксиланазы из *A. awamori* Xyl T-15) обладает низкой пероральной острой токсичностью для крыс ($LD_{50} > 5000$ мг/кг). ФП при внутрижелудочном введении в дозах 10, 100 и 1000 мг на 1 кг массы тела в течение 80 сут не оказывал неблагоприятного влияния на скорость прибавки массы тела животных, показатели тревожности и когнитивной функции, а также на ряд изученных биохимических показателей. В дозе 100 мг на 1 кг массы тела и более отмечаются изменения в относительной массе органов (легкие, почки, надпочечники), небольшие по величине сдвиги в показателях эритропоэза и лейкоцитарной формуле, в дозе 1000 мг на 1 кг массы тела – усиление окислительной деструкции ДНК. Наиболее выраженным и дозозависимым является влияние ФП на апоптоз гепатоцитов. По этому показателю величина максимальной недействующей дозы (NOAEL) для ФП не превышает 100 мг на 1 кг массы тела в расчете на белок. Главным органом-мишенью токсического действия ФП является печень.

Заключение. Полученные данные делают необходимым проведение дополнительного анализа рисков возможного негативного действия ФП, а именно исследование его воздействия на микробиоценоз кишечника и иммунный статус подопытных животных, анализ наличия детерминант патогенности и антибиотикорезистентности ДНК селективных маркерных генов у штамма *A. awamori* Xyl T-15 с использованием методов полимеразной цепной реакции и секвенирования ДНК.

Ключевые слова: продукция нового вида, ферментный препарат, генетически модифицированный микроорганизм, штамм-продуцент, вирулентность, токсиколого-биохимические исследования

The introduction of methods for food production using microbial synthesis, including those obtained with the help of genetically modified (GM) microorganisms, at the present stage, allows to increase production volumes and reduce the cost of food. At the same time, such products in accordance with TR CU 021/2011 “On food safety” are classified as a “novel food” and can be placed on the market only after its risk estimation for health. The emergence of new data and research methods in the last years has made it necessary to improve the risk assessment system for this category of food.

The aim of the research is to develop risk assessment approaches of food obtained by microbial synthesis on the example of the GM strain *Aspergillus awamori* Xyl T-15 and the enzyme preparation (EP) (a complex of glucoamylase and xylanase) produced by it.

Material and methods. Outbred ICR mice (CD-1) and Wistar rats (males and females) were used in the experimental studies. Investigations of GM strain *A. awamori* Xyl T-15 virulence and its ability to disseminate internal organs have been carried out. Acute and subacute (during 80 days) toxicity of EP (a complex of glucoamylase and xylanase) have been studied.

Results. The presented experimental data allow us to make a conclusion about the avirulence of the *A. awamori* Xyl T-15 strain, the lack of ability to disseminate internal organs (invasiveness). At the same time, the strain is characterized by the ability to produce mycotoxins (ochratoxin, fumonisin B2, T-2 and HT-2 toxins). The EP, a complex of glucoamylase and xylanase from *A. awamori* Xyl T-15, has a low oral acute toxicity for rats ($LD_{50} > 5000$ mg/kg). Intragastric EP administration at doses of 10, 100 and 1000 mg/kg of body weight during 80 days had not revealed adversely affect on the rate of weight gain in animals, indicators of anxiety and cognitive function, and some studied biochemical indicators. At a dose of 100 mg/kg b.w. or more, there were changes in the relative mass of organs (lungs, kidneys, adrenal glands), small shifts in the parameters of erythropoiesis and leukocyte formula, at a dose of 1000 mg/kg b.w. – an increase in oxidative DNA destruction. The most pronounced and dose-dependent was the effect of the EP on hepatocyte apoptosis. According to this indicator, the not observed adverse effect level (NOAEL) for EP is not more than 100 mg/kg b.w. in terms of protein. The main target organ for the toxic effect of EP is the liver.

Conclusion. The data obtained demonstrate the necessity to conduct an additional analysis of the risks of possible negative effects of EP, namely, to study its impact on the gut microbiocenosis and the immune status of experimental animals, to analyze the presence of determinants of pathogenicity and antibiotic resistance, DNA of selective marker genes of *A. awamori* Xyl T-15 strain by PCR analysis and DNA sequencing methods.

Keywords: novel food, enzyme preparation, genetically modified microorganism, producer strain, virulence, toxicological and biochemical studies

Современные биотехнологии интенсивно внедряются в процессы глубокой переработки сырья с получением разнообразного спектра пищевой продукции, включая диетические лечебные и функциональные

пищевые продукты, пищевые добавки, ароматизаторы, спирт. Согласно законодательству Евразийской экономической комиссии (ЕАЭС) и Российской Федерации, такая продукция относится к продукции нового вида

(Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции»), и ее использование не исключает определенные риски здоровью населения. Вместе с тем существующая в ЕАЭС и в Российской Федерации система оценки рисков и подтверждения соответствия установленным требованиям промышленных штаммов-продуцентов и пищевой продукции микробного синтеза нуждается в совершенствовании [1].

Цель исследования – обоснование необходимости актуализации системы оценки рисков использования пищевой продукции нового вида, производимой при помощи микробного синтеза, на примере рекомбинантного штамма мицелиального гриба *Aspergillus awamori* Xyl T-15, являющегося продуцентом амилазы, ксиланазы и ряда других гликолитических ферментов.

Материал и методы

В соответствии с паспортом генетически модифицированный (ГМ) штамм *A. awamori* Xyl-T-15 получен на основе мутантного штамма-реципиента *A. awamori* ВУДТ-2 1000У (ВКМ F 3765), являющегося продуцентом глюкоамилазы, путем встраивания гена ксиланазы из штамма-донора *Penicillium canescens* (XylA) [2, 3]. Штамм *A. awamori* Xyl T-15 депонирован во Всероссийской коллекции микроорганизмов ИБФМ им. Г.К. Скрыбина РАН за № 4278D [2, 3].

С целью получения ферментного препарата (ФП) штамм *A. awamori* Xyl-T-15 культивировали в питательной среде, изготавливаемой на основе кукурузной или пшеничной муки – 240 г/л. Условия культивирования в соответствии с паспортом штамма: рН среды 5,2–6,0; температура роста – 35 °С, продолжительность культивирования – 192 ч. Активность (продуктивность) штамма: глюкоамилитическая активность – 400 ед/мл; ксиланазная активность – 100 ед/мл.

ФП – комплекс глюкоамилазы и ксиланазы предлагается для использования в спиртовой и хлебопекарной промышленности, а также при производстве кормов для животных с однокамерным желудком и птиц [2].

В экспериментальных исследованиях использовали аутбредных мышей линии ICR (CD-1) и крыс линии Wistar (самцов и самок), полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Работу выполняли в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики [4] согласно ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» и приказу Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики».

Определение вирулентности ГМ-штамма *A. awamori* Xyl T-15 в эксперименте *in vivo* проводили в соответствии с МУК 2.3.2.1830-04 «Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка пищевой продукции, полученной с использованием генетически моди-

фицированных микроорганизмов» путем определения средневирulentной дозы (LD₅₀) для мышей ICR (CD-1) обоих полов массой тела 18–20 г в возрасте от 4 до 6 нед. Опытным группам мышей (8 самцов и 8 самок) вводили внутривентриально (в/в) по 1 см³/20 г массы тела суспензии конидий штамма *A. awamori* Xyl T-15 в концентрации 1×10⁹ КОЕ/см³. В контрольных группах (8 самцов и 8 самок) мышам в/б вводили по 1 см³/20 г массы тела стерильного апиrogenного 0,9% раствора NaCl. На протяжении последующих 9 сут наблюдали за состоянием здоровья подопытных животных, определяли число летальных исходов. На 10-й день после введения суспензии конидий проводили эвтаназию путем ингаляции CO₂.

Определение способности к диссеминации внутренних органов ГМ-штамма *A. awamori* Xyl T-15 [5, 6] проводили с использованием 2 групп по 8 самцов и 2 групп по 8 самок крыс Wistar с исходной массой тела соответственно 230±10 и 200±10 г. После недельной адаптации к условиям вивария 1-й группе самцов и 1-й группе самок крыс вводили внутривентриально (в/ж) через зонд по 1 см³ (на 100 г массы тела) суспензии штамма *A. awamori* Xyl T-15 в концентрации 1×10¹¹ КОЕ/см³. В контрольных группах крысам вводили в/ж по 1 см³ (на 100 г массы тела) стерильного апиrogenного 0,9% раствора NaCl. На 7-е сутки эксперимента проводили CO₂-эвтаназию животных и вскрытие в асептических условиях.

Для оценки способности к диссеминации внутренних органов *A. awamori* Xyl T-15 проводили посев крови, отпечатков легких, сердца, печени, селезенки и почек на плотную среду Сабуро в стерильных условиях. Посевы отпечатков внутренних органов инкубировали в термостате при температуре 25±1 °С в течение 5 сут. Идентификацию микроорганизмов проводили путем изучения морфологии колоний, микроскопии мазков и определения дифференциально-диагностических биохимических свойств в соответствии с [6].

В эксперименте по изучению острой токсичности ФП-комплекса глюкоамилазы и ксиланазы использовали 2 группы по 8 самцов и 2 группы по 8 самок крыс с исходной массой тела соответственно 230±10 и 200±10 г. После недельной адаптации к условиям вивария 1-й группе самцов и 1-й группе самок крыс вводили ФП в виде водного раствора однократно в/ж через зонд в суммарной дозе 5,0 г на 1 кг массы тела в расчете на белок. Наблюдение за состоянием животных осуществляли в течение 6 ч после введения ФП и далее ежедневно на протяжении 13 сут в соответствии с ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности». Животных выводили из эксперимента на 14-е сутки путем ингаляции CO₂ и проводили обзор органов грудной клетки, брюшной полости и черепа.

В эксперименте по изучению подострой токсичности использовали 4 группы крыс по 16 самцов с исходной массой тела 80±10 г. После недельной адаптации крысы

1–4-й групп получали в течение последующих 80 сут полусинтетический сбалансированный рацион по AIN-93 в условиях неограниченного доступа и в/ж ежесуточно ФП в расчетных дозах 0 (контроль); 10; 100 и 1000 мг на 1 кг массы тела в 0,15 М водном растворе NaCl. Воду для питья получали в установке обратного осмоса «Milli-RO» (Waters, США).

В ходе наблюдения ежедневно оценивали количество потребленного корма, общее состояние животных; массу тела определяли с недельными интервалами. На 50, 51 и 71-е сутки опыта оценивали уровень тревожности и когнитивную функцию, используя тест «Условный рефлекс пассивного избегания» (УРПИ) [7]. Сбор суточной мочи выполняли на 78-е сутки опыта, помещая животных в метаболические клетки.

Животных выводили из эксперимента на 80-е сутки после 16-часового голодания путем обескровливания из нижней полой вены под глубокой эфирной анестезией. За 3 ч до эвтаназии части крыс (от 9 до 10 особей) вводили в/ж через зонд овальбумин (ОВА) в дозе 2 г на 1 кг массы тела для последующего изучения проницаемости стенки кишки. Определяли массу внутренних органов (печень, почки, селезенка, сердце, легкие, тимус, надпочечники, головной мозг, гонады), отбирали кровь для исследования концентрации антигенного ОВА, гематологических и биохимических показателей, печень – для определения содержания небелковых тиолов и количества гепатоцитов в апоптозе. Содержание антигенного ОВА в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного двухвалентного иммуоферментного теста согласно МУ 1.2.2520-09 «Токсиколого-гигиеническая оценка безопасности наноматериалов». Всасывание ОВА в кровь (в % от введенной дозы) рассчитывали исходя из предположения, что масса крови крысы составляет 6% от массы тела и с учетом величины гематокрита.

Биохимические показатели сыворотки крови (концентрация глюкозы, триглицеридов, холестерина общего и в составе липопротеинов высокой плотности, общего белка, альбуминов, глобулинов, креатинина, мочевины, мочевой кислоты, активность печеночных трансаминаз и щелочной фосфатазы) определяли на биохимическом анализаторе «Konelab 20i» (Thermo Fischer Scientific, Финляндия).

Гематологические показатели определяли в цельной крови стандартными методами на гематологическом анализаторе «Coulter AC TTM 5 diff OV» (Beckman Coulter, США) с набором реагентов (Beckman Coulter, Франция). Апоптоз гепатоцитов изучали на проточном цитофлуориметре «FC 500» (Beckman Coulter International S.A., Австрия) с использованием технологии окрашивания гепатоцитов в суспензии флуоресцентными реагентами FITC-аннексином V и 7-аминоактиномицином (7-AAD) [8]. Содержание креатинина в моче определяли колориметрическим методом с пикриновой кислотой, селена – флуориметрическим методом с 2,3-диаминонафталином [9]. Содержание небелковых тиолов печени (в пересчете на глутатион) определяли спектрофотометрическим методом

с реактивом Элмана. Степень окислительного повреждения ДНК оценивали по экскреции с мочой 8-гидрокси-2'-дезоксигуанозина (8-охо-G), который определяли методом обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на колонке C₁₈ с трехуровневым квадрупольным масс-спектрометрическим детектором [10].

Исследование ФП на отсутствие в нем ДНК штамма-продуцента, а также ДНК маркеров антибиотикоустойчивости и ДНК селективных маркерных генов проведено ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России в соответствии с МУК 2.3.2.1830-04 «Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка пищевой продукции, полученной с использованием генетически модифицированных микроорганизмов». Согласно Техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов, технологических вспомогательных средств» и МУ 2.3.2.1935-04 «Порядок и организация контроля за пищевой продукцией, полученной из/или с использованием генетически модифицированных микроорганизмов и микроорганизмов, имеющих генетически модифицированные аналоги» проведен анализ образцов ФП на содержание свинца; микотоксинов (афлатоксин В1, стеригматоцистин, Т-2 токсин, зеараленон, охратоксин А) методом ВЭЖХ с масс-спектрометрическим детектированием (МС/МС); на микробиологическую безопасность и содержание жизнеспособных клеток штамма-продуцента стандартными методами.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета IBM SPSS 23.0 (IBM, США). Расчет включал определение выборочного среднего, стандартной ошибки. Вероятность принятия нуль-гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок устанавливали согласно критерию Манна–Уитни, Краскела–Уоллиса и ANOVA. Достоверность различия долевых показателей оценивали с использованием точного U-критерия Фишера и многомерного критерия χ^2 Пирсона. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Характеристика штамма *Aspergillus awamori* Ху1 Т-15 продуцента ферментного препарата

Исследование вирулентности штамма *A. awamori* Ху1 Т-15 для самцов и самок мышей линии ICR на протяжении 10 сут наблюдения после в/б введения микроорганизма в дозе 1×10^9 КОЕ не выявило летальности и заболеваемости мышей опытной группы. Таким образом, максимально возможная для в/б введения доза культуры *A. awamori* Ху1 Т-15 (1×10^9 КОЕ/г) не вызывала гибели экспериментальных животных.

Изучение возможности к диссеминации внутренних органов штаммом *A. awamori* Ху1 Т-15 после его в/ж введения самцам и самкам крыс в дозе 10^{11} КОЕ на 100 г массы тела в течение последующих 12 сут не выявило

летальности и признаков заболеваемости животных. Посевы полученных в ходе эксперимента органов на среду Сабуро не обнаружили роста вводимого штамма *A. awamori* Ху1-Т-15, следовательно, данный штамм, по видимому, не способен к диссеминации (инвазии из кишечника во внутренние органы).

Исследование острой токсичности ферментного препарата

В результате однократного в/ж введения ФП в дозе 5000 мг на 1 кг массы тела самцам и самкам крыс Wistar в течение последующих 13 сут летальности, заболеваемости животных не выявлено. Вскрытие, проведенное на 14-е сутки, показало наличие кистозных изменений яичников у 5 самок. Таким образом, среднелетальная доза ФП для самцов и самок крыс (LD_{50}) заведомо превышает 5000 мг на 1 кг массы тела.

Исследование подострой токсичности ферментного препарата в 80-суточном эксперименте

Физиологические показатели. В эксперименте с в/ж введением ФП самцам крыс на протяжении всего периода кормления отмечена гибель по одному животному во 2, 3 и 4-й группах соответственно на 32, 14 и 15-е сутки. Вскрытие погибших крыс показало, что причиной смерти была двусторонняя пневмония. Остальные крысы всех групп имели нормальный внешний вид, подвижность, состояние кожного (шерстного) покрова и слизистых оболочек. Другая заболеваемость отсутствовала.

Результаты исследования когнитивной функции (уровня тревожности, кратковременной и долговременной памяти) в тесте УРПИ (табл. 1) не выявили статистически значимых изменений в уровне тревожности и кратко-

временной памяти животных, получавших ФП во всех трех дозах. У крыс, получавших ФП в дозе 10 мг на 1 кг массы тела (2-я группа), отмечено улучшение функции долговременной памяти по сравнению с контролем. При двух других дозах такой эффект отсутствовал. Таким образом, в/ж введение ФП крысам в течение 50–71 сут не оказывает неблагоприятного действия на уровень тревожности и когнитивную функцию, оцениваемые в тесте УРПИ.

На протяжении всего времени эксперимента крысы всех групп стабильно прибавляли в массе тела. Масса тела крыс четырех групп при выведении из эксперимента (на 80-е сутки) достоверно не различалась (рис. 1).

Результаты определения относительной (в % от массы тела) массы внутренних органов крыс свидетельствуют о том, что при минимальной дозе ФП (2-я группа) отмечается увеличение относительной массы селезенки в 1,4 раза, однако при дальнейшем увеличении дозы ФП этот эффект нивелируется (табл. 2). Начиная с дозы 100 мг/кг (3-я группа) происходит статистически значимое снижение средней массы легких в 1,2 раза, а при дозе 1000 мг/кг – почек на 13,3% и надпочечников в 1,6 раза. Таким образом, значимое влияние ФП на массу внутренних органов наблюдается начиная с дозы 100 мг на 1 кг массы тела.

При выведении животных из эксперимента всасывание в кровь антигенного ОВА, позволяющее оценить проницаемость стенки кишки крыс для белковых макромолекул, составило в контрольной группе крыс $(1,6 \pm 0,6) \times 10^{-5}\%$, что типично для животных данного возраста [4]. При в/ж введении ФП не оказывал значимого влияния на этот показатель (рис. 2).

Биохимические показатели. Результаты, представленные на рис. 3, свидетельствуют, что в/ж введение ФП во всех исследованных дозах не оказывает сколько-

Таблица 1. Результаты оценки тревожности и когнитивной функции крыс в тесте «Условный рефлекс пассивного избегания»

Table 1. Results of the assessment of anxiety and cognitive function of rats in the conditioned passive avoidance reflex

Группа Group	Число крыс/Number of rats		Латенция первого захода в темный отсек*, с. Me (min-max) Latency of the first entry into the dark compartment*, sec.	Доля крыс, сохранивших кратковременную память, %** Rats which retained short-term memory**, %	Доля крыс, сохранивших долговременную память, %*** Rats which retained long-term memory***, %
	всего total	зашедших в темный отсек и получивших условный стимул при 1-м тесте entered the dark compartment and received a conditional stimulus in the 1 st test			
1-я, контрольная 1 st , control	16	11	72,0 (8,8–180)	64	45
2-я, ФП 10 мг/кг 2 nd , EP 10 mg/kg	15	11	57,1 (0,7–180)	91	91 [#]
3-я, ФП 100 мг/кг 3 rd , EP 100 mg/kg	15	13	51,1 (9,0–180)	69	69
4-я, ФП 1000 мг/кг 4 th , EP 1000 mg/kg	15	13	77,7 (10,5–180)	85	77

Примечание. * – находится в обратной зависимости с уровнем тревожности; ** – число животных, не зашедших в темный отсек при втором тесте (через 1 сут); *** – число животных, не зашедших в темный отсек при третьем тесте (через 21 сут); # – различие с контрольной группой значимо ($p=0,014$), точный U-критерий Фишера.

Notes. * – inverse dependence to the level of anxiety; ** – the number of animals that did not enter the dark compartment during the second test (within 1 day); *** – the number of animals that did not enter the dark compartment during the third test (within 21 days); # – the difference with the control group is significant ($p=0.014$), Fisher's exact U-test.

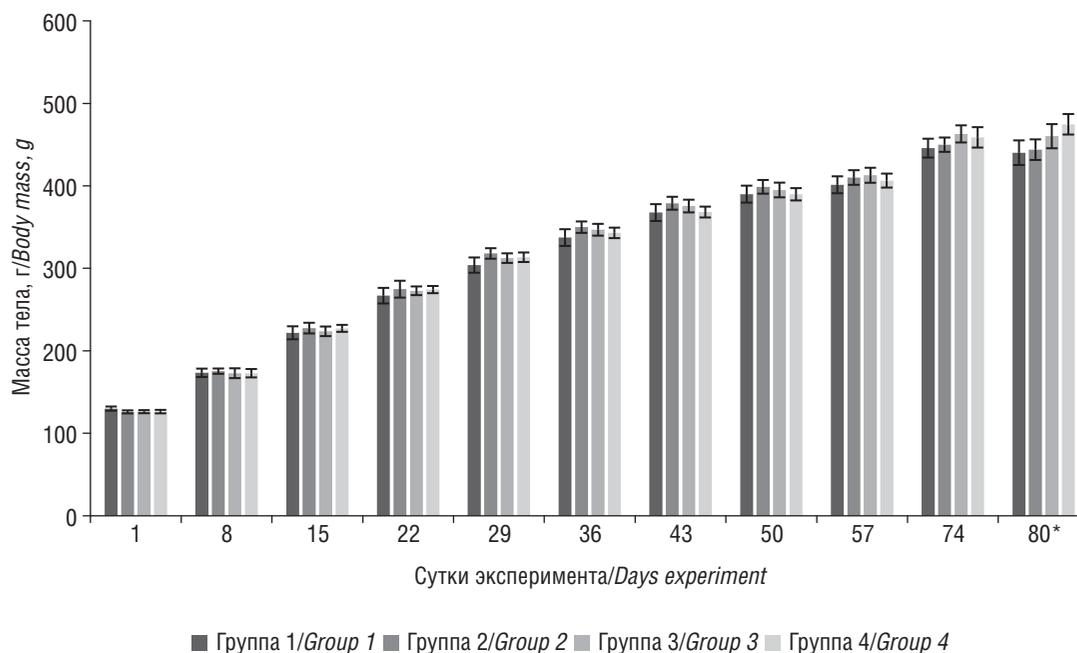


Рис. 1. Изменение массы тела крыс на протяжении эксперимента

* – данные после 16-часового голодания (при выведении из эксперимента).

Fig. 1. Changes in body weight of rats during the experiment

* – data after 16-hour fasting (when withdrawing from the experiment).

нибуть выраженного влияния на содержание небелковых тиолов печени (см. рис. 3А), экскрецию с мочой селена (см. рис. 3Б) и креатинина (см. рис. 3В). Биохимические показатели сыворотки крови у животных, получавших ФП, не отличались от контрольных значений, за исключением небольшого (на 6%), но статистически значимого ($p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни) повышения уровня альбуминов при дозе ФП 1000 мг на 1 кг массы тела. Как следует из данных рис. 3Г, при наибольшей из доз

ФП (1000 мг/кг) наблюдается статистически значимое ($p < 0,05$) возрастание экскреции с мочой 8-охо-G, являющегося маркером окислительного повреждения ДНК.

Гематологические показатели. При минимальной дозе ФП (10 мг/кг) во 2-й группе отмечается статистически значимое ($p < 0,05$) повышение по сравнению с контролем содержания лимфоцитов [$9,15 \pm 0,96 \times 10^9$ (контроль) до $12,3 \pm 1,1 \times 10^9 \text{ л}^{-1}$] и снижение эозинофилов [$2,20 \pm 0,34 \times 10^8$ (контроль) до $1,7 \pm 0,27 \times 10^8 \text{ л}^{-1}$], однако

Таблица 2. Относительная масса органов крыс при выведении из эксперимента ($M \pm m$, %)

Table 2. Relative mass of rat organs at the end of the experiment ($M \pm m$, %)

Орган/Organ	Масса органов крыс/Organ mass			
	1-я группа/1 st group (n=10)	2-я группа/2 nd group (n=9)	3-я группа/3 rd group (n=9)	4-я группа/4 th group (n=9)
	доза ферментного продукта, мг/кг/dose enzyme preparation, mg/kg			
	0	10	100	1000
Печень/Liver	2,67±0,09	2,67±0,07	2,70±0,05	2,77±0,10
Селезенка/Spleen	0,235±0,018	0,323±0,027*	0,275±0,034	0,232±0,025
Сердце/Heart	0,283±0,009	0,278±0,008	0,287±0,014	0,267±0,010
Почки/Kidneys	0,553±0,020	0,505±0,011	0,545±0,015	0,488±0,013*
Надпочечники/Adrenal glands	0,028±0,004	0,027±0,004	0,037±0,003	0,018±0,001*
Тимус/Thymus	0,133±0,016	0,140±0,015	0,110±0,006	0,133±0,008
Легкие/Lungs	0,541±0,029	0,509±0,032	0,448±0,015*	0,447±0,016*
Головной мозг/Brain	0,448±0,022	0,444±0,014	0,426±0,009	0,414±0,012
Гонады/Gonads	0,818±0,021	0,857±0,025	0,838±0,031	0,750±0,036

Примечание. * – различие с контрольной группой достоверно ($p \leq 0,05$), t-тест Стьюдента с поправкой Levene.

Note. * – the difference with the control group is significant ($p \leq 0,05$), Student's t-test with Levene correction.

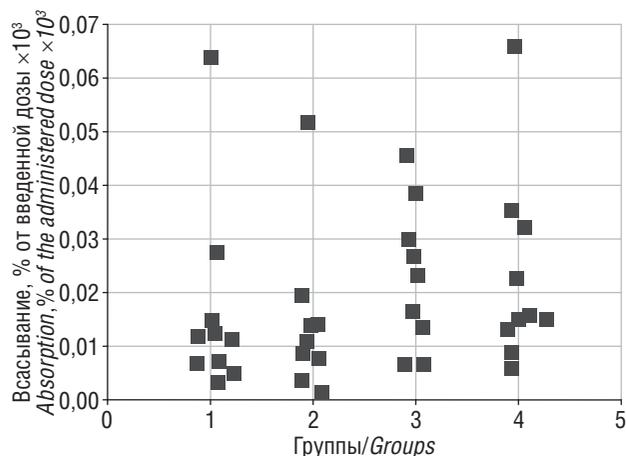


Рис. 2. Индивидуальные значения всасывания в кровь антигенного овальбумина через 3 ч после внутрижелудочного зондового введения при оценке проницаемости стенки кишки крыс для белковых макромолекул

Различие между группами недостоверно ($p > 0,05$, ANOVA, по фактору «доза» для 1–4-й групп; $p > 0,05$, U-критерий Манна–Уитни при сравнении показателей 2–4-й групп с 1-й группой).

Fig. 2. Individual values of antigenic ovalbumin absorption into the blood 3 hours after intragastric tube administration when assessing the permeability of the rat intestine wall for protein macromolecules

The difference between the groups is insignificant ($p > 0,05$, ANOVA, by the factor "dose" for groups 1–4; $p > 0,05$, U-Mann–Whitney test when comparing groups 2–4 with group 1).

при дальнейшем увеличении дозы ФП этот эффект не воспроизводится. При дозе 100 мг на 1 кг массы тела статистически значимо (с амплитудой 5%) снижается общее число эритроцитов и гематокрит. При дозе 1000 мг/кг эти эффекты сохраняются, но для эритроцитов только на уровне тенденции ($p < 0,10$). При дозе ФП 1000 мг/кг отмечено статистически значимое возрастание в 1,7 раза содержания базофилов [с $0,280 \pm 0,071$ (контроль) до $0,500 \pm 0,083\%$]. Таким образом, потребление ФП в дозе до 100 мг на 1 кг массы тела не оказывает значимого по величине (выходящего за пределы вариабельности физиологической нормы) и дозозависимого влияния на гематологические показатели; при дозе 1000 мг/кг основной затронутой клеточной популяцией являются базофилы.

Апоптоз гепатоцитов. Как следует из данных, представленных на рис. 4, потребление ФП дозозависимо влияет на показатели апоптоза гепатоцитов: начиная с дозы 100 мг на 1 кг массы тела, у получавших ФП крыс статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивается количество клеток AnV+7AAD+ («поздний» апоптоз) и некротических клеток (AnV-7AAD+). При дозе 1000 мг на 1 кг массы тела дополнительно выявляются значимое ($p < 0,05$) снижение количества живых гепатоцитов (AnV-7AAD-), возрастание количества клеток на ранней стадии апоптоза (AnV+7AAD-) и общего количества гепатоцитов в апоптозе. Таким образом, при воздействии

ФП на животных, начиная с дозы 100 мг на 1 кг массы тела, наблюдается дозозависимое усиление апоптоза гепатоцитов.

Молекулярно-генетические исследования ФП показали отсутствие в нем ДНК *A. awamori* Xyl T-15, ДНК маркеров антибиотикоустойчивости и ДНК селективных маркерных генов, гомологичных участкам генов *Amp*, *Ori*, *TetO*, *Erm*, *LacZ*. В ФП не выявлено содержание микотоксинов (стеригматоцистина, афлатоксина В1, Т-2 токсина, НТ-2 токсина, зеараленона, охратоксина А, фумонизинов В1, В2) в пределах чувствительности применяемого метода, живых клеток штамма *A. awamori*, патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Обсуждение

В соответствии с законодательством в пищевой промышленности разрешается использование безопасных для здоровья штаммов микроорганизмов. Вместе с тем в процессе мутагенеза или трансгенеза генотип штамма-производителя может быть значительным образом изменен, что может привести к приобретению им свойств патогенности, вирулентности, токсигенности и антибиотикорезистентности, и, следовательно, к негативному действию на микробиоценоз кишечника и иммунный статус организма. Производимая при помощи микробного синтеза пищевая продукция может быть в недостаточной степени очищена от ДНК штамма-производителя и продуктов его метаболизма. Для представителей рода *Aspergillus* и *Penicillium* характерна продукция целого ряда микотоксинов, таких как охратоксины А, В, С, все виды афлатоксинов, фумонизины, глиотоксин, НС-токсин, ловастатин, 6-метилсалициловая кислота, цитринин, циклопиазоновая кислота и др., а также антибиотиков [11]. При этом далеко не все микотоксины и антибиотики анализируются при оценке безопасности ферментных препаратов. В этой связи необходимо проводить оценку рисков как штамма-производителя, так и продуцируемой им пищевой продукции (Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов, технологических вспомогательных средств») [1, 12, 13].

Проведенные исследования показали, что максимально возможные для в/б введения дозы суспензии конидий культуры *A. awamori* Xyl T-15 (1×10^9 КОЕ) не вызывали гибели экспериментальных животных. При этом в соответствии с МУК 2.3.2.1830-04 «Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка пищевой продукции, полученной с использованием генетически модифицированных микроорганизмов» ГМ-микроорганизмы считаются авирулентными, если LD_{50} – 5×10^8 КОЕ и более. Штамм *A. awamori* Xyl T-15 не обладает инвазивными свойствами, что подтверждается отсутствием диссеминации им внутренних органов.

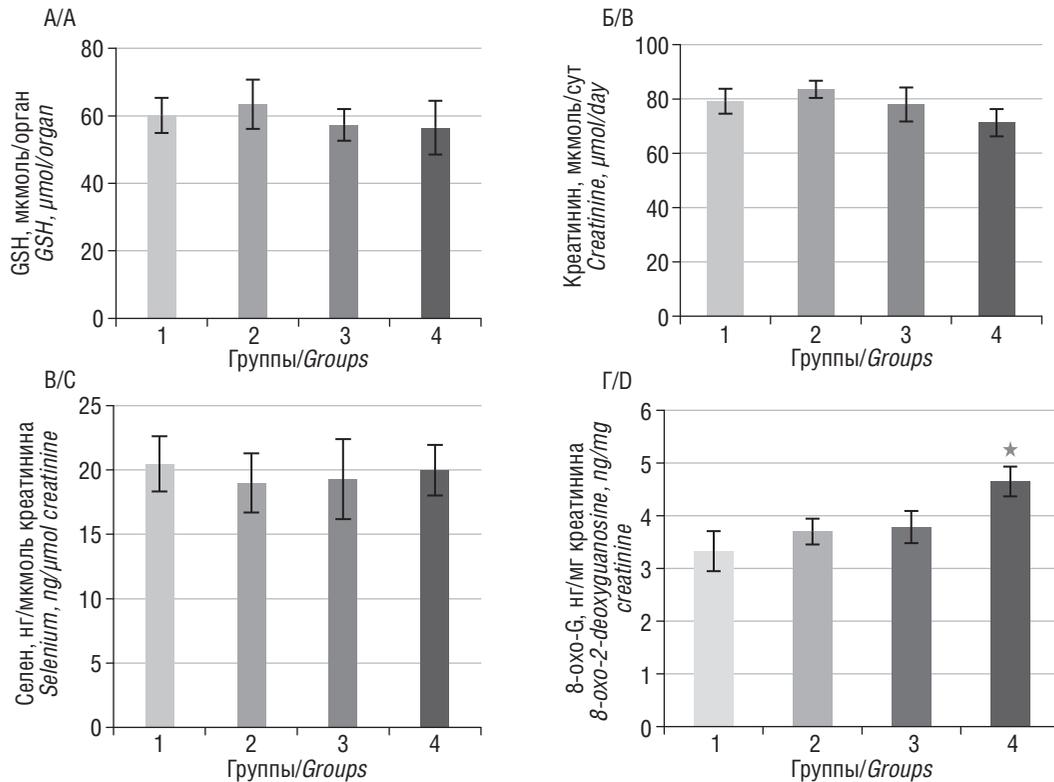


Рис. 3. Биохимические показатели крыс, $M\pm m$

A – содержание небелковых тиолов печени (в пересчете на восстановленный глутатион); Б – суточная экскреция креатинина; В – удельная суточная экскреция селена; Г – удельная суточная экскреция 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина; * – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой, U-критерий Манна–Уитни.

Fig. 3. Biochemical parameters of rats, $M\pm m$

A – the content of non-protein liver thiols (in terms of reduced glutathione); B – daily excretion of creatinine; C – daily excretion of selenium; D – daily excretion of 8-oxo-2-deoxyguanosine; * – $p < 0.05$ compared with group 1, Mann–Whitney U-test.

Ферментный препарат – комплекс глюкоамилазы и ксиланазы из *A. awamori* Ху1 Т-15 – обладает низкой пероральной острой токсичностью для крыс ($LD_{50} > 5000$ мг/кг, V класс опасности, согласно ГОСТ 32644-2014 «Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Острая пероральная токсичность – метод определения класса острой токсичности»). В подостром эксперименте продолжительностью 80 сут в/ж введение ФП в различных дозах, в том числе существенно аггравированных по сравнению с возможными сценариями его присутствия в пищевой продукции, не отражалось на когнитивной функции крыс. ФП не оказывал выраженного влияния на обмен селена и экскреторную функцию почек. В дозе не более 100 мг/кг ФП оказывал минимальное воздействие на состояние системы кроветворения и состав лейкоцитов периферической крови, биохимические показатели сыворотки крови. Поступление ФП в организм не сопровождалось нарушением барьерной функции кишки в отношении белковых макромолекул. Наиболее чувствительным к действию ФП органом животных была печень, что выразилось в усилении апоптоза клеток при дозе

≥ 100 мг/кг. В наибольшей из доз ФП (1000 мг/кг) повышал у крыс экскрецию с мочой 8-охо-Г, что указывает на усиление процессов окислительной деструкции ДНК, предположительно, вследствие развития апоптоза. Величина максимальной недействующей дозы поступления ФП с пищевой продукцией составляет, по данным проведенных экспериментов, < 100 мг на 1 кг массы тела в сутки, однако она нуждается в уточнении по результатам проведения исследований влияния ФП на состояние микробиоценоза кишечника и иммунный статус животных.

В Российской Федерации в превентивном порядке разработаны нормативные документы, содержащие требования к продукции микробного синтеза, разработан и применяется ряд межгосударственных и национальных стандартов, устанавливающих требования к ферментным препаратам, получаемым различными способами, и методам определения их активности [1]. Вместе с тем в последнее десятилетие накоплен достаточно большой опыт регулирования использования данного вида пищевой продукции. При этом в соответствии с требованиями Международного комитета экспертов Продовольственной и сельскохозяйственной органи-

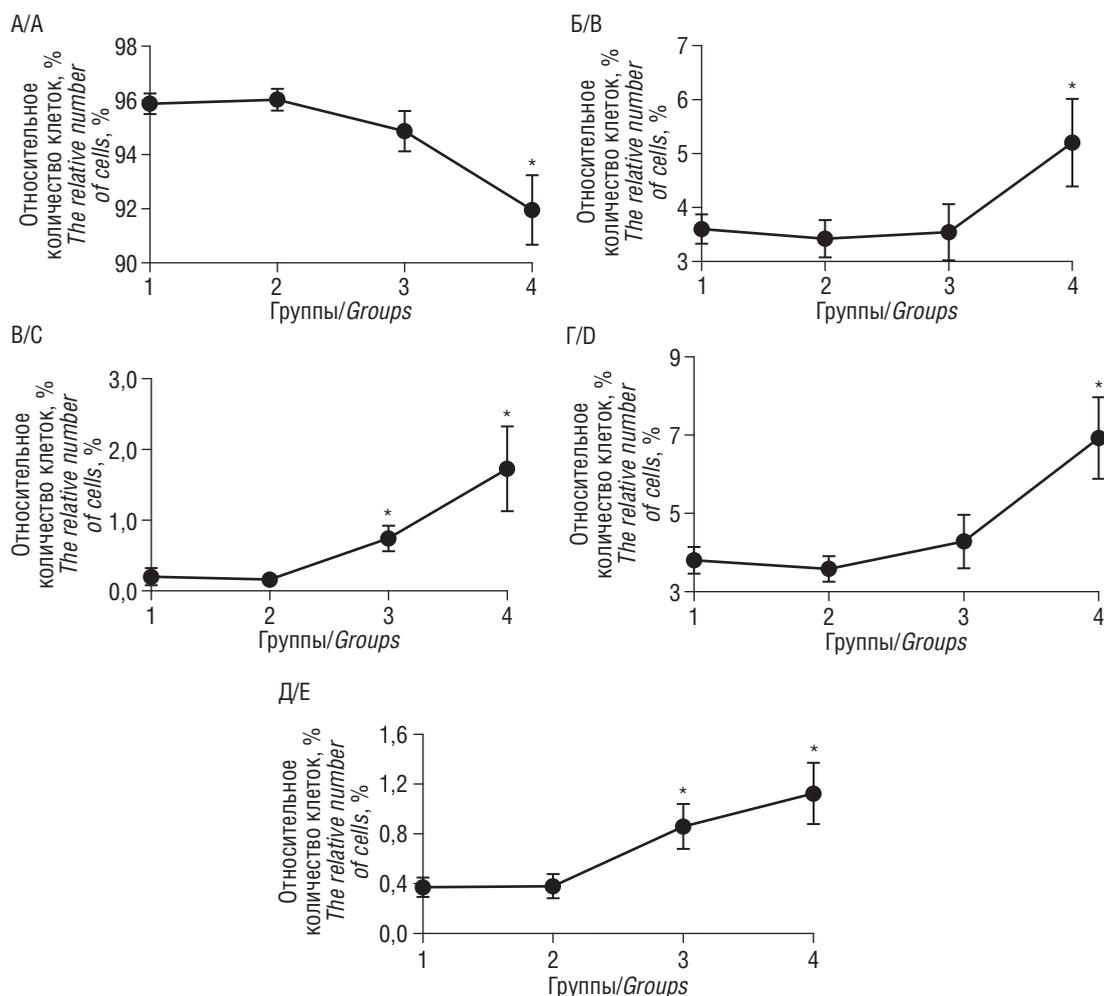


Рис. 4. Влияние внутрижелудочного введения ферментного препарата на апоптоз клеток печени крыс, $M \pm m$

A – живые клетки (AnV-7AAD-); B – ранний апоптоз (AnV+7AAD-); B – поздний апоптоз (AnV+7AAD+); Г – сумма клеток в раннем и позднем апоптозе; Д) некроз (AnV-7AAD+). * – $p < 0,05$ по сравнению с 1-й группой, U-критерий Манна–Уитни.

Fig. 4. Influence of intragastric administration of the enzyme preparation on apoptosis of rat liver cells, $M \pm m$

A – living cells (AnV-7AAD-); B – early apoptosis (AnV+7AAD-); C – late apoptosis (AnV+7AAD+); D – the sum of cells in early and late apoptosis; E) necrosis (AnV-7AAD+). * – $p < 0,05$ compared with group 1, U-Mann–Whitney test.

зации ООН/Всемирной организации здравоохранения по пищевым добавкам (JECFA) заключение о безопасности производственных микроорганизмов дается на уровне их вида с учетом эмпирических данных отсутствия токсичности продуктов, получаемых при помощи микробного синтеза [14]. Такой подход не позволяет исключить высокого риска здоровью населения при использовании данной пищевой продукции, поскольку свойства разных штаммов, принадлежащих к одному виду, в значительной степени могут отличаться друг от друга. В ряде стран оценка рисков как штаммов-продуцентов, так и продуцируемой ими пищевой продукции может проводиться без использования токсикологических экспериментов на животных [15–17]. Приведенные в статье данные обосновывают необходимость оценки рисков пищевой продукции, получаемой с использованием микробного синтеза, с учетом резуль-

татов проводимых *in vivo* и *in vitro* экспериментов, в том числе при помощи методов полимеразной цепной реакции и секвенирования ДНК, характеризующих наиболее точно риски использования как штамма-продуцента, так и продуцируемой ими пищевой продукции.

Заключение

Представленные экспериментальные данные позволяют сделать заключение об авирулентности штамма *A. awamori* Xyl T-15, отсутствию у него способности к диссеминации внутренних органов. Решение о возможном использовании ФП – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы – в пищевой и сельскохозяйственной промышленности может быть принято только после проведения молекулярно-генетического анализа рекомбинантного штамма

A. awamori Xyl T-15 (ВКМ F-4278D) с целью выявления детерминант антибиотикорезистентности, анализа воздействия ФП на кишечный микробиоценоз и иммунный статус организма экспериментальных животных.

Проведение данных исследований обусловлено необходимостью совершенствования установленной в Российской Федерации системы оценки пищевой продукции, получаемой с использованием технологических микроорганизмов. Существующая несогласованность позиции JECFA и Европейского агентства безопасности пищевой продукции (EFSA) [18] в вопросе оценки рисков ферментных препаратов и их штаммов-производителей показывает особую актуальность проведения этой работы. Так, JECFA [12] признает микроорганизм безопасным производителем пищевой продукции на видовом уровне (и, следовательно, можно обойтись без его дальнейшего токсикологического исследования), основываясь на эмпирических данных об отсутствии токсичности продуктов, получаемых при помощи микробного синтеза. В соответствии с нашими данными, а также данными EFSA [18] такой подход не гарантирует безопасности этих видов пищевой продукции для населения. EFSA рассматривает безопасность микроорганизма на уровне штамма с учетом всех изменений в структуре его ДНК

и условий его использования [15–17]. Особенно это касается рекомбинантных штаммов, полученных методами генной инженерии. Вместе с тем схема оценки рисков технологических микроорганизмов и продуцируемой ими пищевой продукции, принятая EFSA, допускает возможность их допуска только на основе проведения тестов *ex vivo* и *in vitro*, при наличии данных полногеномного секвенирования, подтверждающего факт отсутствия в ДНК кластеров генов, ответственных за продукцию токсичных метаболитов, и детерминант антибиотикоустойчивости, а также остатков векторной ДНК и маркеров отбора, применяемых в процессе генной инженерии. Возможность такого подхода обосновывается этическими вопросами проведения экспериментов *in vivo*, а также их высокой стоимостью. Представленные в статье данные показали неприемлемость такого подхода и обязательность проведения экспериментов с использованием экспериментальных животных, поскольку применение метода аналогий безопасности штаммов, имеющих общий штамм-реципиент, и продуцируемой ими пищевой продукции на основе анализа данных об их токсичности только для различных линий культур клеток, может привести к недооценке рисков здоровью населения продукции микробного синтеза.

Сведения об авторах

Багрянцева Ольга Викторовна (Olga V. Bagryantseva) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: bagryantseva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>

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

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Шипелин Владимир Александрович (Vladimir A. Shipelin) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ведущий научный сотрудник Школы «Химия и технология полимерных материалов» ФГБОУ ВО «РЭУ им. Г.В. Плеханова» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

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

Цурикова Нина Васильевна (Nina V. Tsurikova) – кандидат технических наук, заведующий лабораторией биотехнологии новых производителей гидролитических ферментов ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nina.tsurikova@gmail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9609-0818>

Шевелева Светлана Анатольевна (Svetlana A. Sheveleva) – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sheveleva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>

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

E-mail: antonina_sh@list.ru

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

Мусаева Анна Дмитриевна (*Anna D. Musaeva*) – младший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: anya.evstratova@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-3424-740X>

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

E-mail: trushina@ion.ru

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

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

E-mail: mustafina@ion.ru

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

Сото Селада Хорхе (*Celada J. Soto*) – инженер-исследователь 1-й категории лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

Минаева Людмила Павловна (*Lyudmila P. Minaeva*) – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: minaeva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1853-5735>

Седова Ирина Борисовна (*Irina B. Sedova*) – старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: isedova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6011-4515>

Селифанов Александр Васильевич (*Aleksander V. Selifanov*) – младший научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: avselifanov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8629-7084>

Соколов Илья Евгеньевич (*Ilya E. Sokolov*) – младший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sokolov_iliya@yahoo.com

<http://orcid.org/0000-0003-2819-6001>

Колобанов Алексей Иванович (*Aleksey I. Kolobanov*) – лаборант-исследователь лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kolobanov@ion.ru

<http://orcid.org/0000-0003-3986-1708>

Хотимченко Сергей Анатольевич (*Sergey A. Khotimchenko*) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: hotimchenko@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>

Литература

- Багрянцева О.В. Обоснование необходимости разработки мероприятий по управлению рисками, связанными с использованием пищевой продукции, производимой при помощи микробного синтеза // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 2. С. 64–76. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10017>
- Рожкова А.М., Серeda А.С., Цурикова Н.В., Нуртаева А.К., Семенова М.В., Римарева Л.В. и др. Создание системы экспрессии гетерологичных генов на основе рекомбинантного штамма гриба *Aspergillus awamori* // Прикладная биохимия и микробиология. 2011. Т. 47, № 3. С. 308–317.
- Римарева Л.В., Цурикова Н.В., Костылева Е.В., Серeda А.С. Рекомбинантный штамм мицелиального гриба *Aspergillus awamori* – продуцент комплекса ферментов глюкоамилазы и ксиланазы. Пат. РФ № 2457246, приоритет от 21.03.2011.
- Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington : National Academies Press, 2011.
- Пивоваров Ю.П., Мясина Л.И., Королик В.В. и др. Критерии оценки патогенных свойств штаммов-продуцентов, предлагаемых для использования в промышленности микробиологического синтеза. Методические указания. Москва, 1992. 22 с.
- Гаузе Г.Ф. Определитель актиномицетов: роды *Streptomyces*, *Streptoverticillium*, *Chainia*. Москва : Книга по Требованию, 2014. 248 с. ISBN 978-5-458-47107-7.
- Loskutova L.V., Dubrovina N.I., Markel' A.L. Comparative analysis of the persistence of a conditioned passive avoidance reflex in rats with different forms of inherited hypertension // Neurosci. Behav. Physiol. 2007. Vol. 37, N 6. P. 577–582. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-007-0055-y>
- 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 // Вопросы питания. 2011. Т. 80, № 3. С. 25–30.

9. Голубкина Н.А. Флуориметрический метод определения селена // Журнал аналитической химии. 1995. Т. 50, № 8. С. 492–497.
10. De Martinis B.S., Bianchi M.L.P. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection // Pharmacol. Res. 2002. Vol. 46, N 2. P. 129–131. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1043-6618\(02\)00080-4](https://doi.org/10.1016/s1043-6618(02)00080-4)
11. Gallo A., Ferrara M., Perrone G. Phylogenetic study of polyketide synthases and nonribosomal peptide synthetases involved in the biosynthesis of mycotoxins // Toxins. 2013. Vol. 5. P. 717–742. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins5040717>
12. Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use // CAC/GL 46-2003. 13 p. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>
13. Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use // EFSA J. 2011. Vol. 9, N 6. Article ID 2193. 54 p. URL: <http://www.efsa.europa.eu>
14. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental health criteria 240. World Health Organization, 2009. Updated in 2020. 34 p. ISBN: 9789241572408.
15. Ricci A., Allende A., Bolton D., Chemaly M., Davies R., Gironeset R. et al. Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 7: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2017. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards) // EFSA J. 2018. Vol. 16, N 1. Article ID 5131. 43 p. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5131>
16. Guidance on safety evaluation of sources of nutrients and bioavailability of nutrient from the sources // EFSA J. 2018. Vol. 16, N 6. Article ID 5294. 35 p. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5294>.
17. Silano V., Baviera B.J.M., Bolognesi C., Bruschiweiler B.J., Cocconcelli P.S., Crebelli R. et al. Statement on the characterisation of microorganisms used for the production of food enzymes. EFSA CEP Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids) // EFSA J. 2019. Vol. 17, N 6. Article ID 5741. 13 p. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5741>
18. Analysis of JECFA's draft guideline on «Evaluation of enzyme preparations used in the manufacture of foods» // EFSA Supporting publication 2020. EN-1795. 8 p. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1795>

References

1. Bagryantseva O.V. Justification of the need to develop measures to manage risks associated with the use of food products produced using microbial synthesis. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (2): 64–76. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10017> (in Russian)
2. Rozhkova A.M., Sereda A.S., Tsurikova N.V., Nurtaeva A.K., Semenova M.V., Rimareva L.V., et al. Creation of a heterologous gene expression system on the basis of *Aspergillus awamori* recombinant strain. Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya [Applied Biochemistry and Microbiology]. 2011; 47 (3): 279–87. DOI: <https://doi.org/10.1134/S0003683811030124> (in English)
3. Rimareva L.V., Tsurikova N.V., Kostyleva E.V., Sereda A.S. Recombinant strain of filamentous fungus *Aspergillus awamori* – producer of a complex of enzymes glucoamylase and xylanase. RU Patent No. 2457246, priority dated 21.03.2011. (in Russian)
4. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals; Institute for Laboratory Animal Research (ILAR); Division on Earth and Life Studies (DELS); National Research Council of the national academies. Washington: National Academies Press, 2011.
5. Pivovarov Yu.P., Myalina L.I., Korolik V.V., et al. Criteria for evaluating the pathogenic properties of producer strains proposed for use in the microbiological synthesis industry. Methodical instructions. Moscow, 1992: 22 p. (in Russian)
6. Gause G. F. Determinant of actinomycetes: Genera of Streptomycetes, Streptovercillium, Chainia. Moscow: Kniga po Trebovaniyu, 2014. 248 p. ISBN 978-5-458-47107-7. (in Russian)
7. Loskutova L.V., Dubrovina N.I., Markel' A.L. Comparative analysis of the persistence of a conditioned passive avoidance reflex in rats with different forms of inherited hypertension. Neurosci Behav Physiol. 2007; 37 (6): 577–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11055-007-0055-y>
8. Raspopov R.V., Trushina E.N., Gmoshinsky I.V., Khotimchenko S.A. Bioavailability of iron oxide nanoparticles when used in food. Results of experiments on rats. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (3): 25–30. (in Russian)
9. Golubkina N.A. Fluorometric method for the determination of selenium. Zhurnal analiticheskoy khimii [Journal of Analytical Chemistry]. 1995; 50 (8): 492–7. (in Russian)
10. De Martinis B.S., Bianchi M.L.P. Methodology for urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine analysis by HPLC with electrochemical detection. Pharmacol Res. 2002; 46 (2): 129–31. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1043-6618\(02\)00080-4](https://doi.org/10.1016/s1043-6618(02)00080-4)
11. Gallo A., Ferrara M., Perrone G. Phylogenetic study of polyketide synthases and nonribosomal peptide synthetases involved in the biosynthesis of mycotoxins. Toxins. 2013; 5: 717–42. DOI: <https://doi.org/10.3390/toxins5040717>
12. Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use. CAC/GL 46-2003: 13 p. URL: <http://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/en/>
13. Guidance on the risk assessment of genetically modified microorganisms and their products intended for food and feed use. EFSA J. 2011; 9 (6): 2193. URL: <http://www.efsa.europa.eu>
14. Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. Environmental health criteria 240. World Health Organization, 2009. Updated in 2020: 34 p. ISBN: 9789241572408.
15. Ricci A., Allende A., Bolton D., Chemaly M., Davies R., Gironeset R., et al. Statement on the update of the list of QPS-recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA 7: suitability of taxonomic units notified to EFSA until September 2017. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards). EFSA J. 2018; 16 (1): 5131. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5131>
16. Guidance on safety evaluation of sources of nutrients and bioavailability of nutrient from the sources. EFSA J. 2018; 16 (6): 5294. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5294>.
17. Silano V., Baviera B.J.M., Bolognesi C., Bruschiweiler B.J., Cocconcelli P.S., Crebelli R., et al. Statement on the characterisation of microorganisms used for the production of food enzymes. EFSA CEP Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes and Processing Aids). EFSA J. 2019; 17 (6): 5741. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5741>
18. Analysis of JECFA's draft guideline on «Evaluation of enzyme preparations used in the manufacture of foods». In: EFSA Supporting publication 2020. EN-1795: 8 p. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1795>

Для корреспонденции

Богданова Ольга Георгиевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований»

Адрес: 665827, Российская Федерация, г. Ангарск, 12а микрорайон, д. 3

Телефон: (3955) 58-69-10

E-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2358-2280>

Богданова О.Г.¹, Ефимова Н.В.¹, Багаева Е.Е.², Тармаева Н.А.³

Оценка риска для здоровья населения, связанного с содержанием в растениеводческой продукции нитратов

Risk assessment for public health associated with nitrate content in crop products

Bogdanova O.G.¹, Efimova N.V.¹, Bagaeva E.E.², Tarmaeva N.A.³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований», 665827, г. Ангарск, Российская Федерация

² Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Бурятия, 670013, г. Улан-Удэ, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664003, г. Иркутск, Российская Федерация

¹ East-Siberian Institute of Medical and Ecological Research, 665827, Angarsk, Russian Federation

² Rospotrebnadzor for the Republic of Buryatia, 670013, Ulan-Ude, Russian Federation

³ Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Russian Federation

Возрастающая потребность населения в растениеводческой продукции (РП) делает постоянный мониторинг содержания нитратов все более актуальной задачей. Накопление разнонаправленных данных о влиянии нитратов на состояние организма требует проведения дальнейших исследований по оценке алиментарного риска, обусловленного их поступлением для населения различных регионов.

Цель работы – изучить уровни загрязнения нитратами РП и оценить связанный риск для здоровья детского и взрослого населения Прибайкальского региона.

Материал и методы. Характеристика контаминации РП нитратами дана по результатам социально-гигиенического мониторинга за 2015–2019 гг. Оценку экспозиции нитратами проводили по данным хронического суточного их поступ-

Финансирование. Работа выполнена в рамках средств, выделяемых для выполнения государственного задания ФГБНУ ВСИМЭИ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Богданова О.Г., Ефимова Н.В., Багаева Е.Е., Тармаева Н.А. Оценка риска для здоровья населения, связанного с содержанием в растениеводческой продукции нитратов // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 40–49. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-40-49>

Статья поступила в редакцию 16.10.2020. Принята в печать 17.05.2021.

Funding. The work was carried out at the expense of funds allocated for the implementation of the state task

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

For citation: Bogdanova O.G., Efimova N.V., Bagaeva E.E., Tarmaeva N.A. Risk assessment for public health associated with nitrate content in crop products. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 40–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-40-49> (in Russian)

Received 16.10.2020. **Accepted** 17.05.2021.

ления с РП. Для расчета коэффициентов опасности для различных возрастных групп населения использовали референтные уровни воздействия.

Результаты. Количество ежегодных исследований в среднем по Республике Бурятия составило 1000,6 [95% доверительный интервал (ДИ) 887,4–1113,8], доля РП с содержанием нитратов в концентрациях выше допустимого уровня отмечалась в среднем с частотой 4,51% (95% ДИ 4,11–4,91), что в 3,6 раза выше аналогичного показателя в среднем по России за 2019 г. – 1,26%. Алиментарное воздействие нитратов на взрослое население Республики Бурятия, обусловленное поступлением из РП, оценивается как допустимое на уровне средней центильной тенденции и как неблагоприятное на уровне 90-го центиля. У детского населения нитратное воздействие приводит к недопустимому риску на уровне средней центильной тенденции содержания контаминанта в РП, который превышает 1,0. Сравнительный анализ показателей безопасности РП рассматриваемых территорий выявил приоритетность нитратного загрязнения в ряде районов Республики Бурятия. Высокие уровни загрязнения нитратами РП обусловлены поступлением на потребительский рынок Республики Бурятия в первую очередь местной продукции, а также поставленной из других регионов России.

Заключение. В совокупности сложившаяся ситуация представляет определенный риск для здоровья и обуславливает необходимость дальнейшего углубленного изучения причин и факторов нитратной контаминации. Для снижения неопределенностей оценки риска для здоровья необходима актуализация данных об уровнях потребления РП различными группами населения, в том числе детьми дошкольного и младенческого возраста.

Ключевые слова: растениеводческая продукция, качество и безопасность, нитраты, оценка риска, нитратное загрязнение

The increasing need of the population for crop products (CP) makes continuous monitoring of nitrate content an increasingly urgent task. The accumulation of multidirectional data on the effect of nitrates on the state of the body requires further studies to assess the alimentary risk caused by their admission to the population of various regions.

The aim of the work was to study the levels of nitrate contamination of CP and assess the associated risk to the health of children and adults in the Baikal Region.

Material and methods. The characteristics of CP contamination with nitrates were given according to the results of socio-hygienic monitoring for 2015–2019. The exposure to nitrates was estimated according to the data of their chronic daily intake with RP. Reference exposure levels were used to calculate hazard quotients for different age groups of the population.

Results. The average number of annual studies in the Republic of Buryatia was 1000.6 [95% confidence interval (CI) 887.4–1113.8], the proportion of CP with nitrate content in concentrations above the permissible level was observed on average with a frequency of 4.51% (95% CI 4.11–4.91), which was 3.6 fold higher than the Russian average for 2019 – 1.26%. The alimentary effect of nitrates on the adult population of the Republic of Buryatia, due to admission from CP, was estimated as permissible at the level of the average centile trend, and as unfavorable at the level of the 90th centile. In children, nitrate exposure lead to an unacceptable risk at the level of the average centile tendency of the content of the contaminant in CP, which exceeded 1.0. A comparative analysis of CP safety indicators revealed the priority of nitrate pollution in a number of areas of the Republic of Buryatia. The high levels of CP nitrate contamination are primarily caused by the entrance of local products to the consumer market of the Republic of Buryatia.

Conclusion. Taken together, the current situation poses a certain health risk and necessitates further in-depth study of the causes and factors of nitrate contamination. To reduce health risk assessment uncertainties, it is necessary to update data on CP consumption levels among different population groups, including preschool and infant children.

Keywords: crop production, quality and safety, nitrates, risk assessment, nitrate pollution

Важнейшим фактором охраны здоровья населения является профилактика заболеваний, обусловленных неполноценным питанием и потреблением небезопасной пищевой продукции (ПП), основывающаяся на гигиенических критериях риска [1–3]. Вместе с тем наблюдаемый дефицит ресурсов здравоохранения, пер-

манентно существующий даже в условиях благополучной финансово-экономической ситуации, определяет первоочередное применение лишь таких мер, эффективность которых надежно обоснована с позиций доказательной медицины, причем желательно в тех же популяциях, в отношении которых их планируется применять [4].

В настоящее время, по данным отечественных [5–7] и зарубежных [8, 9] источников, остаются серьезными вызовы в сфере обеспечения качества и безопасности ПП, которые характеризуются контаминацией химическими и биологическими агентами с формированием повышенных рисков для здоровья населения разных возрастных и социальных категорий.

По данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году», в динамике с 2012 г. лидирующим загрязнителем стали нитраты – доля проб ПП с превышением гигиенических нормативов варьировала от 1,05 до 2,62%. Избыточное поступление нитратов с пищевыми продуктами из-за применения высоких доз азотных удобрений, используемых в современных технологиях выращивания растительных культур, и использования нитратных соединений в пищевой промышленности отрицательно влияет на организм человека и на его здоровье [10–12]. С другой стороны, Всемирный фонд исследования рака и Американский институт исследований рака оценивают фактические данные о рационе с высоким содержанием овощей и/или фруктов в контексте защиты от различных видов рака [13]. Многие сообщения указывают на положительное влияние оксида азота, образующегося в результате преобразования нитратов, на уровень артериального давления и общее улучшение состояния сердечно-сосудистой системы. Y.J. Lin и соавт. свидетельствуют, что воздействие нитратов и нитритов из овощей вряд ли приведет к значительным рискам для большинства групп населения, но может представлять потенциальный риск для дошкольников [14]. Доказано, что нитрат-ион малотоксичен, но благодаря действию анаэробных бактерий (в желудочно-кишечном тракте) 5–20% поступившего с пищей нитрата превращается в нитрит, который более токсичен, поскольку ассоциирован, в частности, с риском развития рака желудочно-кишечного тракта [15].

Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблемам качества и безопасности ПП, недостаточно данных о формировании рисков для здоровья населения регионов Сибири, обусловленных влиянием растениеводческой продукции (РП), контаминированной нитратами [4, 5]. В этой связи становится особенно актуальной задача выявления территорий и групп риска для разработки конкретных рекомендаций и проведения целенаправленных мероприятий по укреплению здоровья населения.

Цель исследования – изучить уровни загрязнения нитратами РП и оценить связанный риск для здоровья детского и взрослого населения Прибайкальского региона.

Материал и методы

Сведения о контаминации РП за 2015–2019 гг. получены в региональных информационных фондах социально-гигиенического мониторинга в Республике Бурятия. Ретроспективно проанализированы резуль-

таты исследований 5003 проб РП. Рассчитывали процент исследований, результаты которых превышали гигиенические нормативы по содержанию нитратов от общего числа исследований за каждый год и среднее значение за анализируемый период [16]. Содержание нитратов в различных видах РП: картофель, свекла, капуста, морковь, лук, огурцы, томаты, кабачки, дыни, арбузы, отобранных для исследования, определяли ионометрическим методом по МУ 5048-89 «Методические указания по определению нитратов и нитритов в продукции растениеводства». Нижний предел обнаружения нитратов – 6 мг на 1 дм³ анализируемого раствора, предел надежного определения нитратов в анализируемой пробе – 30 млн⁻¹ (мг/кг). Диапазон определения нитратов варьировал от 50,0 до 3000,0 мг/кг, погрешность метода – ±0,25 мг/кг от среднего результата. При сравнении аналитических результатов с величиной предельно допустимой концентрации использовали величину допустимого критического отклонения при доверительной вероятности $p=0,95$.

Расчет коэффициентов опасности проводили на среднем уровне поступления химических элементов с РП (средняя центильная тенденция – *Me*) и максимальный (90-й перцентиль) в соответствии с Р 2.1.10.1920-04 «Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду», МУ 2.3.7.2519-09 «Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население». Содержание нитратов представлено в виде средних величин и их 95% доверительных интервалов (ДИ). Объемы потребления принимали в соответствии со среднедушевым потреблением РП населением Республики Бурятия на основании данных территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Республике Бурятия. Рассчитано среднее потребление РП на человека в год. Потребление у детей принято согласно данным анкетирования родителей 228 обучающихся в возрасте 7 лет из 4 образовательных организаций Улан-Удэ, средняя масса тела ребенка составила 23,66 кг [17]. Средняя масса тела взрослого человека принята за 70 кг. Среднесуточные дозы рассчитывали исходя из среднего для выборки содержания нитратов в РП. По данным анкетирования 87,6% родителей обучающихся в образовательных организациях г. Улан-Удэ предпочитают овощи и картофель местного производства или выращенные на собственном приусадебном участке, 1,1% – импортного производства, 11,2% не имели предпочтений [17]. Для расчета неканцерогенных рисков использовали референтные уровни воздействия [референтные дозы – *RfD* (мг/кг)]. Оценку неканцерогенного риска для здоровья, связанного с воздействием химических контаминантов, проводили на основе расчетов коэффициентов опасности (*HQ*) по данным хронического суточного поступления нитратов с РП.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с помощью программного средства Statistica 10.0. Для оценки характера распределения ко-

Таблица 1. Содержание нитратов в растениеводческой продукции, поступающей населению Республики Бурятия, в зависимости от места нахождения производителей за 2015–2019 гг. (мг/кг)

Table 1. Nitrate content in crop products supplied to the population of the Republic of Buryatia, depending on the location of producers for 2015–2019 (mg/kg)

Страна (регион РФ) изготовитель растение- водческой продукции Country (region of the Russian Federation) manufacturer of crop products	Содержание нитратов / Nitrate content																	
	свекла beet		капуста белокачанная white cabbage		огурцы cucumbers		морковь carrot		томаты tomatoes		картофель potatoes		дыни melons		лук репчатый bulb onions		арбузы watermelon	
	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}	M (DM)* M (CI)	C _{min} ⁻ C _{max}
Республика Бурятия The Republic of Buryatia	939,6 (876,1– 1003,2)	91,0 – более 3000,0	347,5 (310,1– 385,0)	Менее 50,0 – более 3000,0	124,4 (112,9– 135,9)	70,0 – 253,5	130,2 (119,8– 140,6)	98,6 (92,3– 104,9)	60,0 – 139,8	149,4 (136,4– 162,5)	Менее 50,0 – 535,5	–	–	58,5 (54,0– 62,9)	Менее 50,0 – 183,0	–	–	
Иркутская область Irkutsk Region	757,6 (631,9– 883,4)	286,0 – 1073,5	354,6 (286,2– 423,0)	90,8 – 495,0	56,0 (50,5– 61,5)	Менее 50,0 – 70,0	107,5 (87,2– 127,9)	–	–	146,1 (134,4– 157,8)	Менее 50,0 – 385,5	–	–	68,2 (53,5– 82,9)	Менее 50,0 – 146,5	–	–	
Алтайский край Altai Region	–	–	–	–	–	–	165,2 (158,0– 172,4)	–	–	89,71 (74,13– 105,3)	62,0 – 134,5	–	–	51,6 (49,4– 53,8)	50 – 53,5	–	–	
Астраханская область Astrakhan Region	–	–	–	–	–	–	–	–	–	109,0 (99,3– 118,8)	57,0 – 171	–	–	61,8 (54,8– 68,7)	Менее 50,0 – 144,5	–	–	
Красноярский край Krasnoyarsk Region	1177,2 (946,3– 1408,2)	717,0 – более 3000,0	340,3 (254,7– 426,0)	108,0 – 762,0	–	–	190,3 (175,8– 204,7)	189,7 (181,4– 188,0)	Менее 50,0 – 222,0	137,6 (127,5– 147,7)	Менее 50,0 – 313,0	–	–	64,8 (62,1– 67,5)	Менее 50,0 – 77,0	–	–	
Новосибирская область Novosibirsk Region	925,2 (916,7– 933,6)	900,0 – 940,5	298,4 (272,5– 324,3)	229,5 – 361,0	249,3 (244,1– 254,5)	230,0 – 258,5	145,0 (142,2– 147,8)	–	–	121,2 (101,4– 141,0)	50,0 – 227,0	–	–	57,0 (54,2– 60,0)	52,0 – 63,0	–	–	
Китайская Народная Республика People's Republic of China	1157,1 (949,3– 1464,9)	99,0 – более 3000,0	421,6 (372,3– 470,8)	70,5 – более 3000,0	95,4 (72,3– 118,4)	Менее 50,0 – 277,0	94,2 (83,7– 104,7)	49,4 (43,0– 55,9)	Менее 50,0 – 74,0	143,8 (118,1– 169,4)	Менее 50,0 – 508,0	115,0 (16,7– 123,3)	90,0 – 130,0	59,0 (56,9– 61,1)	Менее 50,0 – 135,5	–	–	
Республика Казахстан The Republic of Kazakhstan	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	70,1 (63,9– 76,3)	Менее 50,0 – 209,5	–	–	Менее 50,0	Менее 50,0 – 56,0	
Республика Узбекистан The Republic of Uzbekistan	–	–	–	–	–	–	–	41,4 (25,6– 57,2)	Менее 50,0 – 53,0	–	–	Менее 50,0	Менее 50,0	51,0 (49,6– 52,4)	50,0 – 52,0	Менее 50,0	Менее 50,0	
Республика Таджикистан The Republic of Tajikistan	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Менее 50,0	Менее 50,0 – 60,0	Менее 50,0	Менее 50,0 – 52,0	Менее 50,0	Менее 50,0 – 67,0	

Примечание. М (ДИ) – среднее арифметическое значение и его 95% доверительный интервал.

Note. M (CI) – arithmetic mean and its 95% confidence interval.

личественных данных использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Для количественных переменных были рассчитаны: среднее арифметическое и его 95-процентный ДИ, медиана (*Me*) и 90-й процентиль; качественные данные оценивали по удельному весу и ошибке показателя. Для выявления территорий повышенного риска использован кластерный анализ (метод *k*-средних). Во всех исследованиях в качестве статистически значимых принимали различия при 95-процентной вероятности ($p < 0,05$).

Результаты

Анализ результатов санитарно-химических лабораторных исследований различных групп ПП в Прибайкальском регионе за 2015–2019 гг. показал, что нитратная контаминация обнаруживается в картофеле, овощах и бахчевых культурах. Определение нитратов в остальных группах пищевых продуктов (консервах мясорастительных с овощами, птичьих мясорастительных) не проводили. Количество ежегодных исследований в среднем по Республике Бурятия составило 1000,6 (95% ДИ 887,4–1113,8), доля РП с содержанием нитратов в концентрациях выше допустимого уровня отмечалась в среднем с частотой 4,51% (95% ДИ 4,11–4,91), что в 3,6 раза выше аналогичного среднефедеративного показателя – 1,26% [16]. С учетом частоты выявления РП с содержанием нитратов, превышающим гигиенические нормативы, дальнейшие исследования направлены на выявление ключевых моментов по управлению риском в Республике Бурятия.

Распределение видов РП по содержанию нитратов определило следующую последовательность (от большего к меньшему): свекла, капуста белокочанная, огурцы, морковь, томаты, картофель, дыни, лук репчатый, арбузы. Кроме этого, содержание нитратов значительно варьировало в зависимости от места производства РП (табл. 1). Так, наибольшая средняя концентрация нитратов отмечается в свекле, произведенной предприятиями Красноярского края, – 1177,2 мг/кг, наименьшая – из Иркутской области – 757,6 мг/кг. При этом максимальное содержание нитратов, более 3000,0 мг/кг, обнаружено в свекле, произведенной в Республике Бурятия, Красноярском крае и Китайской Народной Республике (КНР).

В капусте белокочанной наибольшая средняя концентрация нитратов обнаружена в продукции, импортируе-

мой из КНР, – 421,6 мг/кг, с максимальной концентрацией более 3000,0 мг/кг. В капусте белокочанной, произведенной в Республике Бурятия, также зарегистрирована указанная максимальная концентрация.

Среди производителей огурцов «лидером» стала Новосибирская область, где средняя концентрация нитратов составила 249,30 мг/кг, с максимальной концентрацией 258,5 мг/кг; по моркови и томатам – Красноярский край (соответственно 190,3 и 189,7 мг/кг). Максимальные концентрации нитратов отмечались в моркови, произведенной в Республике Бурятия, – 529,5 мг/кг, по томатам – предприятиями из Красноярского края – 222,0 мг/кг.

В картофеле наибольшие средние концентрации нитратов обнаружены у местных предприятий: из Республики Бурятия – 149,4 мг/кг, с максимальным содержанием до 535,5 мг/кг; по луку репчатому – у предприятий Иркутской области (68,2 мг/кг), при этом максимальные концентрации отмечались у местных предприятий Республики Бурятия – 183,0 мг/кг.

Среди бахчевых культур наибольшие средние концентрации обнаружены в дынях, произведенных КНР, – 115,0 мг/кг, при этом максимальные концентрации выявлены в продукции из Республики Казахстан – 209,5 мг/кг.

Необходимо отметить, что более низкое содержание нитратов зарегистрировано в РП, поступающей из южных территорий (Астраханская область, Республика Узбекистан, Республика Таджикистан). Наибольшие концентрации нитратов выявлены в РП, производимой в регионах Западной и Восточной Сибири (Красноярский край, Новосибирская область и Республика Бурятия).

В ходе кластерного анализа методом *k*-средних выделены 3 группы муниципальных образований, различающиеся по уровням среднего содержания нитратов в РП, отобранной на потребительском рынке вне зависимости от места нахождения производителя (табл. 2). Так, 1-й кластер включал Кяхтинский, Тарбагатайский районы и г. Улан-Удэ, что составило 13,6% территорий; во 2-й кластер вошли около трети районов (Северо-Байкальский, Мухоршибирский, Заиграевский, Тункинский, Хоринский, Кабанский и Джидинский), в 3-й кластер вошли остальные (чуть более половины) районы. Евклидово расстояние достигло максимального между 1-м и 3-м кластерами ($d=1,124$), расстояния между 1-м и 2-м и 2-м и 3-м были близки (0,588 и 0,569 соответственно).

Сравнение полученных результатов показало, что коэффициент опасности *HQ*, обусловленный поступлением нитратов с РП, на уровне средней центильной

Таблица 2. Характеристика кластеров по содержанию нитратов в растениеводческой продукции

Table 2. Characteristics of clusters by the content of nitrates in crop products

Кластер <i>Cluster</i>	Содержание нитратов, мг/кг/ <i>The content of nitrates, mg/kg</i>		Число районов в кластере/ <i>The number of districts in the cluster</i>	
	среднее/ <i>the average</i>	$C_{\min}-C_{\max}$	абс./ <i>abs.</i>	%
1	281,3	25,6–2321,9	3	13,6
2	179,0	32,8–1451,8	7	31,8
3	126,3	64,7–315,4	12	54,5

Таблица 3. Коэффициенты опасности, обусловленные поступлением нитратов с растениеводческой продукцией в Республике Бурятия

Table 3. Hazard quotients due to nitrate consumption with crop products in the Republic of Buryatia

Виды растениеводческой продукции <i>Types of crop production</i>	I (среднесуточное поступление нитратов, мг/кг×сут) <i>I (average daily intake of nitrates, mg/kg×day)</i>		Потребление растениеводческой продукции, кг/сут <i>Consumption of crop products, kg/day</i>	HQ _{нитратов} <i>HQ_{nitrates}</i>	
	средняя центильная тенденция <i>average centile trend</i>	90-й процентиль <i>90th percentile</i>		средняя центильная тенденция <i>average centile trend</i>	90-й процентиль <i>90th percentile</i>
Взрослое население (всего) <i>Adult population (total)</i>					
Картофель <i>Potatoes</i>	0,38	0,69	0,18	0,24	0,43
Овощи и бахчевые <i>Vegetables and melons</i>	0,74	1,82	0,21	0,46	1,14
Всего растениеводческая продукция <i>Total crop production</i>	1,06	2,29	0,39	0,66	1,43
Взрослое население, проживающее в городской местности <i>Adult population living in urban areas</i>					
Картофель <i>Potatoes</i>	0,41	0,73	0,19	0,25	0,46
Овощи и бахчевые <i>Vegetables and melons</i>	0,88	2,17	0,25	0,55	1,35
Всего растениеводческая продукция <i>Total crop production</i>	1,29	2,90	0,44	0,80	1,81
Взрослое население, проживающее в сельской местности <i>Adult population living in rural areas</i>					
Картофель <i>Potatoes</i>	0,36	0,65	0,17	0,23	0,41
Овощи и бахчевые <i>Vegetables and melons</i>	0,53	1,30	0,15	0,33	0,81
Всего растениеводческая продукция <i>Total crop production</i>	0,89	1,95	0,32	0,56	1,22
Детское население (в возрасте 7 лет)* <i>Child population (at the age of 7)*</i>					
Картофель <i>Potatoes</i>	0,95	1,71	0,15	0,59	1,07
Овощи и бахчевые <i>Vegetables and melons</i>	1,66	4,10	0,16	1,04	2,57
Всего растениеводческая продукция <i>Total crop production</i>	2,61	5,81	0,31	1,63	3,64

* – по данным анкетирования.

* – according to the survey data.

тенденции превышал допустимый уровень в детской популяции (табл. 3), в том числе в группе РП: всего растениеводческая продукция (1,63) и овощи и бахчевые (1,04).

Коэффициенты опасности HQ, связанные с контаминацией нитратами РП, для взрослого населения превышали допустимый предел (HQ>1) на уровне Me в муниципальных образованиях 1-го кластера: Кяхтинский (HQвзр=1,39), Тарбагатайский (HQвзр=1,36), г. Улан-Удэ (HQвзр=1,10), а также в Северо-Байкальском районе, вошедшем во 2-й кластер (HQвзр=1,01). На уровне 90-го перцентиля HQ>1 выявлен в 9 районах 1-го и 2-го кластеров: Кяхтинский (HQвзр=1,85), Тарбагатайский (HQвзр=1,87), Прибайкальский (HQвзр=1,48),

Тункинский (HQвзр=1,31), г. Улан-Удэ (HQвзр=1,29), Северо-Байкальский (HQвзр=1,16), Кабанский (HQвзр=1,14), Хоринский (HQвзр=1,11), Мухоршибирский (HQвзр=1,01). Для населения районов 3-го кластера во всех возрастных группах HQ не превышал допустимый уровень. Уровни риска для взрослого и детского населения, обусловленные воздействием нитратов, не представляли опасности.

Обсуждение

На изучаемых территориях приоритетными контаминантами (по доле проб продукции, не соответствующей нормативам по содержанию химических за-

грязнителей) были нитраты, что характерно для всей территории страны, по данным государственного доклада «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2019 году». Исследования показывают, что концентрация нитратов в овощах связана с различными факторами: биологическими свойствами растений, интенсивностью света, типом почвы, температурой, влажностью, зрелостью растения, периодом роста, временем сбора урожая, сроками хранения и источником азота [18, 19]. Установлено, что уровни нитратов были выше в листовых, корнеплодных культурах и плодах овощных культур [14, 20]. Z. Kalaucioğlu, F.B. Erim, обобщая многие данные, убедительно доказали, что концентрация нитратов в РП соответствует следующему порядку: лист > стебель > корень > соцветие > плод > зерно [21]. Y.J. Lin и соавт. показали, что концентрации нитратов в листовых овощах находятся в пределах от 274 до 1641 (545 ± 873) мг/кг, а в корнеплодах (морковь, редис-дайкон, картофель, сладкий картофель) их уровни значительно ниже ($1,26 \pm 14,1$; $1,40 - 8,20$ мг/кг) [14].

В пробах, отобранных в Прибайкальском регионе, содержание нитратов в основных группах РП местных предприятий составило ($M \pm STD$): в свекле – $938,64 \pm 32,44$ мг/кг, капусте белокочанной – $347,54 \pm 19,12$ мг/кг, картофеле – $149,44 \pm 6,66$ мг/кг, моркови – $130,23 \pm 5,29$ мг/кг, огурцах – $124,41 \pm 5,86$ мг/кг, томатах – $98,63 \pm 3,22$ мг/кг, луке репчатом – $58,45 \pm 2,25$ мг/кг. Рацион жителей Прибайкалья существенно отличается от пищевых предпочтений населения южных регионов России [3, 10, 11] и других стран мира [14, 22, 23]. Поэтому в химико-аналитических исследованиях основное внимание уделено видам РП, широко используемой местным населением. Нами установлено, что большое накопление нитратов отмечено в таких РП местного производства, как картофель, свекла, морковь, лук репчатый, являющихся важными источниками поступления токсиканта в организм. Кроме этого, в капусте белокочанной и дыне производства КНР также обнаружено максимальное содержание нитратов.

Анализ распределения по кластерам муниципальных образований Республики Бурятия и результатов оценки HQ позволяет выявить некоторые общие характеристики, которые могут быть одной из причин появления на рынке РП, не соответствующей гигиеническим требованиям по химической безопасности. На территориях, вошедших в 1-й кластер, наблюдалось наиболее высокое загрязнение РП нитратами, данные районы отличались неудовлетворительной обеспеченностью РП собственного производства и большим объемом завозной продукции, так как 92,80% составляют городские жители. 2-й кластер преимущественно представлен южными районами с аграрной направленностью и относительно большой обеспеченностью собственной овощной продукцией. Загрязнение нитратами РП в данных районах (Северо-Байкальский, Мухоршибирский, Заиграевский, Тункинский, Хоринский, Кабанский и Джидинский)

в 2 раза ниже, чем в 1-м кластере. Наименьшее количество нитратов обнаружено в пробах РП, отобранной в сельских районах, вошедших в 3-й кластер.

Следует особо подчеркнуть, что величина HQ по содержанию нитратов при потреблении РП детским населением превышала допустимое значение ($HQ > 1$). Сегодня преобладает точка зрения, что ПП не могут быть причиной отравления нитратами не только у взрослых [17, 22, 24, 25], но и у детей [14, 26, 27]. К ведущей причине развития метгемоглобинемии у младенцев относят загрязнение нитратами питьевой воды на уровне > 10 мг/л [28], что определяет необходимость наших дальнейших исследований на территориях риска.

Проведенное исследование показало, что на территории Республики Бурятия, как и в других крупных регионах, например в Красноярском крае [5] и в Иркутской области [6], загрязнение РП нитратами мозаично. Это связано с несколькими причинами. Во-первых, с геохимической неоднородностью рассматриваемых территорий, общая площадь которых составляет 3492,9 тыс. км², или 68% от площади Сибирского федерального округа и 20,4% от Российской Федерации, и превышает площадь всей Европы. Во-вторых, для накопления в РП химических веществ большое значение имеют особенности применения агропромышленных технологий [3]. По мнению Н.Н. Пигаревой и соавт., для почв Бурятии, в силу зональных биоклиматических особенностей, характерно сдерживание интенсивности микробиологических процессов гумификации и минерализации органического материала, поскольку экологический оптимум микробиоценоза ($23 - 40$ °C) практически не достигается: прогреваемость верхних слоев почвы (0–20 см) до $20 - 22$ °C наблюдается непродолжительное время, тогда как температура нижележащих слоев не поднимается выше 15 °C. Все это обуславливает значительное различие в уровне плодородия, характере профильного распределения гумуса, природной обогащенности его азотом [29]. В связи с вышесказанным можно предположить, что для повышения урожайности РП местными предприятиями и индивидуальными хозяйствами применяется бесконтрольное внесение азотистых удобрений, а короткий период вегетации не способствует снижению нитратов в РП до сбора урожая.

Заключение

Проведенные региональные исследования и их аналитическая обработка позволили предположить, что высокие уровни загрязнения нитратами РП обусловлены поступлением на потребительский рынок Республики Бурятия в первую очередь местной РП (свекла, капуста, картофель), а также поставленной РП из других регионов России, представленных в табл. 1.

На территории республики в качестве зоны риска по воздействию нитратов, поступающих с РП, следует рассматривать отдельные муниципальные образования

Республики Бурятия (г. Улан-Удэ, Кяхтинский, Тарбагатайский, Северо-Байкальский районы). Алиментарное воздействие нитратов на взрослое население Республики Бурятия, обусловленное поступлением из РП, оценивается как допустимое на уровне средней центильной тенденции содержания контаминанта (НҚ<1,0) и как неблагоприятное на уровне 90-го центиля (НҚ>1,0), что соответствует предельно допустимому риску и требует проведения системного мониторинга и контроля содержания нитратов. При этом особое внимание следует уделять группе РП с наибольшим вкладом в экспозицию – овощи и бахчевые (свекла, капуста, морковь, лук репчатый). У детского населения нитратное воздействие приводит к недопустимому риску (НҚ на уровне средней центильной тенденции содержания контаминанта в РП превышает 1,0).

Для снижения неопределенностей оценки риска для здоровья необходима актуализация данных об уровнях потребления ПП различными группами населения, в том числе детьми дошкольного и младенческого возраста. Кроме этого, при оценке потенциального риска для здоровья человека, связанного с потреблением РП, весьма важен учет потери нитратов при приготовлении пищи. По данным Н. Salehzadeh и соавт. (2020), процесс термической обработки в виде варки снижает содержание нитратов в сырых овощах на 4,1–13,4%, в то время как в процессе жарки отмечается противоположная тенденция – содержание нитратов в РП увеличивается на 12,4–29,9% [30, 31]. В совокупности сложившаяся ситуация представляет определенный риск для здоровья и обуславливает необходимость дальнейшего углубленного изучения причин и факторов нитратной контаминации.

Сведения об авторах

Богданова Ольга Георгиевна (Olga G. Bogdanova) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (Ангарск, Российская Федерация)

E-mail: olga.bogdanova2001@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2358-2280>

Ефимова Наталья Васильевна (Natalia V. Efimova) – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эколого-гигиенических исследований ФГБНУ «Восточно-Сибирский институт медико-экологических исследований» (Ангарск, Российская Федерация)

E-mail: medecolab@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7218-2147>

Багаева Елена Евгеньевна (Elena E. Bagaeva) – начальник отдела социально-гигиенического мониторинга Управления Роспотребнадзора по Республике Бурятия (Улан-Удэ, Российская Федерация)

E-mail: багаева75@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1867-8130>

Тармаева Наталия Анатольевна (Nataliia A. Tarmaeva) – студент ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России (Иркутск, Российская Федерация)

E-mail: t38_69@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5620-2803>

Литература

1. Попова А.Ю. Анализ риска – стратегическое направление обеспечения безопасности пищевых продуктов // Анализ риска здоровью. 2018. № 4. С. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.01>
2. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Хотимченко С.А. Нормативная база оценки качества и безопасности пищи // Российский журнал восстановительной медицины. 2017. № 2. С. 74–120. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29111621>
3. Шур П.З., Зайцева Н.В., Хотимченко С.А., Федоренко Е.В., Сычик С.И., Фокин В.А. и др. К вопросу об установлении допустимого суточного потребления химических веществ в пищевых продуктах в соответствии с критериями риска для здоровья // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 2. С. 189–195. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-189-195>
4. Турчанинов Д.В., Вильмс Е.А., Глаголева О.Н., Козубенко О.В., Данилова Ю.В., Гогадзе Н.В., Турчанинова М.С. Подходы к оценке и ведущие направления профилактики неблагоприятного воздействия комплекса факторов питания и образа жизни на здоровье населения // Гигиена и санитария. 2015. Т. 94, № 6. С. 15–19. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24858864>
5. Васильевский А.М., Куркатов С.В. Гигиеническая оценка производств продуктов питания в Красноярском крае // Вопросы питания. 2012. Т. 81, № 2. С. 46–50.
6. Тармаева И.Ю., Ефимова Н.В., Баглушкина С.Ю., Белых А.И. Контаминация пищевого сырья и пищевых продуктов в Иркутской области // Здоровье населения и среда обитания. 2017. Т. 295, № 10. С. 43–45. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2017-295-10-43-45>
7. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Кешабянц Э.Э., Михайлов Н.А., Камбаров А.О. Разработка и оценка достоверности базового индекса здорового питания населения России // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 6. С. 34–44. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-201910062>
8. Pereira J.L., Castro M.A., Hopkins S., Gugger C., Fisberg R.M., Fisberg M. Prevalence of consumption and nutritional content of breakfast meal among adolescents from the Brazilian National Dietary Survey // J. Pediatr. (Rio J.). 2018. Vol. 94, N 6. P. 630–641. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jped.2017.10.004>
9. ter Borg S., Verlaan S., Mijnders D.M., Schols J.M., de Groot L.C., Luiking Y.C. Macronutrient intake and inadequacies of community-dwelling older adults, a systematic review // Ann. Nutr.

- Metab. 2015. Vol. 66, N 4. P. 242–255. DOI: <http://doi.org/10.1159/000435862>
10. Салдан И.П., Швед О.И., Баландович Б.А., Нагорняк А.С., Мазко О.Н., Макарова О.Г. и др. Оценка уровней рисков при воздействии на организм человека нитратного компонента пищевого рациона // Анализ риска здоровью. 2018. № 4. С. 81–88. DOI: <http://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.09.eng>
 11. Ларионова Т.К., Бакиров А.Б., Даукаев Р.А. Оценка питания взрослого населения Республики Башкортостан // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 5. С. 37–42. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10051>
 12. Сазонова О.В., Горбачев Д.О., Нурдина М.С., Купаев В.И., Бородин Л.М., Гаврюшин М.Ю. и др. Гигиеническая характеристика фактического питания трудоспособного населения Самарской области // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 4. С. 32–38. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10039>
 13. Karwowska M., Kononiuk A. Nitrates/nitrites in food – risk for nitrosative stress and benefits // Antioxidants. 2020. Vol. 9, N 3. P. 241. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9030241>
 14. Lin Y.J., Cheng C.J., Chen J.W., Lin Z. Incorporating exogenous and endogenous exposures into dietary risk assessment of nitrates and nitrites in vegetables: a probabilistic integrated toxicokinetic modeling approach // J. Agric. Food Chem. 2020. Vol. 68, N 4. P. 1079–1090. DOI: <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06720>
 15. Merino L., Darnerud P.O., Toldrá F., Ilbäck N.-G. Time-dependent depletion of nitrite in pork/beef and chicken meat products and its effect on nitrite intake estimation // Food Addit. Contam. 2016. Vol. 33. P. 186–192.
 16. Май И.В., Никифорова Н.В. Методические подходы к оптимизации лабораторного контроля безопасности продукции в рамках риск-ориентированной модели надзора // Гигиена и санитария. 2019. Т. 98, № 2. С. 205–213. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-205-213>
 17. Ефимова Н.В., Тармаева И.Ю., Ханхареев С.С., Богданова О.Г. Питание и здоровье школьников Республики Бурятия. Иркутск : Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии Сибирского отделения РАМН, 2012. 164 с.
 18. Hmelak G.A., Cencič A. Nitrate in vegetables and their impact on human health. A review // Acta Aliment. 2013. Vol. 42, N 2. P. 158–172. DOI: <http://doi.org/10.1556/AAlim.42.2013.2.4>
 19. Salehzadeh H., Maleki A., Rezaee R., Shahmoradi B., Ponnnet K. The nitrate content of fresh and cooked vegetables and their health-related risks // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 1. Article ID e0227551. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0227551>
 20. Williams G.M., Aardema M., Acquavella J. et al. A review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment // Crit. Rev. Toxicol. 2016. Vol. 46, suppl. 1. P. 3–20. DOI: <http://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214677>
 21. Kalaycıoğlu Z., Erim F.B. Nitrate and nitrites in foods: worldwide regional distribution in view of their risks and benefits // J. Agric. Food Chem. 2019. Vol. 67, N 26. P. 7205–7222. DOI: <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01194>
 22. Wikoff D., Thompson C., Rager J., Chappell G., Fitch S., Doepker C. Benefit-risk analysis for foods (BRAFO): Evaluation of exposure to dietary nitrates // Food Chem. Toxicol. 2018. Vol. 120. P. 709–723. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.031>
 23. Jackson J.K., Patterson A.J., MacDonald-Wicks L.K. et al. Vegetable nitrate intakes are associated with reduced self-reported cardiovascular-related complications within a representative sample of middle-aged Australian women, prospectively followed up for 15 years // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 2. P. E240. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu11020240>
 24. Bahadoran Z., Mirmiran P., Ghasemi A., Carlström M., Azizi F., Hadaegh F. Vitamin c intake modify the impact of dietary nitrite on the incidence of type 2 diabetes: a 6-year follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study // Nitr. Oxid. 2017. Vol. 62. P. 24–31. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.niox.2016.11.005>
 25. Blekkenhorst L.C., Lewis J.R., Prince R.L. et al. Nitrate-rich vegetables do not lower blood pressure in individuals with mildly elevated blood pressure: a 4-wk randomized controlled crossover trial // Am. J. Clin. Nutr. 2018. Vol. 107, N 6. P. 894–908. DOI: <http://doi.org/10.1093/ajcn/nqy061>
 26. Larsson K., Darnerud P.O., Ilbäck N.G., Merino L. Estimated dietary intake of nitrite and nitrate in Swedish children // Food Addit. Contam. Part A Chem. Anal. Control Expo Risk Assess. 2011. Vol. 28, N 5. P. 659–666. DOI: <http://doi.org/10.1080/19440049.2011.555842>
 27. Chan T.Y. Vegetable-borne nitrate and nitrite and the risk of methaemoglobinaemia // Toxicol. Lett. 2011. Vol. 200. P. 107–108. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.11.002>
 28. Fossen J.S. Methemoglobinemia: infants at risk // Curr. Probl. Pediatr. Adolesc. Health Care. 2019. Vol. 49, N 3. P. 57–67. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.03.002>
 29. Пигарева Н.Н., Корсунова Т.М., Пьянкова Н.А. Гумусное состояние почв Бурятии // Плодородие. 2008. № 1. С. 6–7.
 30. Haftbaradaran S., Khoshgoftarmenesh A.H., Malakouti M.J. Potential health impacts from different vegetable nitrate intake scenarios and providing strategies to manage the risks for Iranian population // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. 2018. Vol. 25, N 25. P. 25 432–25 442. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11356-018-2554-5>
 31. Salehzadeh H., Maleki A., Rezaee R., Shahmoradi B., Ponnnet K. The nitrate content of fresh and cooked vegetables and their health-related risks // PLoS One. 2020. Vol. 15, N 1. Article ID e0227551. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0227551>

References

1. Popova A.Yu. Risk analysis as a strategic sphere in providing food products safety. Analiz riska zdorov'yu [Health Risks Analysis]. 2018; (4): 4–12. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.01> (in Russian)
2. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Khotimchenko S.A. The regulatory framework for assessing the quality and safety of food. Rossiyskiy zhurnal vosstanovitel'noy meditsiny [Russian Journal of Rehabilitation Medicine]. 2017; (2): 74–120. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=29111621> (in Russian)
3. Shur P.Z., Zaytseva N.V., Khotimchenko S.A., Fedorenko E.V., Sychik S.I., Fokin V.A., et al. On the issue of establishing the allowable daily intake of chemicals in food products in accordance with health risk criteria. Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]. 2019; 98 (2): 189–95. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-189-195> (in Russian)
4. Turchaninov D.V., Vil'ms E.A., Glagoleva O.N., Kozubenko O.V., Danilova Yu.V., Gogadze N.V., Turchaninova M.S. Assessment approaches and leading directions for the prevention of the adverse effects of a complex of nutrition factors and lifestyle on public health. Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]. 2015; 94 (6): URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=2485886415-9>. (in Russian)
5. Vasilovsky A.M., Kurkatov S.V. Hygienic assessment of food production in the Krasnoyarsk Territory. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2012; 81 (2): 46–50. (in Russian)
6. Tarmaeva I.Yu., Efimova N.V., Baglushkina S.Yu., Belykh A.I. Contamination of food raw materials and food products in the Irkutsk region. Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya [Public Health and Life Environment]. 2017; 295 (10): 43–5. DOI: <http://doi.org/10.35627/2219-5238/2017-295-10-43-45> (in Russian)
7. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., Mihaylov N.A., Kambarov A.O. Development and assessment of the reliability of the basic index of healthy nutrition in the population of Russia. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019; 98 (6): 34–44. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-201910062> (in Russian)

8. Pereira J.L., Castro M.A., Hopkins S., Gugger C., Fisberg R.M., Fisberg M. Prevalence of consumption and nutritional content of breakfast meal among adolescents from the Brazilian National Dietary Survey. *J Pediatr (Rio J)*. 2018; 94 (6): 630–41. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jpmed.2017.10.004>
9. ter Borg S., Verlaan S., Mijnarends D.M., Schols J.M., de Groot L.C., Luiking Y.C. Macronutrient intake and inadequacies of community-dwelling older adults, a systematic review. *Ann Nutr Metab*. 2015; 66 (4): 242–55. DOI: <http://doi.org/10.1159/000435862>
10. Saldan I.P., Shved O.I., Balandovich B.A., Nagornyyak A.S., Mazko O.N., Makarova O.G., et al. Assessment of risks caused by impacts exerted on a human body by nitrates contained in food products. *Analiz riska zdorov'yu [Health Risks Analysis]*. 2018; (4): 81–8. DOI: <http://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.09.eng> (in Russian)
11. Larionova T.K., Bakirov A.B., Daukaev R.A. Nutritional assessment of adult population of the Republic of Bashkortostan. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (5): 37–42. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10051> (in Russian)
12. Sazonova O.V., Gorbachev D.O., Nurdina M.S., Kupaev V.I., Borodina L.M., Gavryushin M.Yu., et al. Hygienic characteristics of actual nutrition of the working population Samara Region. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (4): 32–8. DOI: <http://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10039> (in Russian)
13. Karwowska M., Kononiuk A. Nitrates/nitrites in food – risk for nitrosative stress and benefits. *Antioxidants*. 2020; 9 (3): 241. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox9030241>
14. Lin Y.J., Cheng C.J., Chen J.W., Lin Z. Incorporating exogenous and endogenous exposures into dietary risk assessment of nitrates and nitrites in vegetables: a probabilistic integrated toxicokinetic modeling approach. *J Agric Food Chem*. 2020; 68 (4): 1079–90. DOI: <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b06720>
15. Merino L., Darnerud P.O., Toldrá F., Ilbäck N.-G. Time-dependent depletion of nitrite in pork/beef and chicken meat products and its effect on nitrite intake estimation. *Food Addit Contam*. 2016; 33: 186–92.
16. May I.V., Nikiforova N.V. Methodological approaches to optimizing laboratory control of product safety in the framework of a risk-based surveillance model. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2019; 98 (2): 205–13. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-205-213> (in Russian)
17. Efimova N.V., Tarmaeva I.Yu., Khankhareev S.S., Bogdanova O.G. Nutrition and health of schoolchildren in the Republic of Buryatia. *Irkutsk: Nauchnyy tsentr rekonstruktivnoy i vosstanovitel'noy khirurgii Sibirskogo otdeleniya RAMN*, 2012: 164 p (in Russian)
18. Hmelak G.A., Cencič A. Nitrate in vegetables and their impact on human health. A review. *Acta Aliment*. 2013; 42 (2): 158–72. DOI: <http://doi.org/10.1556/AAlim.42.2013.2.4>
19. Salehzadeh H., Maleki A., Rezaee R., Shahmoradi B., Ponnet K. The nitrate content of fresh and cooked vegetables and their health-related risks. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0227551. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0227551>
20. Williams G.M., Aardema M., Acquavella J., et al. A review of the carcinogenic potential of glyphosate by four independent expert panels and comparison to the IARC assessment. *Crit Rev Toxicol*. 2016; 46 (1): 3–20. DOI: <http://doi.org/10.1080/10408444.2016.1214677>
21. Kalaycıoğlu Z., Erim F.B. Nitrate and nitrites in foods: worldwide regional distribution in view of their risks and benefits. *J Agric Food Chem*. 2019; 67 (26): 7205–22. DOI: <http://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b01194>.
22. Wikoff D., Thompson C., Rager J., Chappell G., Fitch S., Doepker C. Benefit-risk analysis for foods (BRAFO): Evaluation of exposure to dietary nitrates. *Food Chem Toxicol*. 2018; 120: 709–23. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.fct.2018.08.031>
23. Jackson J.K., Patterson A.J., MacDonald-Wicks L.K., et al. Vegetable nitrate intakes are associated with reduced self-reported cardiovascular-related complications within a representative sample of middle-aged Australian women, prospectively followed up for 15 years. *Nutrients*. 2019; 11 (2): E240. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu11020240>
24. Bahadoran Z., Mirmiran P., Ghasemi A., Carlström M., Azizi F., Hadaegh F. Vitamin c intake modify the impact of dietary nitrite on the incidence of type 2 diabetes: a 6-year follow-up in Tehran Lipid and Glucose Study. *Nitr Oxid*. 2017; 62: 24–31. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.niox.2016.11.005>
25. Blekkenhorst L.C., Lewis J.R., Prince R.L., et al. Nitrate-rich vegetables do not lower blood pressure in individuals with mildly elevated blood pressure: a 4-wk randomized controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr*. 2018; 107 (6): 894–908. DOI: <http://doi.org/10.1093/ajcn/nqy061>
26. Larsson K., Darnerud P.O., Ilbäck N.G., Merino L. Estimated dietary intake of nitrite and nitrate in Swedish children. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2011; 28 (5): 659–66. DOI: <http://doi.org/10.1080/19440049.2011.555842>
27. Chan T.Y. Vegetable-borne nitrate and nitrite and the risk of methaemoglobinemia. *Toxicol Lett*. 2011; 200: 107–8. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.11.002>
28. Fossen J.S. Methemoglobinemia: infants at risk. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2019; 49 (3): 57–67. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cppeds.2019.03.002>
29. Pigareva N.N., Korsunova T.M., P'yankova N.A. Humus state of soils in Buryatia. *Plodorodie [Fertility]*. 2008; (1): 6–7. (in Russian)
30. Haftbaradaran S., Khoshgoftarmanesh A.H., Malakouti M.J. Potential health impacts from different vegetable nitrate intake scenarios and providing strategies to manage the risks for Iranian population. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2018; 25 (25): 25 432–42. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11356-018-2554-5>
31. Salehzadeh H., Maleki A., Rezaee R., Shahmoradi B., Ponnet K. The nitrate content of fresh and cooked vegetables and their health-related risks. *PLoS One*. 2020; 15 (1): e0227551. DOI: <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0227551>

Для корреспонденции

Шевелева Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-83
 E-mail: sheveleva@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>

Шевелева С.А., Хотимченко С.А., Минаева Л.П., Смотрина Ю.В.

Минорные количества антибиотиков в пищевых продуктах: в чем риски для потребителей

Minor antibiotics residues in food: what are the risks for consumers

Sheveleva S.A., Khotimchenko S.A., Minaeva L.P., Smotrina Yu.V.

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

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

Проблема загрязнения пищевой продукции остатками антибиотиков не теряет актуальности повсеместно, причем наиболее широкое распространение имеют количества контаминантов на уровне регламентируемых значений. Это вызывает озабоченность специалистов в сфере производства и переработки животноводческой продукции и инициирует их обращения в научные организации гигиенического профиля за разъяснением о потенциальном вреде для здоровья, связанном с потреблением низких доз антибиотиков с пищей.

Материал и методы. Проведены анализ и обобщение данных научных источников и официальных документов в сфере оценки рисков для здоровья при потреблении антибиотиков с пищей, с акцентом на эффекты минорных количеств (на уровне субингибиторных значений, лежащих ниже минимальных ингибирующих концентраций).

Результаты и обсуждение. Освещены вопросы прямого и опосредованного воздействия на человека антибиотиков в низких дозах, в том числе формирования резистентности кишечных бактерий и ускорения эволюции микробов, кумуляции в организме, вероятности аллергических реакций, а также сохранности в пищевой продукции при термообработке. Показана роль малых доз антибиотиков как аналогов биологически активных бактериальных метаболитов, которые, не оказывая токсического действия на макроорганизм, служат триггерами изменений в микробных экосистемах человека, животных и объектов среды обитания через механизм регуляции транскрипции у микробов и активизации горизонтального трансфера генов, кодирующих резистентность и соединенные с ней признаки. Подчеркнута негативность непропорционально

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Шевелева С.А., Хотимченко С.А., Минаева Л.П., Смотрина Ю.В. Минорные количества антибиотиков в пищевых продуктах: в чем риски для потребителей // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 50–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-50-57>
Статья поступила в редакцию 16.02.2021. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The research has no sponsorship.

Conflicts of Interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Sheveleva S.A., Khotimchenko S.A., Minaeva L.P., Smotrina Yu.V. Minor antibiotics residues in food: what are the risks for consumers. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 50–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-50-57> (in Russian)

Received 16.02.2021. **Accepted** 17.05.2021.

широкого применения тетрациклинов в сельском хозяйстве как причины глобализации резистентности трансмиссивного типа, что обосновано данными о способности их субингибиторных доз индуцировать экспрессию самого большого числа механизмов ее формирования и наиболее сильно провоцировать горизонтальный перенос сцепленных генов между микробами. Подтверждена необходимость сохранения действующего в Евразийском экономическом союзе максимально допустимого уровня тетрациклинов ($\leq 0,01$ мг/кг продукта), находящегося в зоне 0,05–0,1 минимальных ингибирующих концентраций для большинства чувствительных бактерий, безопасных в плане индукции резистентности.

Заключение. Адекватное нормирование антибиотиков в пищевой продукции признано мерой управления рисками и прямыми, и опосредованными негативными последствиями для здоровья человека, так как необходимость обеспечения максимально допустимого уровня требует от производителей строгого соблюдения доз, продолжительности применения и сроков отмены препаратов, снижая вероятность выработки резистентности в желудочно-кишечном тракте животных, а также нагрузку окружающей среды резистентными микробами и их передачу по пищевой цепи. Лежащее в основе нормирования установление микробиологической допустимой суточной дозы должно совершенствоваться путем включения в биологические конечные точки определения селекции корезистентности кишечных бактерий под влиянием нормируемого препарата как маркера индукции горизонтального трансфера генов резистентности.

Ключевые слова: антибиотикоустойчивость, тетрациклины, остаточные количества тетрациклинов, безопасность пищевых продуктов, микроорганизмы

The problem of contamination of foodstuffs with antibiotic residues does not lose its relevance everywhere, and the most widespread are the quantities of contaminants at the level of regulated values. This raises the concern of specialists in the field of production and processing of livestock products and initiates their appeal to scientific organizations of the hygienic profile for an explanation of the potential health risks associated with the consumption of low doses of antibiotics with food.

Material and methods. Analysis and synthesis of data from scientific sources and official documents in the field of assessing health risks when consuming antibiotics with food, with an emphasis on the effects of minor amounts [at the level of sub-inhibitory values below minimum inhibitory concentrations] has been carried out.

Results and discussion. The issues of direct and indirect human exposure to antibiotics in low doses, including the formation of resistance of intestinal bacteria and the acceleration of the evolution of microbes, accumulation in the organism, the likelihood of allergic reactions, as well as preservation in foodstuffs during heat treatment, have been highlighted. The role of low doses of antibiotics as analogues of biologically active metabolites of bacteria is demonstrated, which, without exerting a toxic effect on the macroorganism, serve as triggers of changes in the microbial ecosystems of humans, animals and habitats through the mechanism of switching on regulation transcription in microbes and activation of horizontal transfer of genes encoding resistance and associated traits. The negativity of the disproportionately wide use of tetracyclines in agriculture, as the cause of the globalization of transferable resistance, has been emphasized, which was justified by the data on the ability of their sub-inhibitory doses to induce the expression of the largest number of mechanisms of its formation and most strongly provoke the horizontal transfer of linked genes between microbes. The need to preserve the current in the EAEU MRL for tetracyclines (≤ 0.01 mg/kg product), located in the concentration zone 0.05–0.1 minimum inhibitory concentrations for most sensitive bacteria, safe in terms of resistance induction, has been confirmed.

Conclusion. Adequate rationing of antibiotics in food is recognized as a risk management measure for both direct and indirect negative consequences for human health, since the need to ensure MRLs requires manufacturers to strictly adhere to doses, duration of use and withdrawal periods of drugs. This reduce the likelihood of developing resistance in the gastrointestinal tract of animals, the load of the environment by resistant microbes and their transmission along the food chain. The underlying establishment of microbiological acceptable daily intake should be improved by including the selection of intestinal bacteria co-resistance under the influence of a regulated drug, as a marker of the induction of horizontal transfer of resistance genes, in the biological endpoints of determining.

Keywords: antimicrobial resistance, tetracyclines, antibiotic residues, food safety, microbes

Несмотря на строгий контроль использования в ветеринарии антимикробных лекарственных препаратов и принятые животноводческие практики, направленные на предупреждение накопления их остатков в получаемой животной продукции, повсеместно регистрируются систематические находки в ней тех или иных количеств таких препаратов, превышающих установленные нормативы. Наряду с этим широко распространено присутствие антибиотиков в пищевых продуктах в количествах больших, чем пределы обнаружения методов анализа, но не превышающих уровни допустимых значений, что создает своеобразный антимикробный фон. Учитывая способность антибиотиков проявлять биологическую активность в низких дозах, это требует внимания и дальнейшего изу-

чения. Данная ситуация вызывает озабоченность не только специалистов в области гигиены питания, токсикологии, но и производителей и переработчиков животноводческой продукции, инициирует их обращения в научные и контролирующие организации за разъяснениями о возможных рисках для здоровья человека при потреблении с пищей антибиотиков в количествах, равных или незначительно превышающих значения установленных для них максимально допустимых уровней (МДУ), в том числе об особенностях их нормирования.

В данной работе представлены ответы на наиболее актуальные вопросы по проблеме содержания и регламентации минорных количеств антибиотиков в пищевых продуктах.

О влиянии на организм минорных доз антибиотиков в пищевой продукции с позиций прямого воздействия

Эффекты антибиотиков на организм человека могут быть прямыми и косвенными. Прямые заключаются в непосредственном влиянии этих веществ на органы-мишени или ассоциированную с макроорганизмом микробиоту, а косвенные происходят в результате воздействия факторов окружающей среды, которые изменяются при ее загрязнении антибиотиками. Как известно, остатки антибиотиков в продуктах животноводства составляют минорные (тысячные, сотые, десятые) доли мг/кг, которые не способны вызывать явные признаки отрицательных последствий для организма, наподобие тех, которые могут быть обусловлены введением терапевтических доз: аллергические и токсические реакции, нарушение баланса кишечной флоры и угнетение ее защитных представителей, формирование резистентности у симбионтных кишечных бактерий. Причем терапевтические дозы антибиотиков несопоставимо превышают устанавливаемые МДУ их остатков в пище – в десятки тысяч раз и более [1–3].

Рассматривая вопрос о прямых негативных последствиях употребления продуктов, в которых содержание антибиотиков превышает или находится на уровне МДУ, важно обратиться к сути процесса нормирования. Значения МДУ обосновываются в несколько этапов: в токсиколого-гигиенических исследованиях устанавливается максимальная недействующая на наиболее чувствительный орган, систему организма или ассоциированную с ним микробиоту доза антибиотика (NOAEL), далее с учетом коэффициента запаса (1–2 log-порядка от NOAEL) рассчитывается его допустимая суточная доза (ДСД), которая может поступать с пищей на протяжении всей жизни человека, не причиняя вреда [4]. Фактор запаса (безопасности) является обязательным, поскольку позволяет учитывать вероятность неявных, не регистрируемых современными методами анализа отрицательных эффектов малых доз антибиотиков на организм при хроническом воздействии. МДУ, в свою очередь, устанавливается при оценке нагрузки человека (экспозиции) данным загрязнителем со всеми видами потребляемой пищи (экспозиция не должна выходить за пределы ДСД даже в случае максимального потребления тех или иных продуктов). Для некоторых противомикробных препаратов (хлорамфеникол, нитрофураны, нитроимидазолы) расчет ДСД оказался невозможным из-за отсутствия четкой зависимости между размером дозы и характерным для них отрицательным эффектом (токсичность для кроветворения, мутагенность), в связи с чем их применение в животноводстве стран – членов Всемирной торговой организации запрещено. Эти подходы свидетельствуют о том, что количества антибиотиков на уровне установленных МДУ, и даже превышающие их в диапазоне коэффициента безопасности, не могут обусловить риск прямого негативного воздействия на организм, в том числе на его микробиоту.

В Российской Федерации и Евразийском экономическом союзе (ЕАЭС) порядок обоснования МДУ антибиотиков в пище гармонизирован с подходом Объединенного комитета экспертов Продовольственной и сельскохозяйственной организации/Всемирной организации здравоохранения (ФАО/ВОЗ) по пищевым добавкам и загрязнителям (JECFA) и включен в ряд методических документов, утвержденных на национальном и евразийском уровне: МУ 1.2.2961-11 «Научное обоснование допустимых уровней содержания контаминантов химической природы и пищевых добавок в пищевых продуктах», МУ 2.3.7.2519-09 «Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население», «Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров)», Евразийская экономическая комиссия (2014), «Методические указания по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека», Евразийская экономическая комиссия (2020). Внедрено в практику около 200 нормативов на остатки антимикробных препаратов в 6 группах животной продукции. Большая часть гармонизирована с МДУ Комиссии Кодекс Алиментариус и законодательства Европейского союза (ЕС). Но ряд величин обоснован на национальном уровне с учетом проведенной оценки рисков для здоровья (тетрациклины) или в связи с еще продолжающимся применением в отечественной ветеринарной практике средств, запрещенных ВТО у продуктивных животных (хлорамфеникол, нитрофураны, нитроимидазолы) [5]. В санитарном законодательстве РФ и ЕАЭС для таких препаратов МДУ установлены на уровнях чувствительности методов определения, что соответствует контролю соблюдения запрета в странах ВТО до введения аналогичного запрета в сельском хозяйстве РФ и ЕАЭС.

Принимая во внимание принятые факторы запаса при нормировании и дискретный характер возможной контаминации пищевой продукции остаточными количествами антибиотиков, выявление остатков, эквивалентных или близких к значениям МДУ, свидетельствует не об опасности данной продукции как таковой для потребителя при однократном и при длительном потреблении, а о нарушениях правил применения противомикробных препаратов в процессе откорма и получения сырья от продуктивных животных, в том числе о неэффективном производственном контроле в первичном звене. Несоответствие нормативу служит основанием для принятия мер по устранению нарушений во всех звеньях продвижения сырья на переработку конкретным поставщиком.

Таким образом, потенциальные риски прямого вреда для здоровья потребителей, в том числе селекция резистентных кишечных бактерий, токсические и аллергические реакции, при употреблении пищевых продуктов, содержащих остаточные количества антибиотиков, эквивалентные установленным МДУ, маловероятны.

О непрямых последствиях для здоровья контаминации антибиотиками пищевой продукции

В отличие от других химических загрязнителей пищи антибиотики могут обуславливать отрицательные эффекты опосредованного характера, что напрямую связано с их природой. Являясь биологически активными метаболитами микроорганизмов, антибиотики в больших дозах угнетают или разрушают другие микроорганизмы, а в малых (субингибиторных), наоборот, стимулируют их генный аппарат. При этом в микробных клетках активизируется перенос генетической информации с ДНК на РНК, а также обмен генами, в первую очередь кодирующими антибиотикорезистентность. Данный процесс сопровождается структурными перестройками в геномах за счет привнесения факторов, сцепленных с резистентностью (в том числе патогенности, токсинообразования и др.) [6–8].

Биосинтетические противомикробные вещества, являясь аналогами природных соединений, также обуславливают выработку резистентности и изменчивости (эволюции) свойств у микроорганизмов в населенных ими объектах (кишечник человека и животных, сточные воды больниц, животноводческих ферм, навоз, биоотстойники, почва, ферментированные продукты). Массивный антропогенный сброс в природу этих веществ ускоряет процессы эволюции несоизмеримо с их естественным протеканием. В итоге возникающих рекомбинаций формируются штаммы с измененными свойствами, чей генотип наряду с резистентностью (часто множественной) содержит новые метаболические и вирулентные признаки. Именно так сформировался шига-токсинпродуцирующий серотип *E. coli* O157:H7 – возбудитель кишечной инфекции, обладающий сразу 6 факторами патогенности [6–8].

Общебиологические и социальные последствия резистентности носят глобальный характер. Это неэффективность антибиотиков для лечения инфекционных и воспалительных заболеваний, появление новых патогенов с повышенной вирулентностью («супербактерий»), обуславливающих тяжелое течение и высокую смертность у пациентов. Данные риски не исчерпаны, они тем выше, чем чаще на микробы в разных биотопах воздействуют остатки антибиотиков и чем шире присутствие последних в окружающей среде. Сегодня основным сектором, формирующим эти риски, является сельское хозяйство, поскольку более половины всех выпускаемых фармпромышленностью антибиотиков в мире скармливаются животным [6–8].

В современном интенсивном животноводстве противомикробные препараты преднамеренно применяются заведомо здоровым животным в качестве средств стимуляции роста и профилактики массовых инфекционных заболеваний, создавая серьезные вызовы здравоохранению. Наряду с ведущим вкладом в глобализацию антибиотикоустойчивости и формированием новых патогенов, это еще и широкая циркуляция в объектах окружающей среды на фермах, бойнях

и перерабатывающих предприятиях представителей микрофлоры желудочно-кишечного тракта животных, приобретающих и передающих корезистентность – способность противостоять сразу нескольким антимикробным воздействиям, будь то антибиотики, дезинфектанты и другие биоциды. Это ведет к загрязнению животного сырья и продуктов, к перекрестной контаминации пищи иного происхождения устойчивыми зоонозными агентами, их длительному выживанию в ней, а при наличии подходящих условий – к размножению до опасных величин, что является серьезным фактором опосредованного риска пищевых отравлений и инфекций у потребителей [9].

Измерить скорость возникновения указанных негативных эффектов от применения антибиотиков нереально. Подобные риски констатируются в сравнительном хронологическом ключе, меры противодействия им подлежат стратегическому планированию и не являются предметом гигиенического нормирования конкретных препаратов. Но крайне необходимо всеми путями ограничивать нецелевое, т.е. не для лечения заболеваний, использование антибиотиков в сельском хозяйстве, чтобы предотвращать загрязнение пищи их остатками и антибиотикорезистентными микроорганизмами.

В этом аспекте нормирование антибиотиков в пищевой продукции имеет важнейшее значение как регулирующий фактор и мера управления рисками непрямого негативных последствий для человека, так как необходимость обеспечения МДУ требует жесткого соблюдения длительности применения и сроков отмены препаратов перед убоем, снижая вероятность выработки резистентности в желудочно-кишечном тракте животных, а также нагрузку антибиотиками и резистентными микроорганизмами на окружающую среду.

О роли в формировании рисков для здоровья и нормировании остаточных количеств тетрациклинов в пищевых продуктах

Ярким подтверждением связи чрезмерно широких объемов нецелевого применения антибиотиков и масштаба негативных последствий являются антибиотики группы тетрациклинов. По данным ВОЗ, их количество (в расчете на 1 кг биомассы продуктивных животных) только в странах ЕС составляет более 50% от всех реализованных антибиотиков для ветеринарии. Такая ситуация повсеместна, поскольку тетрациклины проявляют высокую профилактическую эффективность и имеют низкую стоимость.

Этой диспропорции, даже несмотря на способность тетрациклина быстро индуцировать резистентность за счет самого большого числа из известных механизмов и высокой скорости ее распространения, долго не придавали значения. Многолетнее интенсивное использование препаратов этой группы привело к формированию в окружающей среде огромной совокупности генов, кодирующих все механизмы устойчивости к ним, – те-

трациклинового резистома. Сегодня это самый большой резистом в мире против антибиотиков индивидуального класса, который служит генофондом резистентности для всех существующих бактерий [10, 11].

С развитием геномики и транскриптомики в начале XXI в. стало ясно, что именно тетрациклин является наиболее сильным провокатором горизонтального переноса сцепленных генов между микробами. Широкое присутствие субингибиторных концентраций тетрациклинов признают причиной пандемического роста резистентности вообще и ее глобализации в природе. Есть мнения, что, обуславливая безудержный рост множественной устойчивости у бактерий, тетрациклины во многом способствуют появлению новых патогенов [3, 10, 12, 13].

Нормативы для тетрациклинов в пище устанавливались Комиссией Кодекс Алиментариус дважды: в 1996 и 1998 г. В 1998 г. в соответствии с решением JECFA об увеличении ДСД в 10 раз жесткость МДУ была снижена в 2 раза, в том числе для мяса и мясopодуlков предложен диапазон 200–1200 мкг/кг [7, 14, 15].

Это решение подвергалось резкой критике на Кодексном комитете по остаткам ветпрепаратов в пище из-за некачественной научной проработки и недостаточно мотивированного изменения ДСД путем отмены коэффициента запаса ($\times 10$), учитывающего вариабельность кишечной флоры у людей и иные факторы неопределенности. Поскольку до 2000 г. другие данные по установлению ДСД в JECFA не были представлены, решение вступило в силу. В результате этих разногласий страны Евросоюза не присоединились к пересмотренным МДУ и используют в практике контроля Регламент ЕС № 37/2010, в котором остатки тетрациклинов нормируются на уровнях 100 мкг/кг в мышечной ткани, 10 мкг/кг – в жировой, 300 мкг/кг – в печени, 600 мкг/кг – в почках [7, 16].

МДУ для тетрациклинов в пище в JECFA пока не переоценивались, несмотря на появление новых технологий исследования кишечной флоры и необходимость ответов на вопросы о факторах неопределенности, не принятых во внимание.

В Российской Федерации и ЕАЭС МДУ для антибиотиков тетрациклиновой группы не превышает 10 мкг/кг в мясе и мясopодуlках всех видов. Этот уровень обоснован по критериям риска для здоровья населения согласно установленной ФАО/ВОЗ методологии, основанной на моделировании причинно-следственных связей с учетом объективных факторов неопределенности, среднего суточного потребления населением пищевых продуктов животного происхождения, данных о заболеваемости взрослых и детей различными патологиями, сопровождающимися нарушением баланса микрофлоры кишечника, значений максимальных остаточных уровней тетрациклина в различных видах животных тканей, эквивалентных значениям МДУ, принятым в ФАО/ВОЗ, Евросоюзе, США, Российской Федерации.

В ходе обоснования показано, что при воздействии остаточных количеств тетрациклина, поступающих

с пищевыми продуктами в концентрациях, превышающих 10 мкг/кг (в том числе 100 мкг/л в молоке, 100 мкг/кг в мясе, 200 мкг/кг в яйцах, 300 мкг/кг в печени, 600 мкг/кг в почках), у наиболее чувствительных групп населения Российской Федерации (дети) увеличивается риск болезней органов пищеварения, анемии, дерматитов, аллергии и иммунодефицитных состояний. На фоне существующей заболеваемости детского населения болезнями системы пищеварения будет формироваться риск дополнительных случаев таких заболеваний в раз- мере 4% случаев, болезней крови – в 8% случаев, болезней кожи – в 0,9% случаев, а также пищевой аллергии – в 0,1% случаев, что квалифицируется как неприемлемый уровень [5].

Поэтому существующие нормы МДУ антибиотиков тетрациклиновой группы в РФ в пищевых продуктах на уровне 10 мкг/кг (0,01 мг/кг), не более, признаны оправданными и расценены как безопасные, не приводящие к увеличению риска для здоровья населения и развитию заболеваний, ассоциированных с дисбалансом кишечной флоры, в том числе из-за наличия в пище остаточных количеств этих антибиотиков, и в том числе среди наиболее чувствительных популяций [17].

Оценка рисков присутствия тетрациклинов в пище проведена также Республикой Казахстан [18]. В ЕАЭС позиция РФ и Республики Казахстан была поддержана, и вышеуказанное значение норматива для остаточного содержания антибиотиков тетрациклиновой группы в продуктах животного происхождения всех видов включено в ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

Об устойчивости антибиотиков в мясных полуфабрикатах и мясном сырье при проведении термической обработки

В целенаправленных исследованиях с использованием отечественного животного сырья было показано, что при длительной варке (кускового мяса в течение 3 ч, тушек птицы – 1 ч) 69–78% антибиотиков (левомецетина, тетрациклиновой группы и бацитрацина) переходило в бульон, при этом 7,3–12% обнаруживалось в мясе, таким образом, разрушение антибиотиков было незначительным. При приготовлении колбасных изделий содержание исследованных антибиотиков (левомецетина, тетрациклиновой группы, бензилпенициллина, стрептомицина) составляло 89–93% от исходного содержания в фарше. Кипячение и стерилизация практически не влияли на содержание антибиотиков в молоке: после кипячения в молоке оставалось от 90 до 95% исходного количества антибиотиков; после стерилизации – от 92 до 100% [19]. Особую важность представляют данные о высокой устойчивости к технологической обработке даже малых остаточных количеств тетрациклинов, поскольку контаминанты этого вида очень часто обнаруживаются в мясном сырье [20].

О накопительном эффекте антибиотиков в организме человека

Исследований, посвященных кумуляции (накоплению) в организме человека при употреблении пищевой, в том числе мясной, продукции, содержащей антибиотики в количестве, превышающем МДУ, не проводилось.

Эффекты кумуляции описаны для лекарственных препаратов антибиотиков, а именно они зафиксированы для тетрациклинов, которые являются остеотропными по своей природе, способны к прочному соединению с кальцием и могут накапливаться в костной ткани при длительном применении у людей в терапевтических дозах [21].

Возможно ли развитие анафилактического шока при однократном употреблении мясных полуфабрикатов?

В доступной литературе сведений о развитии анафилактического шока в результате употребления мясных полуфабрикатов, контаминированных остатками антибиотиков, в том числе тетрациклинов, нет. Подобные реакции могут развиваться у сенсibilизированных лиц, страдающих пищевой аллергией к животным белкам, в первую очередь к белку куриного мяса, а также в результате употребления недоброкачественных мясных полуфабрикатов, в которых возможно накопление продуктов разложения белка, так называемых биогенных аминов.

О скорости формирования антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов при употреблении мясной продукции, содержащей остатки антибиотиков

Научные исследования, посвященные скорости формирования устойчивости микроорганизмов к воздействию на них антимикробным средствам, в основном проводятся в фармацевтической микробиологии при изучении фармакокинетики и фармакологической активности препаратов, применяемых в терапии инфекционных и воспалительных заболеваний. При этом оцениваются, как правило, уровни терапевтических и субтерапевтических доз. Исследования на стыке субтерапевтических и субингибиторных доз чистых препаратов, но не их остатков в животных продуктах, освещены лишь в единичных работах, например в [22], и на настоящий момент этих данных недостаточно для однозначных выводов.

Но роль минорных концентраций в развитии антибиотикоустойчивости к противомикробным препаратам стала активно изучаться. В ряде работ показано подобное влияние уровней противомикробных препаратов, в несколько сотен раз более низких, чем минимальная ингибирующая концентрация (МИК), для чувствительных бактерий в естественных условиях их обитания. Например, у *Escherichia coli* и *Salmonella enterica* увеличивался

темп роста резистентности и ускорялось развитие резистентности *de novo* [23]. В другой работе представлены данные о том, что ципрофлоксацин в концентрации ниже в 230 раз, чем МИК, способен экспрессировать ген *gyrA* ДНК-гиразы в уже существующем мутанте [24]. В работе [25] отмечено, что воздействие доз противомикробных препаратов значительно ниже МИК провоцирует развитие резистентности к ним у чувствительного исходно штамма *E. coli* до клинических пограничных значений, характерных для высокой устойчивости. Эти данные демонстрируют, что субингибиторные концентрации противомикробных препаратов, уровни которых находятся в диапазоне, достаточно близком к МДУ в пище, могут провоцировать развитие и эволюцию устойчивости.

В 2020 г. EFSA представлена новая концепция нормирования МДУ для антибиотиков в кормах для животных, в которой впервые было использовано определение минимальной селекционирующей концентрации (МСК) – самой низкой действующей концентрации противомикробного препарата, которая способна развивать резистентность у микроорганизмов в ответ на воздействие этих препаратов. Важно, что такой тип резистентности формируется только за счет индуцирования горизонтального генного трансфера, и значит, может служить его маркером [25].

Заключение

Систематизация вопросов, возникающих у специалистов в сфере производства и переработки животноводческой продукции, показывает их уклон в одностороннее понимание вреда для здоровья потребителей от ее контаминации антибиотиками. Как правило, оно связывается только с вероятностью прямых негативных эффектов, параллели с опосредованными рисками и необходимостью их регламентации не проводятся.

В этой связи акцентировано, что жесткие требования к присутствию антибиотиков в пище диктуются их природой, как биологически активных веществ, которые в минорных дозах не оказывают токсического действия на макроорганизм, но служат триггерами изменений в геномном аппарате представителей любых микробных экосистем, как у человека и животных, так и в объектах среды обитания. В том числе обуславливают формирование и распространение в пищевой цепи возбудителей с измененными свойствами, которые, в свою очередь, становятся факторами риска заболеваний. На этом основании опосредованные факторы вреда здоровью от антибиотиков в пище признаются не менее серьезными, чем непосредственные.

Подтверждена неоправданность переоценки и ослабления российского МДУ для тетрациклинов (<0,01 мг/кг продукта) в связи с доказанной безопасностью этой величины по критериям риска для здоровья населения в плане заболеваний, ассоциированных с дисбиозом. Подчеркнуто, что данный МДУ находится в диапазоне 0,05–0,1 МИК, при котором, согласно имеющимся на-

учным данным, риск индукции резистентности энтеробактерий и симбионтов кишечной флоры человека теоретически не формируется [7, 17].

Указано на целесообразность усовершенствования подходов к оценке безопасности остатков антибиотиков при их нормировании в пище и внедрения в установление их микробиологической ДСД показателей, характеризующих

влияние на горизонтальный трансфер генов резистентности и сцепленных с ней признаков, что и предлагалось нами ранее [7]. Одним из вариантов сегодня может быть определение минимальной селекционирующей концентрации, основанной на оценке индукции нормируемым препаратом корезистентности у микроорганизмов, как это обсуждается для кормов [25].

Сведения об авторах

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

Шевелева Светлана Анатольевна (Svetlana A. Sheveleva) – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: Sheveleva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5647-9709>

Хотимченко Сергей Анатольевич (Sergey A. Khotimchenko) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: Hotimchenko@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>

Минаева Людмила Павловна (Lyudmila P. Minaeva) – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: liuminaeva-ion@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1853-5735>

Смотрина Юлия Владимировна (Yuliya V. Smotrina) – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома

E-mail: yukorotkevich@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8842-0525>

Литература

1. Beyene T. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health // *J. Vet. Sci. Technol.* 2016. Vol. 7, N 1. P. 1–7. DOI: <http://doi.org/10.4172/2157-7579.1000285>
2. Dos Santos L.D.R., Furlan J.P.R., Ramos M.S., Gallo I.F.L., de Freitas L.V.P., Stehling E.G. Co-occurrence of mcr-1, mcr-3, mcr-7 and clinically relevant antimicrobial resistance genes in environmental and fecal samples // *Arch. Microbiol.* 2020. Vol. 202. P. 1795–1800. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00203-020-01890-3>
3. Шевелёва С.А. Антибиотикоустойчивые микроорганизмы в пище как гигиеническая проблема (обзорная статья) // *Гигиена и санитария.* 2018. Т. 97, № 4. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354>
4. World Health Organization. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: eighty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 2016. Vol. 997. P. 1–110.
5. Зайцева Н.В., Тутельян В.А., Шур П.З., Хотимченко С.А., Шевелева С.А. Опыт обоснования гигиенических нормативов безопасности пищевых продуктов с использованием критериев риска здоровью населения // *Гигиена и санитария.* 2014. Т. 93, № 5. С. 70–74.
6. Bengtsson-Palme J., Kristiansson E., Larsson D.G.J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance // *FEMS Microbiol. Rev.* 2018. Vol. 42, N 1. Article ID fux053. DOI: <http://doi.org/10.1093/femsre/fux053>
7. Онищенко Г.Г., Шевелева С.А., Хотимченко С.А. Гигиеническое обоснование допустимых уровней антибиотиков тетрациклиновой группы в пищевой продукции // *Гигиена и санитария.* 2012. Т. 91, № 6. С. 4–14.
8. Онищенко Г.Г., Шевелева С.А., Хотимченко С.А. Новые аспекты оценки безопасности и контаминации пищи антибиотиками тетрациклинового ряда в свете гармонизации гигиенических нормативов санитарного законодательства России и Таможенного союза с международными стандартами // *Вопросы питания.* 2012. Т. 81, № 5. С. 4–12.
9. Roberts M. C., Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment, and humans // *J. Environ. Qual.* 2016. Vol. 45, N 2. P. 576–592. DOI: <https://doi.org/10.2134/jeq2015.04.0207>
10. Gibson M.K., Forsberg K.J., Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology // *ISME J.* 2015. Vol. 9, N 1. P. 207–216. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.106>
11. Thaker M., Spanogiannopoulos P., Wright G.D. The tetracycline resistome // *Cell. Mol. Life Sci.* 2010. Vol. 67, N 3. P. 419–431. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0172-6>
12. Capita R., Alonso-Calleja C. Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2013. Vol. 53, N 1. P. 11–48. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.519837>
13. He T., Wang R., Liu D., Walsh T.R., Zhang R., Lv Y. et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans // *Nat. Microbiol.* 2019. Vol. 4, N 9. P. 1450–1456. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0445-2>
14. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1990. Vol. 799. P. 1–68.
15. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives // *World Health Organ. Tech. Rep. Ser.* 1999. Vol. 888. P. i–vii, 1–95.
16. WHO Food additives series (FAS). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. 1996. URL: <http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>
17. Зайцева Н.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Аминова А.И., Камалтдинов М.Р., Атискова Н.Г. Материалы к оценке риска здоровью населения при поступлении остаточного содержания антибиотиков тетрациклиновой группы в пищевой продукции. Москва, 2012. 38 с. URL: <http://fcrisk.ru/node/652>
18. Материалы к оценке риска здоровья населения при поступлении тетрациклина с пищевой продукцией. Алматы, 2013.

- URL: <https://cow-leech.ru/docs/index-1346.html> (дата обращения: 28.01.2021)
19. Кальницкая О.И. Ветеринарно-санитарный контроль остаточных количеств антибиотиков в сырье и продуктах животного происхождения : автореф. дис. ... д-ра вет. наук. Москва, 2008. 41 с.
 20. Salama N.A., Abou-Raya S.H., Shalaby A.R., Emam W.H., Mehaya F.M. Incidence of tetracycline residues in chicken meat and liver retailed to consumers // *Food Addit. Contam. Part B*. 2011. Vol. 4, N 2. P. 88–93. DOI: <https://doi.org/10.1080/19393210.2011.585245>
 21. Стариченко В.И., Любашевский Н.М., Попов Б.В. Индивидуальная изменчивость метаболизма остеотропных токсических веществ. Екатеринбург : Наука, 1993. 168 с.
 22. Perrin-Guyomard A., Cottin S., Corpet D.E., Boisseau J., Poul J.M. Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the human-flora-associated (HFA) mice model // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2001. Vol. 34, N 2. P. 125–136. DOI: <https://doi.org/10.1006/rtph.2001.1495>
 23. Wistrand-Yuen E., Knopp M., Hjort K., Koskiniemi S., Berg O.G., Andersson D.I. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, N 1. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04059-1>
 24. Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilbäck C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations // *PLoS Pathog.* 2011. Vol. 7, N 7. Article ID e1002158. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002158>
 25. Scientific Opinion as regards «Maximum levels of cross contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed». EFSA, 22 Sep 2020. 21 p. URL: <https://www.efsa.europa.eu/> (дата обращения: 28.01.2021)

References

1. Beyene T. Veterinary drug residues in food-animal products: its risk factors and potential effects on public health. *J Vet Sci Technol.* 2016; 7 (1): 1–7. DOI: <http://doi.org/10.4172/2157-7579.1000285>
2. Dos Santos L.D.R., Furlan J.P.R., Ramos M.S., Gallo I.F.L., de Freitas L.V.P., Stehling E.G. Co-occurrence of mcr-1, mcr-3, mcr-7 and clinically relevant antimicrobial resistance genes in environmental and fecal samples. *Arch Microbiol.* 2020; 202: 1795–800. DOI: <http://doi.org/10.1007/s00203-020-01890-3>
3. Sheveleva S.A. Antimicrobial-resistant microorganisms in food as a hygienic problem. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2018; 97 (4): 342–54. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-4-342-354>. (in Russian)
4. World Health Organization. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: eighty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2016; 997: 1–110.
5. Zaytseva N.V., Tutelyan V.A., Shur P.Z., Khotimchenko S.A., Sheveleva S.A. Experience of justification of hygienic standards of food safety with the use of criteria for the risk population health. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2014; 93 (5): 70–4. (in Russian)
6. Bengtsson-Palme J., Kristiansson E., Larsson D.G.J. Environmental factors influencing the development and spread of antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev.* 2018; 42 (1): fux053. DOI: <http://doi.org/10.1093/femsre/fux053>
7. Onishchenko G.G., Sheveleva S.A., Khotimchenko S.A. Hygienic substantiation of the permissible levels for tetracycline-group antibiotics in food. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2012; 91 (6): 4–14. (in Russian)
8. Onishchenko G.G., Sheveleva S.A., Khotimchenko S.A. New aspects of safety assessment and food contamination with antibiotics of tetracycline group in the light of harmonization of hygienic standards in Russia and Customs Union with the international standards. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2012; 81 (5): 4–12. (in Russian)
9. Roberts M. C., Schwarz S. Tetracycline and phenicol resistance genes and mechanisms: importance for agriculture, the environment, and humans. *J Environ Qual.* 2016; 45 (2): 576–92. DOI: <https://doi.org/10.2134/jeq2015.04.0207>
10. Gibson M.K., Forsberg K.J., Dantas G. Improved annotation of antibiotic resistance determinants reveals microbial resistomes cluster by ecology. *ISME J.* 2015; 9 (1): 207–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2014.106>
11. Thaker M., Spanogiannopoulos P., Wright G.D. The tetracycline resistome. *Cell Mol Life Sci.* 2010; 67 (3): 419–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0172-6>
12. Capita R., Alonso-Calleja C. Antibiotic-resistant bacteria: a challenge for the food industry. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2013; 53 (1): 11–48. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2010.519837>
13. He T., Wang R., Liu D., Walsh T.R., Zhang R., Lv Y., et al. Emergence of plasmid-mediated high-level tigecycline resistance genes in animals and humans. *Nat Microbiol.* 2019; 4 (9): 1450–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41564-019-0445-2>
14. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1990; 799: 1–68.
15. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1999; 888: i-vii, 1–95.
16. WHO Food additives series (FAS). Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. 1996. URL: <http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/>
17. Zaytseva N.V., Shur P.Z., Atiskova N.G., Kir'yanov D.A., Kamaltdinov M.R. Human health hazards associated with tetracycline drugs residues in food. *Int J Adv Res.* 2014; 2 (8): 488–95. URL: <https://frisk.ru/eng/node/204> (date of access May 11, 2021) (in English)
18. Materials for assessing the health risk of the population when tetracycline is taken with food. Almaty, 2013. URL: <https://cow-leech.ru/docs/index-1346.html> (date of access January 28, 2021) (in Russian)
19. Kal'nitskaya O.I. Veterinary and sanitary control of residual antibiotics in raw materials and animal products: Diss. Moscow, 2008: 41 p.
20. Salama N.A., Abou-Raya S.H., Shalaby A.R., Emam W.H., Mehaya F.M. Incidence of tetracycline residues in chicken meat and liver retailed to consumers. *Food Addit Contam Part B.* 2011; 4 (2): 88–93. DOI: <https://doi.org/10.1080/19393210.2011.585245>
21. Starichenko V.I., Lyubashevsky N.M., Popov B.V. Individual metabolism variability of osteotropic toxic substances. *Ekatereburg: Nauka*, 1993: 168 p. (in Russian)
22. Perrin-Guyomard A., Cottin S., Corpet D.E., Boisseau J., Poul J.M. Evaluation of residual and therapeutic doses of tetracycline in the human-flora-associated (HFA) mice model. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2001; 34 (2): 125–36. DOI: <https://doi.org/10.1006/rtph.2001.1495>
23. Wistrand-Yuen E., Knopp M., Hjort K., Koskiniemi S., Berg O.G., Andersson D.I. Evolution of high-level resistance during low-level antibiotic exposure. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04059-1>
24. Gullberg E., Cao S., Berg O.G., Ilbäck C., Sandegren L., Hughes D., Andersson D.I. Selection of resistant bacteria at very low antibiotic concentrations. *PLoS Pathog.* 2011; 7 (7): e1002158. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002158>
25. Scientific Opinion as regards «Maximum levels of cross contamination for 24 antimicrobial active substances in non-target feed». EFSA, 22 Sep 2020: 21 p. URL: <https://www.efsa.europa.eu/> (date of access: January 28, 2021)

Для корреспонденции

Сазонова Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник Хабаровского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИОМид
 Адрес: 680000, Российская Федерация, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, д. 35
 Телефон: (4212) 75-47-95
 E-mail: sazen@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

Гусев И.А.¹, Самарина Е.Ю.¹, Плотоненко З.А.¹, Костырко Г.Д.¹, Малых М.В.¹, Ильиных А.В.², Сазонова Е.Н.^{1,3}

Влияние потребления белыми крысами во время беременности и лактации пищевой добавки глутамата натрия на состояние потомства

Influence of monosodium glutamate consumption by albino rats during pregnancy and lactation on their offspring

Gusev I.A.¹, Samarina E.Yu.¹, Plotonenko Z.A.¹, Kostyrko G.D.¹, Malykh M.V.¹, Ilinykh A.V.², Sazonova E.N.^{1,3}

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дальневосточный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 680000, г. Хабаровск, Российская Федерация

² Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Перинатальный центр» имени профессора Г.С. Постола Министерства здравоохранения Хабаровского края, 680028, г. Хабаровск, Российская Федерация

³ Хабаровский филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» – Научно-исследовательский институт охраны материнства и детства, 680022, г. Хабаровск, Российская Федерация

¹ Far Eastern State Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, 680000, Khabarovsk, Russian Federation

² Perinatal Center of Ministry of Health of Khabarovsk Krai, 680028, Khabarovsk, Russian Federation

³ Khabarovsk Branch of the Far Eastern Scientific Center of Physiology and Pathology of Respiration – Research Institute of Maternity and Childhood Protection, 680022, Khabarovsk, Russian Federation

Потребление избытка глутамата натрия (ГН) с пищей приводит к увеличению массы тела, структурно-функциональным нарушениям в центральной нервной системе, печени, почках. Сведения о последствиях для организма плода и ребенка избыточного использования пищевой добавки ГН женщиной во время беременности и лактации нами не обнаружены.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Гусев И.А., Самарина Е.Ю., Плотоненко З.А., Костырко Г.Д., Малых М.В., Ильиных А.В., Сазонова Е.Н. Влияние потребления белыми крысами во время беременности и лактации пищевой добавки глутамата натрия на состояние потомства // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 58–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-58-66>

Статья поступила в редакцию 03.12.2020. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Gusev I.A., Samarina E.Yu., Plotonenko Z.A., Kostyrko G.D., Malykh M.V., Ilinykh A.V., Sazonova E.N. Influence of monosodium glutamate consumption by albino rats during pregnancy and lactation on their offspring. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 58–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-58-66> (in Russian)

Received 03.12.2020. **Accepted** 17.05.2021.

Цель исследования – изучить влияние перорального потребления самками белых крыс пищевой добавки ГН во время беременности и лактации на состояние потомства.

Материал и методы. Изучали 25-суточное потомство самок белых крыс Wistar, которые в течение беременности и лактации в качестве единственного источника жидкости получали 1% раствор ГН (расчетная доза ГН – 200 мг/кг в сутки). Контролем служило потомство крыс-самок, получавших в качестве источника жидкости воду. Проводили гистологическое исследование и морфометрию нуклео-нуклеолярного аппарата нейронов неокортекса собственно теменной доли головного мозга, кардиомиоцитов субэндокардиальных зон левого и правого желудочков. Также проводили гравиметрию (масса тела, масса головного мозга, сердца, печени, почки, тимуса и селезенки); оценивали митотическую активность переднего эпителия роговицы, состояние эритроцитарных мембран по методу кислотных эритрограмм, поведенческие реакции в тестах «Открытое поле», «Приподнятый крестообразный лабиринт», «Вис на горизонтальной проволоке».

Результаты. Потребление ГН во время беременности и лактации приводило к увеличению относительной массы полушарий головного мозга (на 19,1%) и почек (на 7,8%) и к уменьшению абсолютной и относительной массы тимуса и селезенки потомства. Выявлено снижение двигательной активности потомства самок подопытной группы в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» и возрастание времени теста «Вис на горизонтальной проволоке». При гистологическом исследовании у 25-суточного потомства подопытной группы зарегистрировано увеличение количества ядрышек в нейронах V слоя коры собственно теменной доли головного мозга ($1,81 \pm 0,07$ против $1,56 \pm 0,09$ в контроле, $p=0,03$); уменьшение показателей ядрышкового аппарата кардиомиоцитов; возрастание митотического индекса переднего эпителия роговицы ($6,985 \pm 0,889$ против $4,021 \pm 0,612\%$ в контроле, $p=0,019$). Также было зарегистрировано снижение стойкости мембран эритроцитов к кислотному гемолизу.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о влиянии перорального потребления пищевой добавки ГН во время беременности и лактации на организм потомства.

Ключевые слова: глутамат натрия, беременность, потомство, головной мозг, миокард, поведенческие реакции

The consequences of dietary intake of significant amounts of monosodium glutamate (MSG) are the excess body weight; structural and functional disorders of the central nervous system, liver, kidneys. We have not found information about the influence of excessive using of the MSG by a woman during pregnancy and lactation on the fetus and infants.

The aim of the study was the experimental evaluation of the MSG consumption consequences during pregnancy and lactation to the offspring health.

Material and methods. The offspring of 3-month old pregnant female white Wistar rats, who received 1% MSG solution (200 mg per kg of body weight per day) ad libitum as the source of liquid during the pregnancy and lactation, have been studied (MSG group). The control group included offspring of pregnant female rats that received water as the source of liquid. In 25-day-old offspring histological examination and morphometry of the nucleole-nucleolar apparatus of neurons in the neocortex of the proper parietal lobe, cardiomyocytes of the subendocardial zones of the left and right ventricles have been performed. Gravimetry have been also carried out (body weight and weight of brain, heart, liver, kidney, thymus and spleen); mitotic activity of anterior corneal epithelium has been evaluated, the state of erythrocyte membranes have been analyzed by the method of acid erythrograms; behavioral tests "Open field", "The elevated plus-maze test", "Hanging on a horizontal wire" have been performed.

Results. MSG consumption during pregnancy and lactation led to an increase of brain (by 19.1%) and kidneys (by 7.8%) relative masses; masses of thymus and spleen were decreased. Significant decrease of locomotor activity and increase of time of hanging in "horizontal wire test" were registered. A histological study showed an increase in the number of nucleoli in the neurons of the V layer of the neocortex of the proper parietal lobe (control – 1.56 ± 0.09 ; MSG group – 1.81 ± 0.07 , $p=0.03$); decrease of the nucleolar parameters of cardiomyocytes; increase of mitotic activity of anterior corneal epithelium (control – $4.021 \pm 0.612\%$; MSG group – $6.985 \pm 0.889\%$, $p=0.019$). A decrease of the resistance of erythrocyte membranes to acid hemolysis was also registered.

Conclusion. The results obtained indicate the effect of oral consumption of MSG food additive during pregnancy and lactation on the organism of the offspring.

Keywords: monosodium glutamate, pregnancy, offspring, brain, myocardium, behavioral tests

В организме млекопитающих глутаминовая кислота составляет треть всех свободных аминокислот плазмы крови. Синтетический аналог этой аминокислоты – пищевая добавка E621 глутамат натрия (ГН) – при добавлении в пищу маскирует запах, вкус и цвет сырья, придает готовому продукту вкус и аромат отсутствующих компонентов [1]. Прослеживается тенденция к росту суточного потребления ГН, которое в среднем достигает 3–4 г на человека. Вопрос о безопасности длительного использования пищевой добавки ГН остается дискуссионным [2, 3].

Показано, что потребление значительных количеств ГН с пищей может приводить к избыточной массе тела [4], развитию метаболического синдрома [4, 5], окислитель-

ного стресса [6, 7]. Специфические эффекты отмечены в центральной нервной системе в виде эксайтотоксичности [8], нейродегенеративных процессов, способствующих эпилептогенезу [9], моторной дискоординации [10]. В миокарде регистрируется увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция, приводящее к апоптозу кардиомиоцитов; ухудшение автоматии сердца [11]. Гепатотоксичность избытка ГН выражается в виде развития жировой дистрофии, долькового воспаления, фиброза [12]; роста активности маркеров повреждения гепатоцитов: аланин- (АЛТ) и аспартат-аминотрансферазы (АСТ) [7].

Исследования влияния избытка пищевой добавки ГН во время беременности и лактации на состояние потом-

Таблица 1. Гравиметрические показатели 25-суточного потомства белых крыс-самок, получавших глутамат натрия во время беременности и лактации

Table 1. Gravimetric parameters of 25-day-old offspring of female albino rats receiving monosodium glutamate during pregnancy and lactation

Показатель Parameter	Контроль Control group (n=20)	Опыт Experimental group (n=20)
Масса тела, г Body weight, g	54,58±2,80	50,23±1,76
Абсолютная масса тимуса, мг Absolute thymus weight, mg	168,1±9,3	129,8±8,8*, p=0,006
Относительная масса тимуса, % Relative thymus weight, %	0,309±0,010	0,258±0,013*, p=0,006
Абсолютная масса сердца, мг Absolute heart weight, mg	308,6±13,8	281,2±9,3
Относительная масса сердца, % Relative heart weight, %	0,568±0,019	0,564±0,016
Абсолютная масса печени, мг Absolute liver weight, mg	2306,9±133,8	2171,3±105,6
Относительная масса печени, % Relative liver weight, %	4,222±0,115	4,298±0,082
Абсолютная масса селезенки, мг Absolute spleen weight, mg	354,8±26,2	265,1±13,0*, p=0,004
Относительная масса селезенки, % Relative spleen weight, %	0,643±0,030	0,527±0,016*, p=0,002
Абсолютная масса почки, мг Absolute kidney weight, mg	291,8±11,9	289,9±8,3
Относительная масса почки, % Relative kidney weight, %	0,539±0,015	0,581±0,012*, p=0,04
Абсолютная масса головного мозга, мг Absolute brain weight, mg	940,8±41,2	1008,7±43,5
Относительная масса головного мозга, % Relative brain weight, %	1,688±0,041	2,011±0,068*, p=0,001

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

Note. * – significant difference ($p < 0.05$) from the control group.

ства малочисленны. Вместе с тем можно предполагать значимое воздействие на организм плода при регулярном использовании беременной женщиной избытка ГН с пищей.

Цель исследования – экспериментально оценить последствия перорального потребления пищевой добавки ГН во время беременности и лактации на состояние потомства у белых крыс.

Материал и методы

Эксперименты проводили с использованием белых крыс линии Wistar. При постановке опытов руководствовались Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 1986), а также ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержа-

ния и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». На исследование было получено разрешение этического комитета ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России.

Для проведения эксперимента 3-месячных крыс-самок саживали с половозрелыми крысами-самцами в соотношении 4:1. Наступление беременности регистрировали по наличию сперматозоидов в вагинальных мазках. Были сформированы следующие экспериментальные группы:

- 1) контрольная группа – беременные крысы-самки, получавшие в качестве источника жидкости воду в неограниченном режиме ($n=10$);
- 2) подопытная группа – крысы-самки, получавшие в качестве источника жидкости 1% раствор ГН в неограниченном режиме на протяжении всей беременности и лактации животных ($n=10$). При этом расчетная доза ГН составила около 200 мг/кг массы тела в сутки.

Исследовали потомство обоего пола ($n=40$) в возрасте 25 сут. Проводили поведенческие тесты: «Приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), «Открытое поле», «Вис на горизонтальной проволоке» [13]. Эвтаназию животных проводили под рауш-наркозом парами хлороформа. Оценивали массу тела животных, абсолютную и относительную массу внутренних органов.

Для оценки состояния эритроцитарных мембран по методике кислотных эритрограмм осуществляли забор крови из сонной артерии животных. Кинетику кислотного гемолиза регистрировали с помощью спектрофотометра («Экохим», Россия) после добавления в суспензию эритроцитов раствора соляной кислоты (0,004 N) на физиологическом растворе. Оптическую плотность суспензии эритроцитов регистрировали каждые 15 с до наступления полного гемолиза. По полученным данным рассчитывали показатели эритрограмм [14].

Гистологическому исследованию подвергали головной мозг, сердце, печень, глазное яблоко. Фиксацию материала осуществляли в 10% растворе нейтрального формалина. Головной мозг и сердце подвергали заливке в гистовакс и готовили гистологические срезы. Срезы окрашивали азотнокислым серебром [15]. Морфометрию осуществляли на анализаторе изображений «МЕКОС-Ц» («Медицинские компьютерные системы», Россия) в 50 нейронах II и V слоя неокортекса собственно теменной доли, кардиомиоцитах (КМЦ) субэндокардиальных зон левого желудочка (50 КМЦ) и правого желудочка (50 КМЦ). Определяли площадь ядер, суммарную площадь ядрышек, количество ядрышек.

Митотическую активность переднего эпителия роговицы оценивали на тотальном препарате роговицы, который окрашивали гематоксилином Лилли–Майера и заключали в канадский бальзам. Проводили подсчет количества фигур митоза, соотношение фаз митоза, представленность патологических митозов (регистрировали «мосты» и отставание хромосом) при просмотре 10 000 эпителиоцитов.

Таблица 2. Морфометрические показатели нейронов коры больших полушарий 25-суточного потомства белых крыс-самок, получавших глутамат натрия во время беременности и лактации

Table 2. Morphometric parameters of cerebral cortex neurons of 25-day-old offspring of female albino rats receiving monosodium glutamate during pregnancy and lactation

Показатель Parameter	Контроль/Control group (n=13)		Опыт/Experimental group (n=15)	
	II слой неокортекса neocortex layer II	V слой неокортекса neocortex layer V	II слой неокортекса neocortex layer II	V слой неокортекса neocortex layer V
Средний размер (площадь сечения) ядер, мкм ² Nuclei size, μm ²	53,22±4,43	84,47±2,72	50,14±3,12	92,53±3,73
Суммарная площадь сечения ядрышек, мкм ² Total nucleoli size, μm ²	2,50±0,23	3,01±0,17	2,06±0,08	2,94±0,14
Среднее количество ядрышек Nucleoli amount	1,82±0,13	1,56±0,09	2,09±0,07	1,81±0,07*, p=0,03

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

Note. * – significant difference (p<0.05) from the control group.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью пакета функций для статистической обработки ПО Statistica 6.0. Для каждой группы значений, после установления нормальности распределения, рассчитывали среднее арифметическое значение показателя и стандартную ошибку среднего ($M \pm m$). Наличие различий анализировали с помощью *t*-критерия Стьюдента. Различия между значениями рассматривались как статистически значимые при выполнении условия $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Масса тела у 25-суточного потомства контрольной и подопытной группы животных статистически значимо не различалась (табл. 1). При анализе гравиметрических показателей органов у потомства подопытной группы выявлено увеличение относительной массы полушарий головного мозга на 19,1%, относительной массы почки на 7,8%; снижение абсолютной (на 25,3%) и относительной (на 18%) массы селезенки, уменьшение абсолютной

Таблица 3. Показатели поведенческих реакций 25-суточного потомства белых крыс-самок, получавших глутамат натрия во время беременности и лактации

Table 3. Behavioral parameters of 25-day-old offspring of female albino rats receiving monosodium glutamate during pregnancy and lactation

Показатель Parameter	Контроль/Control group (n=20)	Опыт/Experimental group (n=20)
Длительность удержания животных в тесте «Вис на горизонтальной проволоке», с Time of the test "Hanging on a horizontal wire", sec.	152,2±14,5	320,1±66,5*, p=0,001
«Открытое поле»/«Open field» test		
Количество пересеченных периферических квадратов Number of crossed peripheral zones	32,6±2,6	21,4±5,4*, p=0,038
Количество пересеченных центральных квадратов/Number of crossed central zones	1,4±0,4	0,6±0,5
Количество стоек/Number of hindings	3,6±0,4	2,9±0,6
Количество эпизодов груминга/Number of grooming episodes	2,4±0,3	1,9±0,3
Суммарная продолжительность груминга, с/Total grooming duration, sec.	14,6±1,9	18,5±2,9
«Приподнятый крестообразный лабиринт»/«Elevated plus maze» test		
Открытые рукава/Open arms:		
– количество посещений / number of entries	2,5±0,3	1,6±0,4
– время пребывания, с / time spent in open arms, sec.	87,5±9,8	61,2±17,4
Закрытые рукава/Closed arms:		
– количество посещений / number of entries	2,3±0,3	1,4±0,4
– время пребывания, с / time spent in closed arms, sec.	77,0±10	90,2±19,5
Время перемещения, с/Movement time, sec.	50,8±4,1	32,8±6,0*, p=0,02
Количество стоек/Number of hindings	1,0±0,2	0,8±0,2
Количество свешиваний/Number of overhangs	4,8±0,5	3,0±0,7
Количество эпизодов груминга/Number of grooming episodes	1,5±0,1	1,4±0,3
Суммарная продолжительность груминга, с/Total grooming duration, sec.	18,6±2,6	15,6±2,9

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

Note. * – significant difference (p<0.05) from the control group.

Таблица 4. Морфометрические показатели кардиомиоцитов 25-суточного потомства белых крыс-самок, получавших глутамат натрия во время беременности и лактации**Table 4.** Morphometric parameters of cardiomyocytes of 25-day-old offspring of female albino rats receiving monosodium glutamate during pregnancy and lactation

Показатель Parameter	Контроль/Control group (n=13)		Опыт/Experimental group (n=15)	
	левый желудочек left ventricle	правый желудочек right ventricle	левый желудочек left ventricle	правый желудочек right ventricle
Средний размер ядер, мкм ² Nuclei size, μm ²	25,92±2,30	24,62±1,28	22,16±1,67	24,12±1,50
Суммарная площадь сечения ядрышек, мкм ² Total nucleoli size, μm ²	1,44±0,03	1,64±0,09	1,24±0,04* p=0,003	1,39±0,06*, p=0,037
Среднее количество ядрышек Nucleoli amount	2,00±0,05	2,18±0,07	1,72±0,04* p<0,001	1,91±0,02*, p=0,004

П р и м е ч а н и е. * – статистически значимое отличие ($p<0,05$) от показателя животных контрольной группы.

N o t e. * – significant difference ($p<0.05$) from the control group.

(на 22,8%) и относительной (на 16,5%) массы тимуса (см. табл. 1). Полученные результаты согласуются с данными литературы о влиянии ГН на организм экспериментальных животных при его непосредственном употреблении [16, 17].

При обзорной микроскопии тканей состояние паренхимы мозга, сердца, печени было сходным у потомства животных обеих групп. В нейронах V слоя неокортекса собственно теменной доли головного мозга 25-суточного потомства животных подопытной группы было обнаружено увеличение количества ядрышек на 13,8%. Изменений размеров ядер и ядрышек нейронов не выявлено (табл. 2). Возрастание количества ядрышек может свидетельствовать об активации белок-синтетического аппарата клетки. Вместе с тем увеличение количества ядрышек при сохранении их суммарного размера может быть интерпретировано как разделение нуклеолярного материала в результате клеточного стресса. При этом происходит конденсация и последующий распад фибриллярного и глобулярного компонентов нуклеол с образованием «ядрышковых колпачков» вокруг ядрышкового остатка [18].

Анализ поведенческих реакций 25-суточного потомства белых крыс-самок, получавших ГН, показал более чем 2-кратное увеличение времени теста «Вис на горизонтальной проволоке», что может свидетельствовать о повышении мышечного тонуса (табл. 3). Также у этих животных наблюдалось снижение количества посещенных периферических квадратов на 34,4% в тесте ОП и уменьшение времени перемещения на 35,4% в тесте ПКЛ (см. табл. 3). Полученные данные указывают на снижение двигательной активности потомства подопытных животных. Кроме того, при анализе результатов теста ПКЛ животных подопытной группы было выявлено недостоверное, но существенное увеличение соотношения времени пребывания животных в закрытых рукавах по отношению к времени пребывания в открытых рукавах (2,26±0,71 против 1,22±0,25 в контроле, $p>0,05$). В подопытной группе была выше доля животных, не покидавших закрытый рукав ПКЛ в течение времени теста (40,0±12,7 против 14,3±5,9% в контроле, $p>0,05$). Это может свидетельствовать в пользу увеличения тревожности у животных подопытной группы.

Таблица 5. Митотическая активность переднего эпителия роговицы 25-суточного потомства белых крыс-самок, получавших глутамат натрия во время беременности и лактации**Table 5.** Mitotic activity of corneal epithelium of 25-day-old offspring of female albino rats receiving monosodium glutamate during pregnancy and lactation

Показатель/Parameter	Контроль/Control group (n=9)	Опыт/Experimental group (n=14)
Митотический индекс, ‰/Mitotic index, ‰	4,02±0,61	6,98±0,89*, p=0,019
Доля профаз, %/Prophase percent, %	36,79±6,18	31,21±3,42
Доля метафаз, %/Metaphase percent, %	32,22±4,97	30,31±2,39
Доля анафаз, %/Anaphase percent, %	12,24±2,77	17,72±2,96
Доля телофаз, %/Telophase percent, %	18,63±5,18	18,90±2,38
Доля патологических митозов, % Pathological mitosis percent, %	0,102±0,102	0,785±0,331
Профазно-метафазный коэффициент Prophase-metaphase ratio	0,922±0,127	1,156±0,212

П р и м е ч а н и е. * – статистически значимое отличие ($p<0,05$) от показателя животных контрольной группы.

N o t e. * – significant difference ($p<0.05$) from the control group.

Таблица 6. Показатели кислотного гемолиза эритроцитов 25-суточного потомства белых крыс-самок, получавших глутамат натрия во время беременности и лактации**Table 6.** Parameters of acid hemolysis of 25-day-old offspring of female albino rats receiving monosodium glutamate during pregnancy and lactation

Показатель/Parameter	Контроль/Control group (n=13)	Опыт/Experimental group (n=14)
Продолжительность лизиса эритроцитов, мин/Continuance of hemolysis, min	5,942±0,351	5,36±0,542
Время 50% гемолиза, мин/Time of 50% hemolysis, min	0,205±0,025	0,190±0,021
Скорость вступления эритроцитов в гемолиз, отн. ед./The rate of hemolysis (relative units)	0,045±0,006	0,077±0,014*, p=0,04

П р и м е ч а н и е. * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных контрольной группы.

Note. * – significant difference ($p < 0.05$) from the control group.

Таким образом, воздействие избытка ГН на самок белых крыс во время беременности и лактации оказывало влияние на морфологические и функциональные показатели головного мозга потомства. Глутамат является нейротрансммитером, способным вмешиваться в активность ГАМК-эргических, дофаминергических и других подсистем нейронов центральной нервной системы. Помимо функций основного возбуждающего нейромедиатора, глутамат вовлечен в важные для нервной ткани метаболические пути: глутамат-цистиновый обменный механизм, глутаминовый цикл и т.д.; оказывает влияние на натриевый, кальциевый гомеостаз через NMDA-, AMPA-, каинатные и метаботропные рецепторы [19]. При этом избыточные концентрации глутамата способны неблагоприятно повлиять на жизнедеятельность нейронов, вызывая эксайтотоксичность [8, 9, 20], апоптоз нейронов [21].

Выявленные нами изменения морфофункциональных показателей головного мозга потомства белых крыс-самок, получавших ГН во время беременности и лактации, следует трактовать как неоднозначные: возрастание массы головного мозга, увеличение количества ядрышек в ядрах нейронов, увеличение времени виса на горизонтальной проволоке могут рассматриваться как позитивные изменения; в то время как уменьшение двигательной исследовательской активности и возрастание тревожности, вероятно, неблагоприятны.

Морфометрическое исследование миокарда потомства крыс-самок, получавших ГН, показало снижение суммарной площади ядрышек КМЦ левого желудочка на 13,8% и правого желудочка на 15,3%. Статистически значимо уменьшалось и количество ядрышек: в КМЦ левого желудочка на 14,1%, КМЦ правого желудочка на 12,5% (табл. 4).

Ранее нами были опубликованы данные об изменении состояния гепатоцитов у 25-суточного потомства крыс-самок, получавших ГН во время беременности и лактации: было показано статистически значимое увеличение количества ядер с одним ядрышком на 25,6% и уменьшение количества ядер с двумя ядрышками на 21,3%, а также уменьшение площади ядрышек ядер гепатоцитов на 18% [22].

Состояние нуклеолярного аппарата отражает общую метаболическую активность клетки. Следовательно, можно говорить о снижении анаболической активности

КМЦ и гепатоцитов потомства крыс-самок, получавших ГН во время беременности и лактации. По данным литературы, на фоне употребления избытка ГН могут быть зарегистрированы ультраструктурные проявления клеточного стресса в исследуемых клеточных популяциях. При воздействии ГН на гепатоциты при электронной микроскопии обнаруживались признаки апоптоза: кариопикноз, неоднородная ядерная мембрана, вакуолизованная цитоплазма, набухание митохондрий, расширенная эндоплазматическая сеть [23]. Сходные проявления наблюдались и со стороны сердца в виде деструктивных изменений кардиомиоцитов, вакуолизированной цитоплазмы, кариопикноза, при этом отмечалось возрастание экспрессии белка p53 [6].

При анализе митотической активности переднего эпителия роговицы потомства животных подопытной группы было зарегистрировано возрастание количества митозов на 73,7% (табл. 5). Изменений соотношения фаз митоза и возрастания количества патологических митозов не выявлено. Способность ГН усиливать регенеративные процессы в эпителии кишечника ранее отмечали К. Amagase и соавт. [24].

По результатам исследования кислотных эритрограмм в крови потомства животных подопытной группы наблюдалось возрастание скорости вступления эритроцитов в гемолитический процесс на 43,8% (табл. 6). Это свидетельствует о снижении осмотической стойкости мембраны эритроцитов потомства крыс-самок, получавших ГН во время беременности и лактации. В литературе описано прооксидантное действие ГН: пероральное употребление экспериментальными животными избытка ГН способно привести к системным проявлениям окислительного стресса [25].

Заключение

Таким образом, имеет место ряд изменений показателей 25-суточного потомства крыс-самок, получавших ГН во время беременности и лактации. Регистрируются изменения массы головного мозга, почки, тимуса, селезенки; снижение показателей ядрышкового аппарата КМЦ; увеличение количества ядрышек нейронов V слоя неокортекса собственно теменной доли; повышение митотической активности переднего эпите-

лия рогаговицы; уменьшение стойкости эритроцитарных мембран к действию гемолитика, изменение некоторых поведенческих реакций животных. Наблюдаемые эффекты могут быть обусловлены как прямым влиянием избытка ГН, передаваемого плодам и крысам-сосункам через организм матери, так и быть опосредованы гормональными изменениями в организме матери, подвер-

гнутой воздействию избыточных количеств ГН. Механизм регистрируемых изменений требует дальнейшего исследования.

Результаты нашего экспериментального исследования позволяют говорить о нежелательности использования избыточных количеств пищевой добавки ГН во время беременности и периода грудного вскармливания.

Сведения об авторах

Гусев Илья Алексеевич (Ilya A. Gusev) – студент ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (Хабаровск, Российская Федерация)

E-mail: gusilia99@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6199-4278>

Самарина Елена Юрьевна (Elena Yu. Samarina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (Хабаровск, Российская Федерация)

E-mail: ele-samari@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2748-6923>

Плотоненко Зинаида Анатольевна (Zinaida A. Plotonenko) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной и факультетской педиатрии с курсом пропедевтики детских болезней ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (Хабаровск, Российская Федерация)

E-mail: basset_2004@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4054-1675>

Костырко Галина Дмитриевна (Galina D. Kostyrko) – студент ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (Хабаровск, Российская Федерация)

E-mail: galyashkola@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0254-8531>

Малых Максим Вадимович (Maxim V. Malykh) – студент ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России (Хабаровск, Российская Федерация)

E-mail: che-makz@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3204-3254>

Ильиных Анастасия Вячеславовна (Anastasia V. Ilinykh) – врач-неонатолог ОПНИНД КГБУЗ «Перинатальный центр» (Хабаровск, Российская Федерация)

E-mail: anastation-93@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7210-3576>

Сазонова Елена Николаевна (Elena N. Sazonova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной и патологической физиологии ФГБОУ ВО ДВГМУ Минздрава России, главный научный сотрудник Хабаровского филиала ФГБНУ ДНЦ ФПД – НИИОМид (Хабаровск, Российская Федерация)

E-mail: sazen@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8668-492X>

Литература

- Halim J., Bouzari A., Felder D., Guinard J.X. The Salt Flip: Sensory mitigation of salt (and sodium) reduction with monosodium glutamate (MSG) in «Better-for-You» foods // *J. Food Sci.* 2020. Vol. 85, N 9. P. 2902–2914. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15354>
- Zanfrescu A., Ungurianu A., Tsatsakis A.M. et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate // *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2019. Vol. 18, N 4. P. 1111–1134. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12448>
- Williams A.N., Woessner K.M. Monosodium glutamate «allergy»: menace or myth? // *Clin. Exp. Allergy.* 2009. Vol. 39, N 5. P. 640–646. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03221.x>
- Nathanael J., Harsono H.C.A., Wibawa A.D. et al. The genetic basis of high-carbohydrate and high-monosodium glutamate diet related to the increase of likelihood of type 2 diabetes mellitus: a review // *Endocrine.* 2020. Vol. 69, N 1. P. 18–29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02256-x>
- Sasaki Y., Suzuki W., Shimada T. et al. Dose dependent development of diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis in monosodium glutamate-induced obese mice // *Life Sci.* 2009. Vol. 85, N 13–14. P. 490–498. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.07.017>
- Hazzaa S.M., El-Roghy E.S., Abd Eldaim M.A., Elgarawany G.E. Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis and p53 proapoptotic protein expression in rats // *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020. Vol. 27, N 16. P. 20 014–20 024. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08436-6>
- Farombi E.O., Onyema O.O. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin // *Hum. Exp. Toxicol.* 2006. Vol. 25, N 5. P. 251–259. DOI: <https://doi.org/10.1191/0960327106ht6210a>
- Firgany A.E.L., Sarhan N.R. Quercetin mitigates monosodium glutamate-induced excitotoxicity of the spinal cord motoneurons in aged rats via p38 MAPK inhibition // *Acta Histochem.* 2020. Vol. 122, N 5. Article ID 151554. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151554>

9. Hernandez-Ojeda M., Ureña-Guerrero M.E., Gutierrez-Barajas P.E. et al. KB-R7943 reduces 4-aminopyridine-induced epileptiform activity in adult rats after neuronal damage induced by neonatal monosodium glutamate treatment // *J. Biomed. Sci.* 2017. Vol. 24, N 1. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0335-y>
10. Prastiwi D., Djunaidi A., Partadiredja G. High dosage of monosodium glutamate causes deficits of the motor coordination and the number of cerebellar Purkinje cells of rats // *Hum. Exp. Toxicol.* 2015. Vol. 34, N 11. P. 1171–1179. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327115572706>
11. Konrad S.P., Farah V., Rodrigues B. et al. Monosodium glutamate neonatal treatment induces cardiovascular autonomic function changes in rodents // *Clinics (Sao Paulo)*. 2012. Vol. 67, N 10. P. 1209–1214. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(10\)14](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(10)14)
12. Nakanishi Y., Tsuneyama K., Fujimoto M. et al. Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia // *J. Autoimmun.* 2008. Vol. 30, N 1–2. P. 42–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.016>
13. Симанкова А.А., Сазонова Е.Н. Отдаленные эффекты воздействия опиоидного пептида даларгин в раннем постнатальном периоде онтогенеза на структурно-функциональные показатели головного мозга белых крыс // *Дальневосточный медицинский журнал*. 2015. № 1. С. 59–63.
14. Леонова В.Г. Анализ эритроцитарных популяций в онтогенезе человека. Новосибирск: Наука, 1987. 241 с.
15. Коржевский Д.Э. Метод выявления ядрышек в ядрах клеток разных тканей // *Архив анатомии, гистологии и эмбриологии*. 1990. Т. 98, № 2. С. 58–60.
16. Tawfik M.S., Al-Badr N. Adverse effects of monosodium glutamate on liver and kidney functions in adult rats and potential protective effect of vitamins C and E // *Food Nutr. Sci.* 2012. Vol. 3, N 5. P. 651–659. DOI: <https://doi.org/10.4236/fns.2012.35089>
17. Pavlović V., Cekić S., Kocić G. et al. Effect of Monosodium glutamate on apoptosis and Bcl-2/Bax protein level in rat thymocyte culture // *Physiol. Res.* 2007. Vol. 56, N 5. P. 619–626.
18. Boulon S., Westman B.J., Hutten S. et al. The nucleolus under stress // *Mol. Cell.* 2010. Vol. 40, N 2. P. 216–227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.024>
19. Zhou Y., Danbolt N.C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain // *J. Neural Transm.* 2014. Vol. 121. P. 799–817. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
20. Gudiño-Cabrera G., Ureña-Guerrero M.E. Excitotoxicity triggered by neonatal monosodium glutamate treatment and blood-brain barrier function // *Arch. Med. Res.* 2014. Vol. 45, N 8. P. 653–659. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.014>
21. Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V. et al. Neuronal cell death // *Physiol. Rev.* 2018. Vol. 98, N 2. P. 813–880. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>
22. Гусев И.А. Влияние употребления глутамата натрия во время беременности и лактации на состояние печени потомства белых крыс // *Смоленский медицинский альманах*. 2020. № 1. С. 81–84. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-upotrebleniya-glutamata-natriya-vo-vremya-beremennosti-i-laktatsii-na-sostoyanie-pecheni-potomstva-belyh-krys/viewer>
23. Eid R.A., Al-Shraim M., Zaki M.S. et al. Vitamin E protects against monosodium glutamate-induced acute liver injury and hepatocyte ultrastructural alterations in rats // *Ultrastruct. Pathol.* 2019. Vol. 43, N 4–5. P. 199–208. DOI: <https://doi.org/10.1080/01913123.2019.1673860>
24. Amagase K., Nakamura E., Kato S., Takeuchi K. Glutamate as a potential protective drug in the gastrointestinal mucosa // *Yakugaku Zasshi*. 2015. Vol. 135, N 6. P. 779–782. DOI: <https://doi.org/10.1248/yakushi.14-00250-3>
25. Calis I.U., Cosan D.T., Saydam F. et al. The effects of monosodium glutamate and tannic acid on adult rats // *Iran. Red Crescent Med. J.* 2016. Vol. 18, N 10. Article ID e37912. DOI: <https://doi.org/10.5812/ircmj.379121>

References

1. Halim J., Bouzari A., Felder D., Guinard J.X. The Salt Flip: Sensory mitigation of salt (and sodium) reduction with monosodium glutamate (MSG) in «Better-for-You» foods. *J Food Sci.* 2020; 85 (9): 2902–14. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.15354>
2. Zanfrescu A., Ungurianu A., Tsatsakis A.M., et al. A review of the alleged health hazards of monosodium glutamate. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2019; 18 (4): 1111–34. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12448>
3. Williams A.N., Woessner K.M. Monosodium glutamate «allergy»: menace or myth? *Clin Exp Allergy.* 2009; 39 (5): 640–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2009.03221.x>
4. Nathanael J., Harsono H.C.A., Wibawa A.D., et al. The genetic basis of high-carbohydrate and high-monosodium glutamate diet related to the increase of likelihood of type 2 diabetes mellitus: a review. *Endocrine.* 2020; 69 (1): 18–29. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12020-020-02256-x>
5. Sasaki Y., Suzuki W., Shimada T., et al. Dose dependent development of diabetes mellitus and non-alcoholic steatohepatitis in monosodium glutamate-induced obese mice. *Life Sci.* 2009; 85 (13–14): 490–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2009.07.017>
6. Hazzaa S.M., El-Roghy E.S., Abd Eldaim M.A., Elgaraway G.E. Monosodium glutamate induces cardiac toxicity via oxidative stress, fibrosis and p53 proapoptotic protein expression in rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27 (16): 20 014–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11356-020-08436-6>
7. Farombi E.O., Onyema O.O. Monosodium glutamate-induced oxidative damage and genotoxicity in the rat: modulatory role of vitamin C, vitamin E and quercetin. *Hum Exp Toxicol.* 2006; 25 (5): 251–9. DOI: <https://doi.org/10.1191/0960327106ht621oa>
8. Firgany A.E.L., Sarhan N.R. Quercetin mitigates monosodium glutamate-induced excitotoxicity of the spinal cord motoneurons in aged rats via p38 MAPK inhibition. *Acta Histochem.* 2020; 122 (5): 151554. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2020.151554>
9. Hernandez-Ojeda M., Ureña-Guerrero M.E., Gutierrez-Barajas P.E., et al. KB-R7943 reduces 4-aminopyridine-induced epileptiform activity in adult rats after neuronal damage induced by neonatal monosodium glutamate treatment. *J Biomed Sci.* 2017; 24 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-017-0335-y>
10. Prastiwi D., Djunaidi A., Partadiredja G. High dosage of monosodium glutamate causes deficits of the motor coordination and the number of cerebellar Purkinje cells of rats. *Hum Exp Toxicol.* 2015; 34 (11): 1171–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0960327115572706>
11. Konrad S.P., Farah V., Rodrigues B., et al. Monosodium glutamate neonatal treatment induces cardiovascular autonomic function changes in rodents. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67 (10): 1209–14. DOI: [https://doi.org/10.6061/clinics/2012\(10\)14](https://doi.org/10.6061/clinics/2012(10)14)
12. Nakanishi Y., Tsuneyama K., Fujimoto M., et al. Monosodium glutamate (MSG): a villain and promoter of liver inflammation and dysplasia. *J Autoimmun.* 2008; 30 (1–2): 42–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.016>
13. Simankova A.A., Sazonova E.N. Remote results of opioid peptide dalargin effect on structural functional parameters of albino rats brain in the early postnatal ontogenesis. *Dal'nevostochniy meditsinskiy zhurnal [Far Eastern Medical Journal]*. 2015; (1): 59–63 (in Russian)
14. Leonova V.G. Analysis of erythrocytes population in human ontogenesis. *Novosibirsk: Nauka*; 1987: 241 p. (in Russian)

15. Korzhevsky D.E. Method of nucleoli detection in nuclei of cell of different tissues. *Arkhiv anatomii, gistologii i emberiologii* [Archive of Anatomy, Histology and Embryology]. 1990; 98 (2): 58–60. (in Russian)
16. Tawfik M.S., Al-Badr N. Adverse effects of monosodium glutamate on liver and kidney functions in adult rats and potential protective effect of vitamins C and E. *Food Nutr Sci.* 2012; 3 (5): 651–9. DOI: <https://doi.org/10.4236/fns.2012.35089>
17. Pavlović V., Cekić S., Kocić G., et al. Effect of Monosodium glutamate on apoptosis and Bcl-2/Bax protein level in rat thymocyte culture. *Physiol Res.* 2007; 56 (5): 619–26.
18. Boulon S., Westman B.J., Hutten S., et al. The nucleolus under stress. *Mol Cell.* 2010; 40 (2): 216–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2010.09.024>
19. Zhou Y., Danbolt N.C. Glutamate as a neurotransmitter in the healthy brain. *J Neural Transm.* 2014; 121: 799–817. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00702-014-1180-8>
20. Gudiño-Cabrera G., Ureña-Guerrero M.E. Excitotoxicity triggered by neonatal monosodium glutamate treatment and blood-brain barrier function. *Arch Med Res.* 2014; 45 (8): 653–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2014.11.014>
21. Fricker M., Tolkovsky A.M., Borutaite V., et al. Neuronal cell death. *Physiol Rev.* 2018; 98 (2): 813–80. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00011.2017>
22. Gusev I.A. Effect of monosodium glutamate intake during pregnancy and lactation on the liver condition of the offspring of white rats. *Smolenskiy meditsinskiy al'manakh* [Smolensk Medical Almanac]. 2020; (1): 81–4. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/vliyanie-upotrebleniya-glutamata-natriya-vo-vremya-beremennosti-i-laktatsii-na-sostoyanie-pecheni-potomstva-belyh-krys/viewer> (in Russian)
23. Eid R.A., Al-Shraim M., Zaki M.S., et al. Vitamin E protects against monosodium glutamate-induced acute liver injury and hepatocyte ultrastructural alterations in rats. *Ultrastruct Pathol.* 2019; 43 (4–5): 199–208. DOI: <https://doi.org/10.1080/01913123.2019.1673860>
24. Amagase K., Nakamura E., Kato S., Takeuchi K. Glutamate as a potencial protective drug in the gastrointestinal mucosa. *Yakugaku Zasshi.* 2015; 135 (6): 779–82. DOI: <https://doi.org/10.1248/yakushi.14-00250-3>
25. Calis I.U., Cosan D.T., Saydam F., et al. The effects of monosodium glutamate and tannic acid on adult rats. *Iran Red Crescent Med. J.* 2016; 18 (10): e37912. DOI: <https://doi.org/10.5812/ircmj.37912>

Для корреспонденции

Мартинчик Арсений Николаевич – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Телефон: (495) 698-53-87

E-mail: arsmartin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5200-7907>

Мартинчик А.Н.¹, Лайкам К.Э.², Козырева Н.А.², Кешабянц Э.Э.¹, Михайлов Н.А.¹, Батурин А.К.¹, Смирнова Е.А.¹

Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России

The prevalence of obesity in various socio-demographic groups of the population of Russia

Martinchik A.N.¹, Laikam K.E.², Kozyreva N.A.², Keshabyants E.E.¹, Mikhailov N.A.¹, Baturin A.K.¹, Smirnova E.A.¹

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

² Федеральная служба государственной статистики, 107450, г. Москва, Российская Федерация

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

² Federal State Statistics Service, 107450, Moscow, Russian Federation

Распространенность избыточной массы и ожирения, признанная глобальной пандемией ожирения во всем мире, является актуальной проблемой также для России.

Цель настоящего исследования – анализ пищевого статуса взрослого населения России и распространения избыточной массы тела и ожирения в зависимости от ряда социально-демографических факторов и уровня дохода семьи.

Материал и методы. Оценку пищевого статуса взрослых осуществляли на основе антропометрических параметров, полученных Федеральной службой государственной статистики в ходе Выборочного наблюдения рационов питания населения в 2018 г. на основе случайной выборки 45 тыс. домохозяйств во всех субъектах РФ. Обследованы 76 960 человек в возрасте 19 лет и более (41% мужчин и 59% женщин). Индекс массы тела (ИМТ) в диапазоне 18,5–24,9 кг/м² принимали за нормальные показатели, ИМТ 25,0–29,9 кг/м² принимали за избыточную массу тела, а ИМТ ≥30,0 кг/м² свидетельствовал

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств госбюджета на выполнение государственного задания по НИР № 0529-2019-0055.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., Кешабянц Э.Э., Михайлов Н.А., Батурин А.К., Смирнова Е.А. Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76>

Статья поступила в редакцию 02.03.2021. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The research was carried out at the expense of the subsidy for the implementation of the state task (No. № 0529-2019-0055).

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

For citation: Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A., Keshabyants E.E., Mikhailov N.A., Baturin A.K., Smirnova E.A. The prevalence of obesity in various socio-demographic groups of the population of Russia. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-67-76> (in Russian)

Received 02.03.2021. **Accepted** 17.05.2021.

об ожирении. Распространение ожирения анализировали в зависимости от социально-демографических переменных: пола, возраста, места проживания (город, село, тип населенного пункта по численности населения, федеральный округ), семейного положения, уровня образования, среднедушевого дохода.

Результаты. Масса тела и рост респондентов с ИМТ 18,5–24,9 кг/м² могут рассматриваться как средние нормальные или стандартные масса тела и рост взрослого населения России, которые составили соответственно 70,6 кг и 175,4 см для мужчин и 60,2 кг и 164 см для женщин. Масса тела городских мужчин на 1,3 кг больше, чем сельских, тогда как масса тела городских женщин на 2,2 кг меньше, чем масса тела сельских жительниц. Рост городских мужчин и женщин, соответственно, на 2,1 и 1,1 см выше, чем сельских. ИМТ городских и сельских мужчин не различаются, тогда как ИМТ сельских женщин на 1,2 кг/м² выше, чем городских, что отражает более высокие величины средней массы тела. Средние величины ИМТ взрослых мужчин и женщин находятся в зоне величин, характерных для избыточной массы тела (ИМТ ≥ 25,0 кг/м²). В целом в 2018 г. только 34,4% взрослого населения (33,2% мужчин и 35,4% женщин) имели нормальные величины ИМТ. Избыточная масса тела, включая ожирение, выявлены у 66,1% мужчин и у 63,0% женщин, а ожирение – у 18,8% мужчин и у 27,4% женщин. Частота ожирения (оба пола) значительно выше среди сельских жителей, тогда как частота избыточной массы тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) не различается. Распространенность ожирения в городских и сельских населенных пунктах снижается с увеличением в них численности населения. Частота избыточной массы тела увеличивается с ростом среднедушевых доходов домохозяйств с высокой достоверностью различий между 1-м и 5-м квинтилями доходов ($p < 0,01$). В то же время частота ожирения увеличивается с 1-го до 3-го квинтиля, снижаясь в 4-м и 5-м квинтилях. Для мужчин зависимость ИМТ от дохода домохозяйств почти прямолинейная с высокой достоверностью ($p < 0,001$), тогда как для женщин выявлено снижение ИМТ только в 5-м квинтиле доходов. Таким образом, частота ожирения среди женщин в наиболее обеспеченных группах населения ниже, чем в менее обеспеченных. Частота ожирения у мужчин линейно увеличивается с возрастом с 19 до 65 лет, а в возрастной группе старше 70 лет снижается. У женщин частота ожирения с 19 до 40 лет прирастает медленно, затем наблюдается быстрый рост до 65 лет, а затем, как и у мужчин, наблюдается снижение. У молодых мужчин частота избыточной массы тела, включая ожирение, составляет в возрасте 19–25 лет 32,3%, а в 25–30 лет – 49,3%, что, соответственно, на 13,1 и 20,0% выше, чем у женщин аналогичного возраста. При этом частота ожирения в этих возрастных группах мужчин и женщин одинакова. Наиболее высокая частота ИМТ ≥ 25,0 кг/м² у мужчин отмечается в возрасте старше 40 лет (70–76%), у женщин – старше 50 лет (75–83%). Распространенность ожирения до возраста 50 лет у мужчин и у женщин примерно одинакова, тогда как в возрасте старше 50 лет частота ожирения среди женщин на 12–16% выше, чем у мужчин. В возрасте старше 65 лет наблюдается снижение частоты ожирения у лиц обоего пола, но частота остается значительно выше среди женщин по сравнению с мужчинами аналогичного возраста. Частота ожирения среди городских и сельских мужчин во всех возрастных группах от 19 до 70 лет не различается, тогда как среди сельских женщин она значительно выше по сравнению с городскими жительницами. Частота ожирения среди женщин с высшим образованием значительно ниже, чем среди женщин с более низким уровнем образования.

Заключение. Выявлены существенные различия состояния питания и распространения ожирения в зависимости от места проживания в городских и сельских населенных пунктах, от типа населенных пунктов по численности населения, а также по федеральным округам. Установлен прирост распространенности избыточной массы тела в 2018 г. по сравнению с 2012 г. у мужчин на 10,2%, у женщин на 6,2%. В целом частота избыточной массы тела увеличилась на 7,8%, составив 40,3%. Частота ожирения увеличилась у мужчин на 0,9%, тогда как у женщин снизилась на 3,3%. В итоге по всей популяции взрослых частота ожирения снизилась на 1,4%. На основании имеющихся двух исследований не представляется возможным уверенно утверждать о тенденции снижения распространения ожирения за период с 2012 по 2018 гг.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, взрослые, пол, возраст, место жительства, уровень образования, среднедушевой доход

The growing prevalence of overweight and obesity has been recognized by WHO as a global obesity pandemic worldwide. The spread of overweight and obesity is also an urgent problem for Russia.

The aim of this study was to analyze the nutritional status of the Russian adult population and the prevalence of overweight and obesity depending on a number of socio-demographic factors and family income.

Material and methods. The assessment of the nutritional status of adults was carried out on the basis of anthropometric parameters obtained by the Federal State Statistics Service in the course of the "Sample observation of the population's diet" in 2018 based on a random sample of 45 thousand households in all constituent entities of the Russian Federation. 76.960 people aged 19 and over were examined, including 41% of men and 59% of women. The nutritional status of adults was assessed based on the calculation of the body mass index (BMI). According to the WHO classification, BMI values in the range of 18.5–24.9 kg/m² were taken as normal, BMI 25.0–29.9 kg/m² was taken as overweight, and BMI ≥ 30.0 kg/m² indicated obesity. The prevalence of obesity was analyzed depending on socio-demographic variables: gender, age, place of residence (city, village, type of settlement in terms of population, federal district), marital status, educational level, and per capita income.

Results. The body weight and height of respondents with a BMI of 18.5–24.9 kg/m² can be considered as the average normal body weight and height of the adult population in Russia, which amounted to 70.6 kg and 175.4 cm for men, and 60.2 kg and 164 cm for women, respectively. The average body weight of all urban men is 1.3 kg more than that of rural men, while the average body weight of urban women is 2.2 kg less than that of rural women. The growth of urban men and women, respectively, is 2.1 cm and 1.1 cm higher than rural ones. The average BMI values of urban and rural men do not differ, while the BMI of rural women is 1.2 kg/m² higher than that of urban ones reflecting higher values of the average body weight. The average BMI values of adult men and women are in the zone of values characteristic of overweight (BMI ≥ 25.0 kg/m²). In general, in 2018, only 34.4% of the adult population (33.2% of men and 35.4% of women) had BMI indices corresponding to normal values. Overweight, including obesity (BMI ≥ 25.0 kg/m²), were detected in 66.1%, men and 63.0% of women, and obesity (BMI ≥ 30.0 kg/m²) in 18.8% of men and 27.4% women. The incidence of obesity among adults of both sexes is significantly higher among rural residents, while the incidence of overweight (BMI 25.0–29.9 kg/m²) does not differ. The prevalence of obesity in urban and rural areas decreases with the

increase in their population. The frequency of overweight increases with growth in households' average per capita income with high reliability of differences between the 1st and the 5th quintiles of income ($p < 0.01$). At the same time, the incidence of obesity increases from the 1st to the 3rd quintiles, decreasing in the 4th and the 5th quintiles. For men, the dependence of the average BMI values on household income is almost square with high reliability ($p < 0.001$), while for women, a decrease in BMI was revealed only in the 5th quintile of income. Thus, the incidence of obesity among women in the richest population groups is lower than in the less affluent. The incidence of obesity in men increases linearly with age from 19 to 65, and decreases in the age group over 70 years. In women, the frequency of obesity from 19 to 40 years old increases slowly, then there is a rapid increase up to 65 years, and then, like in men, there is a decrease. In young men, the frequency of overweight, including obesity ($BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$), is 32.3% at the age of 19–25, and 49.3% at the age of 25–30, which, respectively, by 13.1 and 20.0% higher than among women of the same age. Moreover, the frequency of obesity in these age groups of men and women is the same. The highest incidence of $BMI \geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ in men is observed over 40 (70–76%); in women over 50 (75–83%). The prevalence of obesity ($BMI \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$) before the age of 50 is approximately the same in men and women, while over the age of 50, the frequency of obesity in women is 12–16% higher than in men. Over the age of 65, there is a decrease of obesity in both sexes, but the incidence remains significantly higher among women than men of a similar age. The prevalence of obesity among urban and rural men in all age groups from 19 to 70 years does not differ significantly. Among rural women the frequency of obesity is significantly higher compared to urban women. Education level affects the prevalence of obesity only in women: the incidence of obesity among women with higher education is considerably lower than among women with less education.

Conclusion. Significant differences in the state of nutrition and the prevalence of obesity were revealed depending on the place of residence in urban and rural settlements, the type of settlements in terms of population and the Federal Districts. Noteworthy, there was a significant 10.2% increase in the prevalence of overweight in men in 2018 compared to 2012, while the increase in women was 6.2%. In general, the frequency of overweight increased by 7.8%, amounting to 40.3%. The prevalence of obesity increased in men by 0.9%, while in women decreased by 3.3%. As a result, throughout the adult population, the prevalence of obesity decreased by 1.4%. Based on the available two studies, it is not possible to assert with confidence about the trend of decreasing the prevalence of obesity from 2012 to 2018.

Keywords: overweight, obesity, adults, gender, age, place of residence, education level, average per capita income

Ожирение является актуальной медико-социальной и экономической проблемой современного общества и одной из серьезных проблем общественного здравоохранения. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ожирение поражает 600 млн человек во всем мире, и потенциально эта величина может составить до 1 млрд человек к 2030 г. [1, 2]. Растущая распространенность избыточной массы тела и ожирения признана ВОЗ глобальной пандемией ожирения [3–7]. Анализ данных свидетельствует о росте распространения избыточной массы тела и ожирения в последние несколько десятилетий, хотя по некоторым странам отмечено прекращение роста частоты в некоторых группах населения [8]. С 2006 г. рост ожирения среди взрослых в развитых странах замедлился, однако ни в одной стране мира за последние 35 лет не удалось достичь значительного снижения распространенности ожирения. В США около 32% взрослых мужчин и 34% женщин страдают ожирением по сравнению с 21% для обоих полов в Западной Европе, и эта распространенность увеличивается. Ряд исследований с применением регрессионных и динамических моделей предсказывают рост распространения ожирения в США к 2030 г. до 40–50% населения [9–13], что повлечет за собой увеличение затрат на здравоохранение. Распространение избыточной массы тела и ожирения является актуальной проблемой также для России [14, 15].

Для выявления распространенности ожирения и причин, связанных с его возникновением, необходимы выборочные обследования населения. В Российской Федерации этот подход был реализован в 2013 и 2018 гг. Федеральной службой государственной статистики (Росстат) в рамках выборочного наблюдения рациона

питания населения. При этом в 2013 г. распространенность ожирения оценивалась по антропометрическим данным, сообщаемым обследуемыми лицами, а в 2018 г. на основании объективных измерений массы тела и роста членов домохозяйств [16].

Широкий спектр социально-экономических и демографических факторов существенно влияет на распространенность ожирения в популяции. Считается, что ожирение связано с уровнем экономического положения населения, и предполагалось, что ожирение станет более распространенным с экономическим ростом. Однако рост ожирения в последнее десятилетие наблюдается также в развивающихся странах. Это подчеркивает необходимость изучения роли социально-экономических и демографических факторов в глобальном распространении ожирения [17, 18], что актуально также для России.

Цель настоящего исследования – анализ антропометрических параметров взрослого населения и распространения избыточной массы тела и ожирения в зависимости от ряда социально-демографических факторов и уровня дохода семьи.

Материал и методы

Оценка пищевого статуса взрослых осуществлялась на основе антропометрических данных, полученных Росстатом в ходе Выборочного наблюдения рациона питания населения в 2018 г. [16]. Исследование охватывало 45 тыс. домохозяйств во всех субъектах РФ в городской и сельской местности на основе случайной выборки домохозяйств. Всего обследованы

Таблица 1. Средние величины антропометрических параметров взрослых мужчин и женщин России в социально-демографических группах, 2018 г.**Table 1.** Average values of anthropometric parameters of adult men and women in Russia in socio-demographic groups, 2018

Показатель <i>Indicator</i>		Пол/ <i>Gender</i>						
		мужчины/ <i>men</i>			женщины/ <i>women</i>			
		<i>M</i>	<i>δ</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>δ</i>	<i>n</i>	
Масса тела, кг <i>Body weight, kg</i>	Группы по ИМТ, кг/м ² <i>BMI group, kg/m²</i>	≤18,5	53,7	6,9	218	48,4	4,9	773
		18,5–25,0	70,6	7,8	10546	60,2	6,6	15961
		25,0–30,0	83,6	7,9	15044	72,8	6,9	16024
		≥30,00	99,9	13,2	5992	89,6	13,1	12402
		Всего/ <i>Total</i>	82,2	13,9	31800	72,6	14,9	45160
	Тип населенного пункта <i>Type of settlement</i>	Городской/ <i>Urban</i>	82,6	13,6	21604	71,9	14,6	31464
	Сельский/ <i>Rural</i>	81,3	14,4	10196	74,1	15,5	13696	
Длина тела (рост), см <i>Height, cm</i>	Группы по ИМТ, кг/м ² <i>BMI group, kg/m²</i>	≤18,5	175,7	9,5	218	165,9	7,5	773
		18,5–25,0	175,4	7,7	10546	164,0	6,9	15961
		25,0–30,0	175,1	7,2	15044	163,1	6,7	16024
		≥30,00	173,2	7,5	5992	161,1	6,4	12402
		Всего/ <i>Total</i>	174,8	7,5	31800	162,9	6,8	45160
	Тип населенного пункта <i>Type of settlement</i>	Городской/ <i>Urban</i>	175,5	7,4	21631	163,3	6,7	31603
	Сельский/ <i>Rural</i>	173,4	7,5	10203	162,2	7,0	13740	
ИМТ, кг/м ² <i>BMI, kg/m²</i>	Возрастные группы, годы <i>Age groups, years</i>	19–25	24,0	3,4	1863	22,4	4,0	2142
		25–30	25,3	3,7	2587	23,5	4,2	3080
		30–35	25,9	3,7	3346	24,4	4,5	3815
		35–40	26,5	3,8	3089	25,3	4,8	3875
		40–50	27,2	4,1	5831	26,9	5,3	7462
		50–60	27,6	4,5	6249	28,9	5,5	8693
		60–70	27,9	4,4	5817	29,8	5,5	9090
		≥70	27,2	4,3	3018	28,7	5,4	7003
	Всего/ <i>Total</i>	26,9	4,2	31800	27,4	5,7	45160	
	Тип населенного пункта <i>Type of settlement</i>	Городской/ <i>Urban</i>	26,8	4,2	21604	27,0	5,6	31464
		Сельский/ <i>Rural</i>	27,0	4,4	10196	28,2	5,8	13696
	Федеральный округ <i>Federal districts</i>	Дальневосточный/ <i>Far East</i>	26,5	4,4	2732	27,1	5,8	3964
		Приволжский/ <i>Privolzhsky</i>	26,7	4,2	5809	27,5	5,5	8318
		Северо-Западный/ <i>North-West</i>	26,7	4,2	3315	26,9	5,5	4867
		Сибирский/ <i>Siberian</i>	26,8	4,6	3548	28,1	6,2	5097
Центральный/ <i>Central</i>		27,0	4,0	7923	27,3	5,5	11358	
Северо-Кавказский/ <i>North-Caucasus</i>		27,0	4,0	2718	27,1	5,1	3460	
Уральский/ <i>Urals</i>		27,1	4,3	2391	27,8	6	3520	
Южный/ <i>South</i>	27,2	4,4	3364	27,3	5,6	4576		

ИМТ – индекс массы тела.

BMI – body mass index.

76 960 человек в возрасте 19 и более лет, в том числе 41% мужчин и 59% женщин. Антропометрические измерения проводили предварительно прошедшие обучение интервьюеры с использованием портативных ростометров и электронных весов. Оценка показателей пищевого статуса взрослых осуществлялась на основе расчета индекса массы тела (ИМТ) по формуле: масса тела (кг) / рост (м²). Согласно классификации ВОЗ, показатели ИМТ в диапазоне 18,5–24,9 кг/м² соответствуют норме, ИМТ 25,0–29,9 кг/м² принимают за избыточную массу тела, а ИМТ ≥30,0 кг/м² свидетельствует об ожирении. Анализовали распространение ожирения в зависимости от социально-демографических переменных: пола, возраста, места проживания (город, село, тип населенного пункта по численности

населения, федеральный округ), семейного положения, уровня образования.

Обработку данных проводили с использованием программы SPSS 20.0 (США). Статистический анализ средних величин Z-скоргов проводили в модели дисперсионного анализа ANOVA, а для оценки распространенности в % использовали критерий χ^2 . Статистически значимым считали значение $p < 0,05$ для различий между группами.

Результаты

Антропометрические показатели массы тела, длины тела стоя (роста) и величины ИМТ, отражающие соотношение массы тела и роста, имеют самостоятельное

Таблица 2. Распределение (в %) респондентов по пищевому статусу в социально-демографических группах

Table 2. Distribution (%) of respondents by nutritional status in socio-demographic groups

Социально-демографические переменные Socio-demographic variables		Группы по индексу массы тела, кг/м ² /BMI groups, kg/m ²			
		≤18,5	18,5–24,9	25,0–29,9	≥30,0
Все взрослые/All adults		1,3	34,4	40,4	23,9
Пол Gender	Мужчины/Men	0,7	33,2	47,3	18,8
	Женщины/Women	1,7	35,3	35,5	27,5
Тип населенного пункта Type of settlement	Городской/Urban	1,4	36,0	40,3	22,3
	Сельский/Rural	1,1	31,1	40,5	27,4
Городские поселения численностью населения, тыс. человек Urban settlements, population, thousand people	50,0 и менее/50.0 and less	1,3	31,6	40,5	26,5
	50,0–99,9	1,2	33,7	40,3	24,8
	100,0–249,9	1,3	35,7	40,8	22,2
	250,0–499,9	1,7	38,2	38,3	21,7
	500,0–999,9	1,7	38,4	39,2	20,6
	1 млн и более/1 million and more	1,5	43,0	41,1	14,4
Сельские поселения Rural settlements	200 человек и менее/200 people and less	1,4	32,1	38,8	27,6
	201–1000 человек/201–1000 people	0,9	30,1	39,6	29,4
	1001–5000 человек/1001–5000 people	1,2	31,6	40,3	26,9
	5000 человек и более/5000 people and more	0,9	31,4	43,2	24,4
Семейное положение Family status	Состоит в зарегистрированном браке Is in a registered marriage	0,9	31,4	43,3	24,5
	Состоит в незарегистрированном браке Is in an unregistered marriage	2,0	42,1	36,2	19,7
	Вдовец/вдова/Widower / Widow	0,6	23,9	40,7	34,7
	Разведен(-а)/Divorced	1,3	38,0	38,9	21,8
	Разошелся(-лась)/Sold out	2,1	41,4	38,4	18,1
	Никогда не состоял(-а) в браке/Never married	3,9	56,9	29,0	10,2
Квинтиль по среднемесяч- ному денежному доходу домохозяйства Quintile by average monthly household cash income	1-й/1 st	2,0	38,6	36,7	22,7
	2-й/2 nd	1,3	34,2	40,2	24,4
	3-й/3 rd	1,1	30,1	41,0	27,8
	4-й/4 th	1,0	32,3	41,4	25,4
	5-й/5 th	1,2	37,9	41,9	19,0

значение для оценки пищевого статуса исследуемой популяции. Антропометрические параметры взрослого населения по демографическим группам представлены в табл. 1. Антропометрические параметры массы тела и роста проанализированы в различных категориях величин ИМТ. В первую очередь следует отметить, что масса тела у респондентов с ИМТ 18,5–24,9 кг/м² может рассматриваться как средняя нормальная или стандартная масса тела взрослого населения России, которая составила 70,6 кг для мужчин и 60,2 кг для женщин. Естественно, что средняя масса тела существенно выше у лиц с диапазонами ИМТ, свидетельствующими об избыточной массе тела и ожирении. Средняя масса тела городских мужчин на 1,3 кг больше ($p < 0,05$), чем сельских, тогда как средняя масса тела городских женщин на 2,2 кг меньше ($p < 0,01$), чем у сельских жительниц.

Рост мужчин и женщин с нормальными величинами ИМТ составил 175,4 и 164,0 см соответственно. Рост городских мужчин и женщин соответственно на 2,1 и 1,1 см выше, чем сельских ($p < 0,05$ для мужчин). Средние величины ИМТ городских и сельских мужчин не различаются,

тогда как ИМТ сельских женщин на 1,2 кг/м² выше, чем городских ($p < 0,05$), что отражает более высокие величины средней массы тела.

Средние величины ИМТ как мужчин, так и женщин увеличиваются с возрастом до 70 лет, несколько снижаясь в возрастной группе старше 70 лет.

Средние величины ИМТ респондентов в федеральных округах имеют небольшие различия. Отметим лишь, что максимальные средние величины ИМТ как у женщин, так и у мужчин выявлены в Сибирском и Уральском округах.

В целом средние величины ИМТ взрослого населения обоего пола находятся в зоне величин, характерных для избыточной массы тела (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м²).

Распределение величин ИМТ по категориям в соответствии с классификацией ВОЗ используется для количественной оценки распространенности различных состояний питания (пищевого статуса), в первую очередь для оценки частоты избыточной массы тела и ожирения, а также недостаточности питания.

В табл. 2 представлено распределение категорий ИМТ, определяющих состояние питания в различных социально-демографических группах населения. В целом

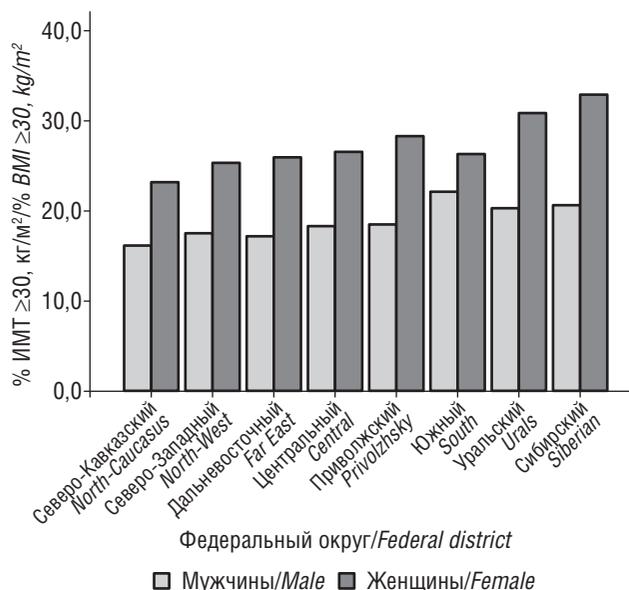


Рис. 1. Распространенность ожирения (%) в федеральных округах, 2018 г.

Здесь и на рис. 2–4: ИМТ – индекс массы тела.

Fig. 1. Prevalence of obesity (% the body mass index ≥ 30 kg/m²) in the Federal Districts, 2018

Here and in Fig. 2–4: BMI – body mass index.

в 2018 г. только 34,4% взрослого населения (33,2% мужчин и 35,4% женщин) имели показатели ИМТ, соответствующие нормальным величинам. Избыточная масса тела, включая ожирение (ИМТ $\geq 25,0$ кг/м²), выявлена у 66,1%, мужчин и у 63,0% женщин, а ожирение (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) – у 18,8% мужчин и у 27,5% женщин.

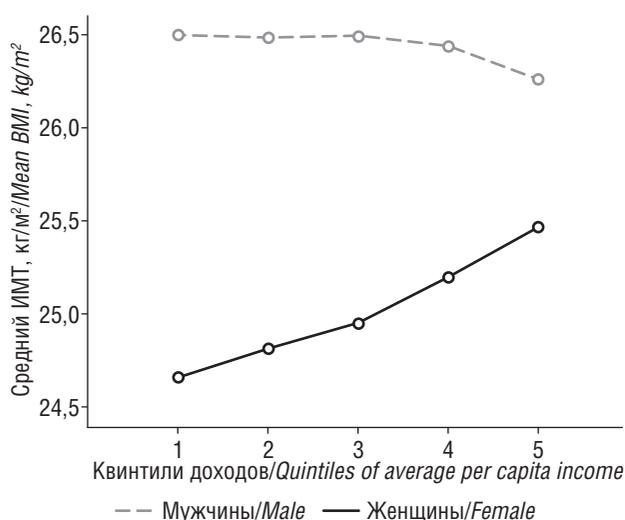


Рис. 2. Оцененные средние величины индекса массы тела в зависимости от среднедушевого дохода домохозяйства и пола. Ковариаты: возраст (38,3 года), потребление энергии (2027 ккал)

Fig. 2. Estimated average body mass index values depending on the average per capita household income and gender. Covariates: age (38.3 years), energy intake (2027 kcal)

Частота ожирения среди взрослых (оба пола) значительно выше среди сельских жителей ($p < 0,01$), тогда как частота избыточной массы тела (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) не различается.

Как следует из данных, представленных в табл. 2, распространенность ожирения в городских поселениях снижается с увеличением численности населения. При этом частота избыточной массы тела значительно не различается. В сельских поселениях также частота ожирения снижается при увеличении численности поселений с 200 до 5000 и более жителей. Однако при этом частота избыточной массы тела, напротив, возрастает с увеличением численности сельских поселений.

Наиболее высокая распространенность ожирения среди взрослого населения (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) выявлена в Сибирском и Уральском федеральных округах, соответственно 27,9 и 26,7%. На рис. 1 федеральные округа расположены в порядке возрастания суммарной частоты ожирения для обоого пола. Если рассматривать распространенность ожирения в федеральных округах с учетом гендерной характеристики выборки, наиболее высокий показатель у женщин выявлен в Южном федеральном округе. Наименьшие величины частоты ожирения как у мужчин, так и у женщин выявлены в Северо-Кавказском федеральном округе.

Семейное положение респондентов по-разному влияет на частоту ожирения. Наибольшая частота ожирения установлена в группе овдовевших респондентов – 34,7%, а минимальная частота у лиц, никогда не состоявших в браке, – 10,2%. Следует иметь в виду возможное различие возраста респондентов в этих группах населения: овдовевшие относятся к более старшим возрастам, тогда как не вступавшие в брак это преимущественно молодые люди.

Была проанализирована частота избыточной массы тела и ожирения в квинтилях величины среднедушевого дохода домохозяйств (см. табл. 2). Частота избыточной массы тела увеличивается с ростом доходов домохозяйств с высокой достоверностью различий между 1-м и 5-м квинтилями ($p < 0,01$). В то же время частота ожирения увеличивается с 1-го до 3-го квинтиля, снижается в 4-м и 5-м квинтилях.

Неоднозначность зависимости пищевого статуса от среднедушевого дохода получила объяснение при оценке зависимости средних величин ИМТ от уровня дохода при анализе с учетом пола в модели ANOVA с включением в качестве ковариат возраста и суточного потребления энергии (рис. 2). Оказалось, что для мужчин зависимость средних величин ИМТ от дохода домохозяйств почти прямолинейная с высокой достоверностью ($p < 0,001$), тогда как для женщин выявлено снижение ИМТ только в 5-м квинтиле доходов. Таким образом, частота ожирения среди женщин в наиболее обеспеченных группах населения ниже, чем в менее обеспеченных.

Возрастные особенности распределения средних величин ИМТ (см. табл. 1) получили подтверждение при анализе пищевого статуса взрослых в зависимости от

возраста (рис. 3). Частота ожирения у мужчин линейно увеличивается с возрастом с 19 до 65 лет, а в возрастной группе старше 70 лет снижается. У женщин частота ожирения с 19 до 40 лет прирастает медленно, затем наблюдается быстрый рост до 65 лет, затем, как и у мужчин, наблюдается снижение. Как следует из данных, представленных на рис. 3, у молодых мужчин частота избыточной массы тела, включая ожирение, в возрасте 19–25 лет составляет 32,3%, а в 25–30 лет – 49,3%, что, соответственно, на 13,1 и 20,0% выше, чем у женщин аналогичного возраста ($p < 0,01$). При этом частота ожирения в этих возрастных группах мужчин и женщин одинакова. Наиболее высокая частота ИМТ $\geq 25,0$ кг/м² у мужчин отмечается в возрасте от 40 лет и старше (70–76%); у женщин – от 50 лет и старше (75–83%). Распространенность только ожирения (ИМТ $\geq 30,0$ кг/м²) у мужчин и женщин в возрасте 50 лет примерно одинакова, тогда как в возрасте старше 50 лет она у женщин на 12–16% выше, чем у мужчин ($p < 0,01$). В возрасте старше 65 лет наблюдается снижение частоты ожирения у лиц обоего пола, но частота остается значительно выше среди женщин по сравнению с мужчинами аналогичного возраста ($p < 0,01$).

Частота ожирения среди городских и сельских мужчин во всех возрастных группах от 19 до 70 лет значительно не различается, тогда как у сельских женщин частота ожирения значительно выше по сравнению с городскими жительницами ($p < 0,01$) (рис. 4).

В табл. 3 приведены данные по зависимости пищевого статуса респондентов от уровня образования. Для проведения анализа была использована группировка 3 категорий образования: начальное и среднее, среднее профессиональное и высшее. Интересными представляются различия у мужчин и у женщин в распространенности ожирения (ИМТ $> 30,0$ кг/м²) в зависимости от образования. Так, у мужчин доля лиц с ожирением практически не зависит от образования, тогда как у женщин с высшим образованием частота ожирения в 1,7–1,8 раза ниже, чем в группах с начальным/средним или средним специальным образованием ($p < 0,01$).

Обсуждение

Причинами ожирения являются как биологические, так и социальные факторы, которые могут значительно различаться в зависимости от пола и иметь гендерные причины [19, 20]. В нашем исследовании показана более высокая частота ожирения среди женщин. Выявленные гендерные различия распространения ожирения в России согласуются с данными, полученными в глобальном масштабе, как и с данными в отдельных странах [21, 22]. Понятие «гендерные различия» и особенности включает не только чисто биологические половые различия мужчин и женщин, но, по мнению ВОЗ, предполагают социально-психологические, социально-эконо-

Таблица 3. Распределение (%) категорий индекса массы тела (ИМТ, кг/м²) в зависимости от уровня образования

Table 3. Distribution (%) of the body mass index (BMI, kg/m²) categories depending on the education level

Пол Gender	Группы по ИМТ BMI groups	Уровень образования The level of education		
		начальное и общее среднее primary and general secondary	среднее профессиональное secondary vocational	высшее higher
Мужчины Men	≤18,5	1,2	0,6	0,4
	18,5–25,0	38,0	31,4	31,3
	25,0–30,0	42,7	48,2	50,4
	≥30,00	18,1	19,8	17,9
Женщины Women	≤18,5	1,7	1,2	2,4
	18,5–25,0	29,9	30,2	46,4
	25,0–30,0	35,3	37,7	32,7
	≥30,00	33,1	30,9	18,5
Население в целом General population	≤18,5	1,5	0,9	1,6
	18,5–25,0	33,4	30,7	40,8
	25,0–30,0	38,4	42,3	39,3
	≥30,00	26,7	26,1	18,3

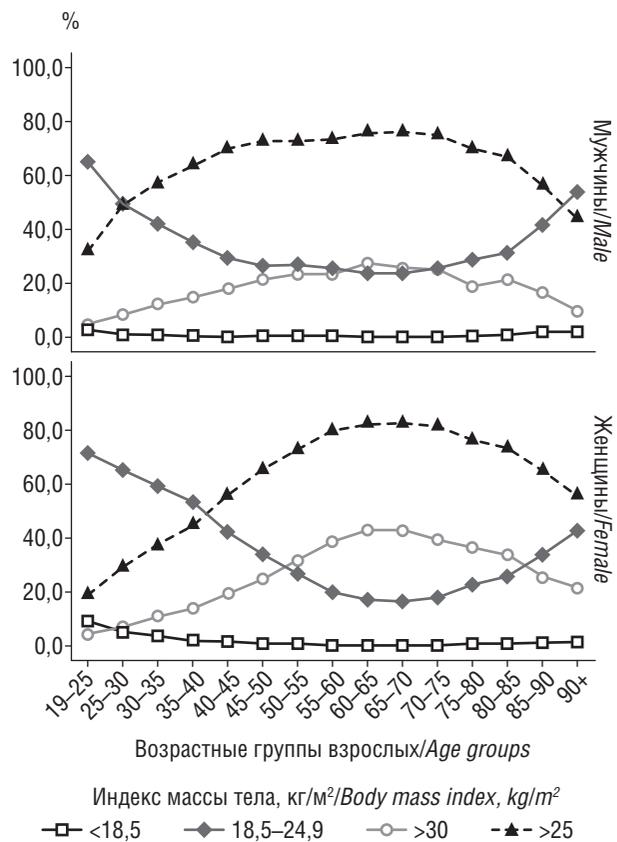


Рис. 3. Распределение (в %) категорий индекса массы тела у взрослых в зависимости от возраста и пола

Fig. 3. Distribution (in %) of the body mass index categories in adults depending on age and gender

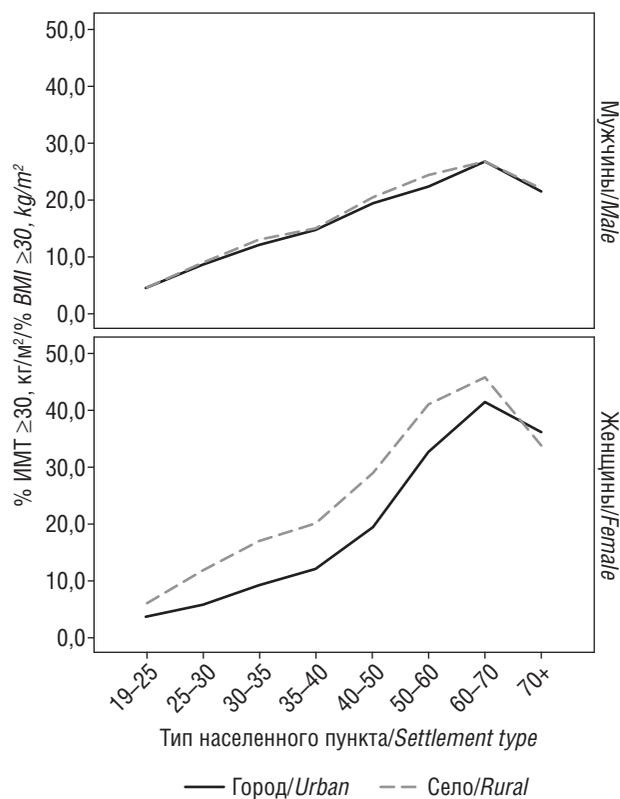


Рис. 4. Распространенность ожирения у взрослых, проживающих в городских и сельских населенных пунктах, в зависимости от возраста

Fig. 4. Prevalence of obesity in different age groups of adults in urban and rural localities

мические и многие другие особенности лиц различного пола [23]. Тем самым предполагается, что и причины более широкого распространения ожирения среди женщин, особенно в развивающихся странах, связаны с многообразными социальными, экономическим и культурными и другими поведенческими особенностями жизни женщин [24–26]. Есть основания считать, что не только анализ распространенности и причин ожирения должен проводиться отдельно для мужчин и женщин,

но и разработка мер по профилактике и снижению распространения ожирения должна учитывать гендерные факторы, связанные с социально-экономическими и демографическими процессами.

Выявлены существенные различия состояния питания и распространенности ожирения в зависимости от места проживания респондентов в городских и сельских населенных пунктах, от типа населенных пунктов по численности населения, а также по федеральным округам. Частота ожирения среди женщин выше в сельских населенных пунктах. Заслуживает внимания уменьшение частоты ожирения с увеличением численности населения как в городских, так и в сельских поселениях, хотя причины такого снижения остаются не ясными. Полученные данные о различиях распространения ожирения в федеральных округах также нуждаются в анализе причин таких различий.

Неоднозначно влияет уровень образования на распространение ожирения среди мужчин и женщин. У мужчин уровень образования не влиял на частоту ожирения. Однако у женщин частота ожирения существенно ниже в группах с высшим образованием. Таким образом, в целом уровень образования, по-видимому, благотворно влияет на пищевое поведение и способствует предупреждению развития ожирения.

Проведенный анализ распространения ожирения в различных социально-демографических группах населения не содержит характеристики причин выявляемых различий, а лишь констатирует существование и представляет количественную оценку влияния факторов на распространение избыточной массы тела и ожирения. Для каждой социальной и демографической переменной требуется специальный анализ внутренних механизмов и причин влияния на распространение ожирения. Дополнительная острая необходимость в актуализации проблемы распространения ожирения на популяционном уровне возникает в связи с конвергенцией ожирения с пандемией новой коронавирусной инфекции [27, 28]. Ожирение отнесено к перечню основных факторов риска тяжелого течения заболевания COVID-19.

Сведения об авторах

Мартинчик Арсений Николаевич (Arseniy N. Martinchik) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: arsmartin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5200-7907>

Лайкам Константин Эмильевич (Konstantin E. Laikam) – заместитель руководителя Росстата (Москва, Российская Федерация)

Козырева Наталья Анатольевна (Natalya A. Kozyreva) – специалист отдела статистики условий жизни населения Росстата (Москва, Российская Федерация)

E-mail: KozyrevaNA@gks.ru

Кешабянц Эвелина Эдуардовна (Evelina E. Keshabyants) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: evk1410@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9762-2647>

Михайлов Николай Александрович (*Nikolay A. Mikhailov*) – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mikhailov@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9187-6013>

Смирнова Елена Александровна (*Elena A. Smirnova*) – кандидат технических наук, заведующий лабораторией демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: smirnova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2045-5729>

Батурин Александр Константинович (*Aleksandr K. Baturin*) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель направления «Оптимальное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: baturin@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7007-621X>

Литература

- World Health Organization Obesity and Overweight. 2018. URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Hill J.O., Peters J.C., Catenacci V.A., Wyatt H.R. International strategies to address obesity // *Obes. Rev.* 2008. Vol. 9, suppl. 1. P. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00437.x>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128•9 million children, adolescents, and adults // *Lancet.* 2017. Vol. 390, N 10 113. P. 2627–2642. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C. et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 // *Lancet.* 2014. Vol. 384, N 9945. P. 766–781. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Popkin B.M., Adair L.S., Ng S.W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries // *Nutr. Rev.* 2012. Vol. 70. P. 3–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x>
- Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D., McPherson K., Finegood D.T., Moodie M.L. et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments // *Lancet.* 2011. Vol. 378. P. 804–814. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
- Diet, Food Supply and Obesity in the Pacific. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 2003.
- McPherson K. Reducing the global prevalence of overweight and obesity // *Lancet.* 2014. Vol. 384, N 9945. P. 728–730. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60767-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60767-4)
- Finkelstein E.A., Khavjou O.A., Thompson H., Trogdon J.G., Pan L., Sherry B. et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030 // *Am. J. Prev. Med.* 2012. Vol. 42, N 6. P. 563–570. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.10.026>
- Wang Y.C., Colditz G.A., Kuntz K.M. Forecasting the obesity epidemic in the aging U.S. population // *Obesity (Silver Spring).* 2007. Vol. 15, N 11. P. 2855–2865. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.339>
- Wang Y.C., McPherson K., Marsh T., Gortmaker S.L., Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK // *Lancet.* 2011. Vol. 378. P. 815–825. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60814-3)
- Thomas D.M., Weederma M., Fuemmeler B.F., Martin C.K., Dhurandhar N.V., Bredlau C. et al. Dynamic model predicting overweight, obesity, and extreme obesity prevalence trends // *Obesity (Silver Spring).* 2014. Vol. 22, N 2. P. 590–597. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20520>
- Frerichs L.M., Araz O.M., Huang T.T. Modeling social transmission dynamics of unhealthy behaviors for evaluating prevention and treatment interventions on childhood obesity // *PLoS One.* 2013. Vol. 8. Article ID e82887. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082887>
- Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Кешабянц Э.Э. и др. Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения России в 1994–2012 гг. // *Вопросы питания* 2015. Т. 84, № 3. С. 50–57. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2015-00022>
- Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Boytsov S., et al. Overweight and obesity in the russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors // *Obes. Facts.* 2019. Vol. 12. P. 103–114. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493885>
- Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения. 2018. URL: <http://www.gks.ru/>
- Wells J.C., Marphatia A.A., Cole T.J., McCoy D. Associations of economic and gender inequality with global obesity prevalence: understanding the female excess // *Soc. Sci. Med.* 2012. Vol. 75, N 3. P. 482–490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.03.029>
- Najafi F., Soltani S., Karami Matin B., Kazemi Karyani A., Rezaei S., Soofi M. et al. Socioeconomic - related inequalities in overweight and obesity: findings from the PERSIAN cohort study // *BMC Public Health.* 2020. Vol. 20, N 1. P. 214. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8322-8>
- Yang W., Kelly T., He J. Genetic epidemiology of obesity // *Epidemiol. Rev.* 2007. Vol. 29. P. 49–61. DOI: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm004>
- Power M.L., Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins // *Br. J. Nutr.* 2008. Vol. 99, N 5. P. 931–40. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507853347>
- Kruger A., Wissing M.P., Towers G.W., Doak C.M. Sex differences independent of other psycho-sociodemographic factors as a predictor of body mass index in black South African adults // *J. Health Popul. Nutr.* 2012. Vol. 30, N 1. P. 56–65. DOI: <https://doi.org/10.3329/jhpn.v30i1.11277>
- Rhee S.Y., Park S.W., Kim D.J., Woo J. Gender disparity in the secular trends for obesity prevalence in Korea: analyses based on the KNHANES 1998–2009 // *Korean J. Intern. Med.* 2013. Vol. 28, N 1. P. 29–34. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.1.29>
- WHO. What do we mean by «sex» and «gender»? URL: <http://www.who.int/gender/whatisgender/en/>
- Wardle J., Haase A.M., Steptoe A., Nillapun M., Jonwutiwes K., Bellise F. Gender differences in food choice: the contribution of health beliefs and dieting // *Ann. Behav. Med.* 2004. Vol. 27, N 2. P. 107–116. DOI: https://doi.org/10.1207/s15324796abm2702_5
- Power M.L., Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins // *Br. J. Nutr.* 2008. Vol. 99, N 5. P. 931–940. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507853347>
- Garawi F., Devries K., Thorogood N., Uauy R. Global differences between women and men in the prevalence of obesity: is there an association with gender inequality? // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 68, N 10. P. 1101–1106. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.86>

27. Ritter A., Kreis N.N., Louwen F., Yuan J. Obesity and COVID-19: molecular mechanisms linking both pandemics // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 16. P. 5793. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165793> PMID: 32806722; PMCID: PMC7460849.
28. Peres K.C., Riera R., Martimbiano A.L.C., Ward L.S., Cunha L.L. Body mass index and prognosis of COVID-19 infection. A systematic review // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2020. Vol. 11. P. 562. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00562> PMID: 32922366; PMCID: PMC7456965.

References

- World Health Organization Obesity and Overweight. 2018. URL: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- Hill J.O., Peters J.C., Catenacci V.A., Wyatt H.R. International strategies to address obesity. *Obes Rev.* 2008; 9 (suppl 1): 41–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2007.00437.x>
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128•9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017; 390 (10 113): 2627–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
- Ng M., Fleming T., Robinson M., Thomson B., Graetz N., Margono C., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2014; 384 (9945): 766–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60460-8)
- Popkin B.M., Adair L.S., Ng S.W. Global nutrition transition and the pandemic of obesity in developing countries. *Nutr Rev.* 2012; 70: 3–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2011.00456.x>
- Swinburn B.A., Sacks G., Hall K.D., McPherson K., Finegood D.T., Moodie M.L., et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011; 378: 804–14. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60813-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60813-1)
- Diet, Food Supply and Obesity in the Pacific. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific, 2003.
- McPherson K. Reducing the global prevalence of overweight and obesity. *Lancet.* 2014; 384 (9945): 728–30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60767-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60767-4)
- Finkelstein E.A., Khavjou O.A., Thompson H., Trogon J.G., Pan L., Sherry B., et al. Obesity and severe obesity forecasts through 2030. *Am J Prev Med.* 2012; 42 (6): 563–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2011.10.026>
- Wang Y.C., Colditz G.A., Kuntz K.M. Forecasting the obesity epidemic in the aging U.S. population. *Obesity (Silver Spring)*. 2007; 15 (11): 2855–65. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2007.339>
- Wang Y.C., McPherson K., Marsh T., Gortmaker S.L., Brown M. Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet.* 2011; 378: 815–25. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60814-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60814-3)
- Thomas D.M., Weeder mann M., Fuemmeler B.F., Martin C.K., Dhurandhar N.V., Bredlau C., et al. Dynamic model predicting overweight, obesity, and extreme obesity prevalence trends. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (2): 590–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20520>
- Frerichs L.M., Araz O.M., Huang T.T. Modeling social transmission dynamics of unhealthy behaviors for evaluating prevention and treatment interventions on childhood obesity. *PLoS One.* 2013; 8: e82887. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082887>
- Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants E.E., et al. Gender and age-related characteristics and trends in the prevalence of obesity among the adult population of Russia in 1994–2012. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; 84 (3): 50–7. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2015-00022> (in Russian)
- Kontsevaya A., Shalnova S., Deev A., Boytsov S., et al. Overweight and obesity in the Russian population: prevalence in adults and association with socioeconomic parameters and cardiovascular risk factors. *Obes Facts.* 2019; 12: 103–14. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493885>
- Federal State Statistics Service. Sample observation of the population's diet. 2018. URL: <http://www.gks.ru/> (in Russian)
- Wells J.C., Marphatia A.A., Cole T.J., McCoy D. Associations of economic and gender inequality with global obesity prevalence: understanding the female excess. *Soc Sci Med.* 2012; 75 (3): 482–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2012.03.029>
- Najafi F., Soltani S., Karami Matin B., Kazemi Karyani A., Rezaei S., Soofi M., et al. Socioeconomic - related inequalities in overweight and obesity: findings from the PERSIAN cohort study. *BMC Public Health.* 2020; 20 (1): 214. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-020-8322-8>
- Yang W., Kelly T., He J. Genetic epidemiology of obesity. *Epidemiol Rev.* 2007; 29: 49–61. DOI: <https://doi.org/10.1093/epirev/mxm004>
- Power M.L., Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr.* 2008; 99 (5): 931–40. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507853347>
- Kruger A., Wissing M.P., Towers G.W., Doak C.M. Sex differences independent of other psycho-sociodemographic factors as a predictor of body mass index in black South African adults. *J Health Popul Nutr.* 2012; 30 (1): 56–65. DOI: <https://doi.org/10.3329/jhpn.v30i1.11277>
- Rhee S.Y., Park S.W., Kim D.J., Woo J. Gender disparity in the secular trends for obesity prevalence in Korea: analyses based on the KNHANES 1998–2009. *Korean J Intern Med.* 2013; 28 (1): 29–34. DOI: <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.1.29>
- WHO. What do we mean by «sex» and «gender»? URL: <http://www.who.int/gender/whatisgender/en/>
- Wardle J., Haase A.M., Steptoe A., Nillapun M., Jonwutiwes K., Bellise F. Gender differences in food choice: the contribution of health beliefs and dieting. *Ann Behav Med.* 2004; 27 (2): 107–16. DOI: https://doi.org/10.1207/s15324796abm2702_5
- Power M.L., Schulkin J. Sex differences in fat storage, fat metabolism, and the health risks from obesity: possible evolutionary origins. *Br J Nutr.* 2008; 99 (5): 931–40. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507853347>
- Garawi F., Devries K., Thorogood N., Uauy R. Global differences between women and men in the prevalence of obesity: is there an association with gender inequality? *Eur J Clin Nutr.* 2014; 68 (10): 1101–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.86>
- Ritter A., Kreis N.N., Louwen F., Yuan J. Obesity and COVID-19: molecular mechanisms linking both pandemics. *Int J Mol Sci.* 2020; 21 (16): 5793. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165793> PMID: 32806722; PMCID: PMC7460849.
- Peres K.C., Riera R., Martimbiano A.L.C., Ward L.S., Cunha L.L. Body mass index and prognosis of COVID-19 infection. A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 562. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00562> PMID: 32922366; PMCID: PMC7456965.

Для корреспонденции

Даванов Шерзад Курбаналиевич – докторант, ассистент-исследователь кафедры анестезиологии и реанимации НАО «Медицинский университет Караганды»
 Адрес: 100000, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40
 Телефон: (721) 250-39-30
 E-mail: sherzad85@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7269-0069>

Даванов Ш.К., Васильев Д.В., Кабилдина Н.А., Плясовская С.В.

Оценка пищевого статуса и его коррекция у онкологических пациентов после операций в дуоденохолепанкреатической зоне

Assessment of nutritive status and its correction in oncological patients after operations in the hepatopancreatoduodenal zone

Davanov Sh.K., Vasilev D.V., Kabildina N.A., Plyassovskaya S.V.

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», 100000, г. Караганда, Республика Казахстан

Nonprofit Joint Stock Company "Medical University of Karaganda", 100000, Karaganda, Republic of Kazakhstan

Оперативные вмешательства у онкологических пациентов в дуоденохолепанкреатической зоне сопряжены с высоким риском алиментарной недостаточности в послеоперационном периоде, связанным как с объемом самой операции – панкреатодуоденэктомией, так и с преобладанием катаболических процессов в раннем послеоперационном периоде. В этой связи мониторинг основных показателей углеводного, белкового и жирового обмена в раннем послеоперационном периоде приобретает принципиальный характер для выбора правильной тактики нутритивной поддержки данного контингента больных.

Цель – сравнительный анализ эффективности изолированного энтерального, парентерального и смешанного питания в раннем послеоперационном периоде для улучшения пищевого статуса пациентов после операций, проведенных в дуоденохолепанкреатической зоне в связи со злокачественными новообразованиями.

Материал и методы. В обследование включены 40 пациентов в возрасте $44,5 \pm 6,8$ года (15 мужчин, 25 женщин). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (основной) получали исключительно энтеральное и/или зондовое питание ($n=21$), во 2-й (контрольной) – парентеральное питание ($n=19$). Оценивали динамику основных предикторов нутритивного статуса в раннем послеоперационном периоде: уровня общего белка крови, включая альбумин, количества лимфоцитов, активности аланин- и аспартатаминотрансферазы, а также их соотношения – коэффициенту де Ритиса (как косвенного показателя

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Даванов Ш.К., Васильев Д.В., Кабилдина Н.А., Плясовская С.В. Оценка пищевого статуса и его коррекция у онкологических пациентов после операций в дуоденохолепанкреатической зоне // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 77–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-77-83>

Статья поступила в редакцию 03.07.2020. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Davanov Sh.K., Vasilev D.V., Kabildina N.A., Plyassovskaya S.V. Assessment of nutritive status and its correction in oncological patients after operations in the hepatopancreatoduodenal zone. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 77–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-77-83> (in Russian)

Received 03.07.2020. **Accepted** 17.05.2021.

цитолитического синдрома), концентрации общего билирубина крови. Дополнительно оценивали продолжительность использования энтерального и парентерального питания, количество койко-дней пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии, состояние пищевого статуса пациентов по оценочным шкалам Subjective Global Assessment (SGA) и Nutritional Risk Index (NRI).

Результаты. Согласно оценочным шкалам SGA и NRI, у подавляющего числа пациентов основной и контрольной групп (85,7 и 94,7% соответственно) до операции имел место нормальный пищевой статус. В послеоперационном периоде у 4 (21,1%) пациентов контрольной группы к 12-м суткам отмечались признаки умеренного недоедания, регрессировавшего после подключения энтерального компонента нутритивной поддержки. У пациентов основной группы статистически значимых изменений в пищевом статусе не выявлено. Уровень основного обмена у пациентов обеих групп не имел статистических различий до операции (2296 ± 279 ккал/сут). К 15-м суткам послеоперационного периода у пациентов основной группы регистрировалось его повышение на 394,3 ккал/сут, в контрольной группе увеличение уровня основного обмена наблюдалось только при присоединении энтерального компонента нутритивной поддержки (на 320,5 ккал/сут). Не отмечалось статистически значимого снижения уровня лимфоцитов крови у пациентов основной группы ($p=0,289$) по сравнению с прослеживаемой тенденцией к лимфопении ($p=0,019$) у пациентов контрольной группы. У пациентов основной группы отмечался более медленный регресс активности аланинаминотрансферазы и, соответственно, менее выраженное увеличение коэффициента де Ритиса.

Заключение. У пациентов, прооперированных в связи со злокачественными новообразованиями в дуоденохолепанкреатической зоне, в раннем послеоперационном периоде предпочтительным может оказаться энтеральный путь введения смесей для питания, как в виде изолированного метода нутритивной поддержки, так и в виде дополнения к парентеральному питанию, учитывая его положительное влияние на пассаж желудочно-кишечного тракта, уровень основного обмена, состояние белково-синтетической функции печени и косвенно – степень цитолитического синдрома.

Ключевые слова: пищевой статус, недостаточность питания, нутритивная поддержка, сипинг, онкология, питание, опухоли дуоденохолепанкреатической зоны

Surgical interventions in the hepatopancreatoduodenal zone in cancer patients are associated with high risk of nutritional deficiency in the postoperative period. This feature is due to both the volume of the operation itself (pancreatoduodenectomy), and the predominance of catabolic processes in the early postoperative period. In this regard, the monitoring of the main indicators of carbohydrate, protein and fat metabolism in the early postoperative period becomes fundamental for choosing the correct tactics of nutritional support for this patients.

Aim. Improvement of the nutritional status of cancer patients after operations carried out in the hepatopancreatoduodenal zone in connection with malignant neoplasms by means of a comprehensive comparative analysis of the effectiveness of isolated enteral, isolated parenteral and mixed types of nutritional support in the early postoperative period.

Material and methods. The examination included 40 patients with an average age of 44.5 ± 6.8 years (15 men, 25 women). All patients for analysis were divided into two groups: the first, the main – patients receiving strictly enteral and/or probe nutrition ($n=21$), the second, control – isolated parenteral nutrition ($n=19$). The dynamic of the main predictors of nutritional status in the early postoperative period was assessed: the level of total blood protein, including albumin, lymphocyte count, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) activity, their ratio – the de Ritis coefficient (as indirect criterion of cytolytic syndrome), total bilirubin. The analysis included the time interval of the enteral and parenteral nutrition in the early postoperative period, together with the number of bed-days required to correct the nutritional status in these patients in an intensive care unit. To objectify and clarify the dynamics of the nutritional status of patients in the pre- and postoperative period, we used the generally accepted scales for assessing nutritional status – Subjective Global Assessment (SGA) Nutritional Risk Index (NRI).

Results. According to the SGA and NRI rating scales, the overwhelming majority of patients in the main and control groups (85.7% and 94.7%, respectively) had a normal nutritional status before the operation. In the postoperative period, 4 (21%) patients in the control group showed signs of moderate malnutrition by day 12, which regressed after the enteral nutritional support was connected. There were no statistically significant changes in nutritional status in patients of the main group. The basal metabolic rate in patients of both groups had no statistical differences before surgery (2296 ± 279 kcal/day). On the 15th day of the postoperative period, its increase by 394 kcal/day was recorded in the main group, in the control group an increase in the basal metabolic rate was observed only with the addition of the enteral component of nutritional support, on average, by 321 kcal/day. There was no statistically significant decrease in the level of blood lymphocytes in patients of the main group ($p=0.289$) in comparison with the traced tendency to lymphopenia ($p=0.019$) in patients of the control group. The patients of the main group showed a slower regression of the ALT activity, and, accordingly, less increase in the de Ritis coefficient.

Conclusion. In patients operated in the hepatopancreatoduodenal zone due to malignant neoplasms, in the early postoperative period, the enteral administration of nutritional mixtures may be preferable, both as an isolated method of nutritional support and as a supplement to parenteral nutrition, given its positive effect on the gastrointestinal tract passage, the level of basal metabolism, the state of the protein-synthetic function of the liver and, indirectly, the degree of cytolytic syndrome.

Keywords: nutritional status, nutritional deficiency, nutritional support, sipping, oncology, nutrition, malignant neoplasms of the hepatopancreatoduodenal zone

Своевременная терапия злокачественных опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны остается одной из наиболее актуальных проблем клинической онкологии. Заболевание протекает наиболее тяжело, так как сопровождается клиническими проявлениями механической желтухи, панкреатита и печеночной недостаточ-

ности. Подбор правильной хирургической или консервативной терапии – принципиальный вопрос, который определяет продолжительность жизни пациента.

Пациенты, находящиеся на лечении в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) или в хирургическом отделении, имеют признаки белково-энергетиче-

ской недостаточности [1, 2]. В ряде случаев пациентов госпитализируют при развитии осложнений непосредственно злокачественных новообразований гепатопанкреатодуоденальной зоны, что требует нутритивной поддержки во избежание или для нивелирования критических расстройств жизненно важных функций организма. Нарушение пищевого статуса оказывает существенное влияние на исход и прогноз заболевания, вынужденно увеличивает продолжительность и стоимость лечения, способствует увеличению летальности и количества осложнений [3–5].

Цель данной работы – сравнительный анализ эффективности энтерального и парентерального питания у пациентов в раннем послеоперационном периоде, прооперированных по поводу онкопатологии дуоденохолепанкреатической зоны.

В задачи исследования входили сравнительная оценка клинического состояния пациентов по алгоритму Subjective Global Assessment (SGA) и Nutritional Risk Index (NRI) в раннем послеоперационном периоде после оперативных вмешательств в гепатопанкреатодуоденальной области, а также анализ динамики результатов основного обмена в раннем послеоперационном периоде и динамики результатов биохимического состава крови у пациентов данного профиля при проведении энтерального и парентерального питания.

Поскольку метод с использованием алгоритма NRI обладает высокой чувствительностью, но низкой специфичностью (точность теста 78–79%) по сравнению с методом SGA, оценку динамики пищевого статуса пациентов проводили одновременно с помощью обеих методик.

Материал и методы

В обследование были включены 40 пациентов в возрасте $44,5 \pm 6,8$ года (15 мужчин, 25 женщин). Все пациенты были разделены на 2 группы: в 1-й (основной) получали исключительно энтеральное и/или зондовое питание ($n=21$), во 2-й (контрольной) – изолированное парентеральное питание ($n=19$).

Влияние сравниваемых подходов для поддержания энергетических потребностей организма на течение послеоперационного периода оценивали по динамике лабораторных результатов исследования: уровню общего белка, включая альбумин, количеству лимфоцитов, активности аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), концентрации общего билирубина крови.

Оценивали продолжительность использования энтерального и парентерального питания, количество койко-дней нахождения пациентов в ОРИТ в связи с необходимостью проведения определенного метода нутритивной поддержки.

Оценку эффективности приведенных методов питания дополняли фиксацией времени появления перистальтики кишечника после операции, возобновления самостоятельного стула, возвращения к нормальной (дооперационной) диете. Основным условием для проведения

энтерального питания являлось отсутствие застойного желудочного отделяемого по назогастральному зонду, несмотря на сохраняющиеся признаки послеоперационного пареза кишечника.

Критерии включения для проведения нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде: пациенты, не имеющие противопоказаний к тому или иному виду введения питательных смесей.

Состав смесей подбирали с учетом суточной потребности пациента в белке, необходимого калоража за счет жиров и углеводов, с обязательным учетом текущей клинической ситуации (тип и характер температурной кривой, напряжение аппарата внешнего дыхания больных, выраженность пареза кишечника и т.д.).

Энергетическую потребность организма пациентов определяли путем доступного и распространенного расчетного уравнения Харриса–Бенедикта, основанного на антропометрических данных пациента (пол, возраст, масса тела и рост). Измерение массы тела пациентов в раннем послеоперационном периоде основывалось на разнице веса тела пациента с кроватью и веса самой кровати (с учетом веса матраса, белья, подушки, дренажей). Получение результата веса пациента с кроватью заключалось в установке под каждой ножкой кровати напольных весов и дальнейшем суммировании полученных числовых данных с учетом веса пустой кровати.

Энтеральное питание применяли со 2-х суток после операции из расчета 25–30 мл/ч, постепенно увеличивая объем смеси со средним суточным приростом 20–25% от общей расчетной потребности пациента в калориях при условии усвоения смеси пациентом.

Парентеральное питание начинали с 1-х суток после операции из расчета 50% от суточной необходимости в калориях. Ко 2-м суткам пациенты получали парентеральное питание в полном объеме от потребностей организма. Энтеральное и парентеральное питание продолжали до возвращения пациента к нормальной диете.

Исследование одобрено этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды».

Полученные в ходе исследования количественные и качественные показатели анализировали с помощью методов описательной и аналитической статистики с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Парные сравнения лабораторных показателей в зависимости от времени проведения обследования осуществляли с использованием *T*-критерия Вилкоксона (с учетом поправки Бонферрони). Для анализа повторных измерений использовался критерий Фридмана. Уровень статистической значимости был зафиксирован при $p \leq 0,05$.

Результаты

Состояние питания пациентов обеих групп до операции и на протяжении 10–12 сут послеоперационного периода, согласно методам оценки пищевого статуса NRI

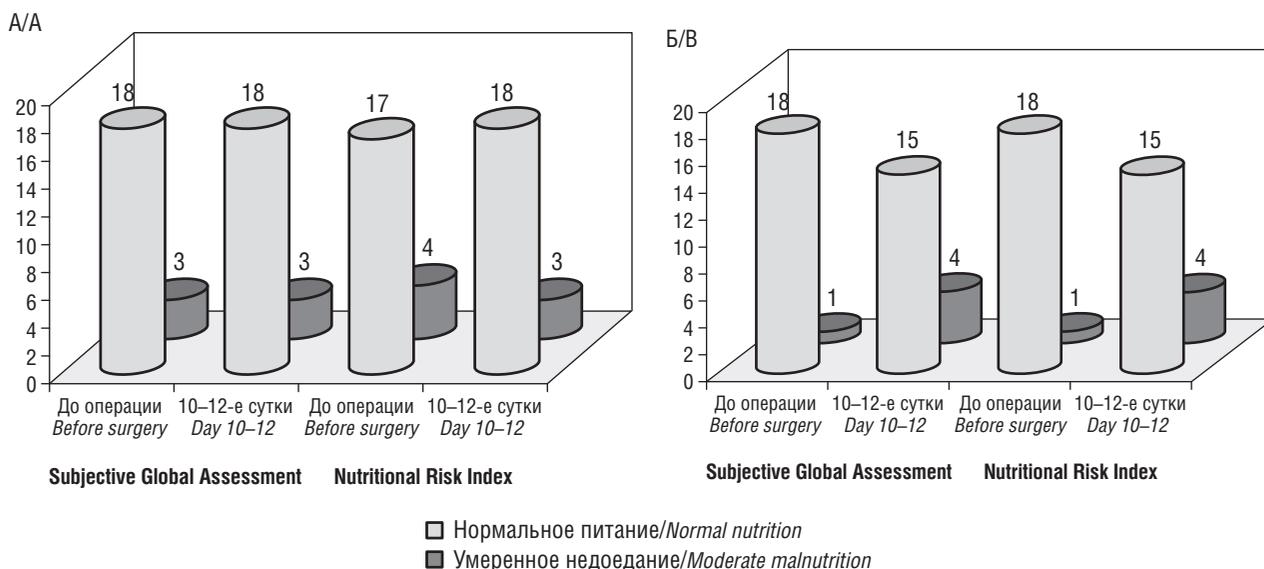


Рис. 1. Состояние пищевого статуса в периоперационный период у пациентов основной (А) и контрольной (Б) групп согласно оценочным шкалам Subjective Global Assessment и Nutritional Risk Index

Fig. 1. Nutritional status in the perioperative period in patients of the main (A) and control (B) groups according to the Subjective Global Assessment and Nutritional Risk Index rating scales

и SGA, было расценено как низкий, средний и высокий риск недоедания. На рис. 1 представлена динамика нутритивного статуса пациентов обеих групп относительно оценочных шкал NRI и SGA.

Как видно на рис. 1, в дооперационный период, по данным оценки SGA, по 18 пациентов основной и контрольной группы имели нормальное питание. У 3 пациентов основной группы и одного из контрольной группы выявлено умеренное недоедание. Оценка состояния питания до операции по методу NRI позволила подтвердить пищевой статус у подавляющего большинства пациентов в обеих группах как нормальный. Таким образом, у 35 из 40 обследованных пациентов индекс NRI расценивался как истинно отрицательный (нормальный пищевой статус), у 5 – истинно положительный (умеренное недоедание).

На 10–12-е сутки послеоперационного периода у пациентов основной группы результаты оценки SGA не отличались от исходных показателей (рис. 1, А). Данные метода NRI в этот временной период полностью совпали с SGA ($p < 0,005$).

Среди пациентов контрольной группы на 10–12-е сутки, по оценке SGA и NRI, большинство ($n=15$) находились в состоянии нормального пищевого статуса, 4 человека – в состоянии умеренного недоедания. С момента дополнения парентерального питания энтеральным (на 13–15-е сутки) пациентов с признаками недоедания в данной группе не выявлялось ($p \leq 0,003$).

Согласно расчету средние величины метаболических потребностей, а именно потребность в энергии, в обеих группах на 2-е сутки послеоперационного периода в среднем составила $35,2 \pm 3,5$ ккал/кг, или 2000–2500 ккал/сут (рис. 2).

На 8–10-е сутки среднее значение основного обмена у пациентов основной группы составило 2200 ± 293 ккал/сут, на 15-е сутки – 2500 ± 353 ккал/сут, в то время как в контрольной группе данный показатель составил соответственно 2150 ± 272 и 2050 ± 313 ккал/сут. К 15-м суткам послеоперационного периода при дополнении к парентеральному энтерального питания (с 13-х суток) у пациентов контрольной группы отмечалось увеличение уровня основного обмена до 2480 ± 119 ккал/сут ($p < 0,03$).

Очевидно, данный факт был связан с сохранением/восстановлением пристеночного пищеварения в желудочно-кишечном тракте в раннем послеоперационном периоде, несмотря на послеоперационный парез кишечника различной степени, и вовлечением пищевых веществ в анаболические процессы с наблюдаемым относительным сохранением массы тела пациентов ос-

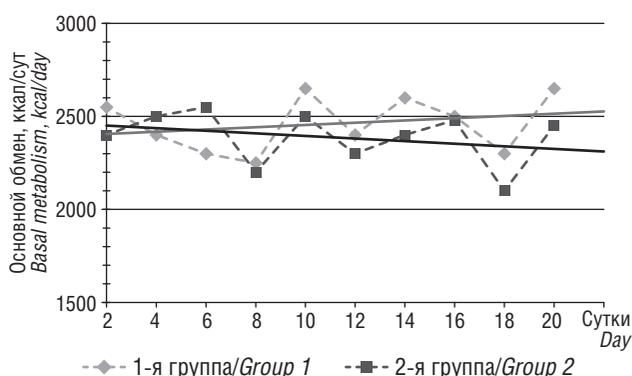


Рис. 2. Сравнительный анализ динамики уровня основного обмена у пациентов обеих групп в раннем послеоперационном периоде

Fig. 2. Comparative analysis of the dynamics of the basal metabolism in patients of both groups in the early postoperative period

Динамика массы тела пациентов и результатов лабораторного исследования в послеоперационном периоде ($M \pm \sigma$)
Anthropometric data (body weight) of patients and laboratory results in the postoperative period in dynamics ($M \pm \sigma$)

Сутки <i>Day</i>	1-я группа (основная)/Group 1 (main)				2-я группа (контрольная)/Group 2 (control)			
	масса тела, кг <i>body weight, kg</i>	общий белок крови, г/л <i>total blood protein, g/l</i>	АСТ/АЛТ <i>AST/ALT</i>	лимфоциты крови, % <i>blood lympho- cytes, %</i>	масса тела, кг <i>body weight, kg</i>	общий белок крови, г/л <i>total blood protein, g/l</i>	АСТ/АЛТ <i>AST/ALT</i>	лимфоциты крови, % <i>blood lympho- cytes, %</i>
2–3	76,2±4,13	65,7±5,58	0,25±0,08	22,5±3,22	82,8±3,14	68,0±4,28	0,23±0,04	29,7±4,04
6–7	78,5±3,02	60,3±4,87	0,25±0,13	21,9±3,55	79,0±1,85	63,3±7,11	0,29 ±0,09	22,8±5,57
8–10	80,9±2,24	61,8±6,03	0,31±0,09	24,0±2,86	81,9±0,89	60,8±6,61	0,36±0,12	18,4±6,92
15	81,4±2,79	58,3±4,41	0,36±0,11	20,8±5,13	79,7±2,33	56,9±5,82	0,37±0,15	19,6±6,31
<i>p*</i>	0,432	0,037	0,015	0,289	0,516	0,042	0,004	0,019

Примечание. * – *p* – статистическая значимость отличий от исходного уровня.

Note. * – *p* – statistical significance of differences from the baseline.

новой и контрольной групп по отношению к исходному (на 2–3, 10 и 15-е сутки послеоперационного периода), что находит отражение в таблице.

Как следует из данных таблицы, масса тела пациентов претерпела статистически незначимые изменения к 8–15-м суткам послеоперационного периода, в том числе в сравнительном аспекте между группами, несмотря на противоположные изменения. Представленная динамика данного показателя, по всей видимости, связана с коротким временным интервалом послеоперационного периода, не повлиявшим на статистическое изменение исходной массы тела пациентов.

Обращает на себя внимание постепенное, но статистически значимое снижение уровня общего белка крови в обеих группах, причем в основной группе у большего числа пациентов ($n=16$, 76,2%) в период 6–10-х суток отмечалась более медленная регрессия данного показателя крови с последующим продолженным его снижением к 15-м суткам в среднем на 11,3% от 2-х суток послеоперационного периода. В контрольной группе наблюдалась практически линейная направленность гипопроteinемии, сформированная большей частью пациентов ($n=17$, 89,5%). Указанная динамика уровня общего белка крови в группе сравнения сопровождалась его снижением в среднем на 16,3% к 15-м суткам послеоперационного периода от момента начала парентерального питания (2-е сутки после операции).

В целом отмеченная динамика изменения уровня общего белка крови в обеих группах соответствует закономерности течения метаболических процессов и повышенным энергозатратам организма в послеоперационном периоде, в частности за счет усиления катаболизма и необходимости поддержания репаративных процессов в области операции. Тем не менее наблюдаемое «замедление» в снижении концентрации общего белка крови при энтеральном питании может быть связано с сохранением пристеночного пищеварения в паретичном желудочно-кишечном тракте, обусловившем частичную резорбцию аминокислот в кишечнике.

Со стороны изменения количества лимфоцитов следует указать, что до операции абсолютное значение лимфоцитов в основной и контрольной группах было в пределах нормы (29,9±3,7%), но, учитывая методы

и объемы операции, имелись определенные различия динамики результатов в послеоперационном периоде.

Динамика уровня лимфоцитов крови в периоперационном периоде отражает степень напряженности иммунной системы и степень вовлечения в процессы метаболизма клеточного звена иммунитета. Постепенно развивающаяся лимфопения более отчетливо была выражена у пациентов контрольной группы. У пациентов основной группы при наличии лимфопении не выявлено статистически значимого прогрессивного снижения уровня лимфоцитов в послеоперационном периоде, что, возможно, отражает более устойчивое сохранение клеточного звена иммунитета.

Динамика активности сывороточных трансаминаз и их соотношения (АСТ/АЛТ) – коэффициента де Ритиса – прямо указывает в обеих группах на определенные изменения печеночной паренхимы. Постепенное изменение коэффициента прямо коррелировало в послеоперационном периоде с преобладанием активности АЛТ над АСТ. Так, среднее значение активности АЛТ в 1-й группе к концу 3-х суток послеоперационного периода составило 368,6±13,9 ед/л, АСТ – 90,4±3,6 ед/л, во 2-й группе – 404,8±11,4 и 75,7±5,9 ед/л соответственно.

К 10-м суткам послеоперационного периода отмечается повышение коэффициента де Ритиса в среднем на 19,4 и 36,1% соответственно у пациентов основной и контрольной групп, преимущественно за счет снижения активности АЛТ в среднем на 41,8 и 49,4% относительно исходных значений. Следует указать, что наблюдаемое снижение активности АЛТ и АСТ не сопровождалось достижением нормальных величин коэффициента де Ритиса, что может свидетельствовать о сохранении цитолитического синдрома в послеоперационном периоде.

Преобладание повышения активности АЛТ в крови, по всей видимости, было связано с основным заболеванием, обусловившим длительный период холестаза, подтвержденный повышением уровня билирубина в дооперационном и в меньшей степени в интраоперационном периоде.

При оценке динамики уровня общего билирубина в обеих группах на 5–7-е сутки наблюдался размах его значений в среднем 17,6±8,3 мкмоль/л. У пациентов с механической желтухой (14 и 13% соответственно груп-

пам) показатели прямого билирубина крови до операции и в 1-е сутки послеоперационного периода превышали норму более чем 10 раз. На 5–7-е сутки отмечалась тенденция к 5–6-кратному снижению его уровня, который сохранялся вплоть до выписки из стационара ($p \leq 0,08$).

Обсуждение

Анализ клинической эффективности лечения показал, что длительность послеоперационного пребывания в стационаре пациентов основной группы составила $13,0 \pm 5,0$ койко-дня, что на 34,6% меньше относительно длительности пребывания пациентов контрольной группы ($17,5 \pm 10,8$ сут, $p < 0,09$).

Среднее время пребывания в ОРИТ у пациентов основной и контрольной групп различалось из-за объема оперативного вмешательства и составило $2,9 \pm 2,7$ и $4,3 \pm 2,1$ дня соответственно ($p > 0,06$).

Учитывая в совокупности динамику показателей клинико-лабораторного состояния пищевого статуса в послеоперационном периоде можно указать на его относительно быструю стабилизацию у пациентов основной группы. У пациентов контрольной группы улучшение/нормализация приведенных значений наблюдались значительно в более медленном темпе, с отставанием в 3–5 сут.

Целесообразным может быть определение динамики активности АСТ и АЛТ в крови, их отношения как одного из лабораторных критериев эффективности нутритивной поддержки, позволяющих, во-первых, оценить выраженность цитолитического синдрома в послеоперационном периоде, во-вторых, оценить влияние типа питания на состояние печеночной паренхимы.

Определение уровней билирубина в данной работе по техническим причинам не представлялось возможным, в связи с чем во внимание принимались сопоставимые по значимости показатели биохимического анализа крови.

По результатам данной работы, согласно совокупному анализу клинико-лабораторных данных, на первый план в рамках относительной эффективности нутритивной поддержки выступает энтеральный метод, что находит подтверждение в ряде источников литературы [1, 5, 9]. Представляется рациональным утверждение о превалировании эффективности энтерального/зондового питания данному контингенту больных при отсутствии выраженного пареза кишечника и стойкого застойного отделяемого из желудка в раннем послеоперационном периоде.

В работе представлены и учтены оперативные вмешательства, проведенные в плановом порядке, т.е.

у пациентов без предшествующего острого вовлечения органов брюшной полости в патологический процесс, способствующий развитию динамической и механической кишечной непроходимости.

Анализ полученных с учетом статистической обработки данных свидетельствует о более благоприятном влиянии энтеральной/зондовой нутритивной поддержки на динамику уровня общего белка крови при сохранении повышенной активности сывороточных трансаминаз как значимых диагностических критериев (коэффициент де Ритиса) вовлечения печеночной паренхимы в патологический процесс в результате холестаза [6, 8].

В целом полученные результаты работы с достаточной степенью доказательности отражают положительные моменты использования энтерального/зондового пути нутритивной поддержки онкопациентов в раннем послеоперационном периоде в сравнении с исключительно парентеральным питанием при отсутствии выраженного послеоперационного пареза кишечника и динамической кишечной непроходимости [1, 6, 9]. Данные результаты, по всей видимости, обусловлены сохранением пристеночного пищеварения в желудочно-кишечном тракте, сохранением относительно удовлетворительного пассажа кишечника с возможностью всасывания нутриентов в кишечнике при поддержании или активизации его функциональной активности в раннем послеоперационном периоде [2, 3, 5].

Выводы

1. При проведении нутритивной поддержки у пациентов онкологического профиля, прооперированных по поводу опухолей гепатопанкреатодуоденальной области, в раннем послеоперационном периоде предпочтительной может быть энтеральная нутритивная поддержка при условии отсутствия выраженного пареза кишечника и застойного отделяемого из желудка. Это подтверждается достаточно стабильными и лучшими значениями методов оценки SGA и NRI и относительно быстрой нормализацией основных показателей биохимического состава крови в сравнении с пациентами, находящимися исключительно на парентеральном питании.

2. Проведение энтерального питания в раннем послеоперационном периоде у онкопациентов, прооперированных по поводу опухолей гепатопанкреатодуоденальной области, в совокупности мероприятий интенсивной терапии способно уменьшить количество койко-дней как в отделении реанимации, так и в стационаре.

Сведения об авторах

НАО «Медицинский университет Караганды» (Караганда, Республика Казахстан):

Даванов Шерзад Курбаналиевич (Sherzad K. Davanov) – PhD, докторант, ассистент-исследователь кафедры анестезиологии и реанимации

E-mail: sherzad85@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7269-0069>

Васильев Дмитрий Владимирович (*Dmitry V. Vasiliev*) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реанимации

E-mail: dimavas176@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9278-3249>

Кабилдина Найля Амирбековна (*Nailya A. Kabildina*) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой онкологии и лучевой диагностики

Email: Nailyakabildina@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5616-1829>

Плясовская Светлана Владимировна (*Svetlana V. Plyassovskaya*) – кандидат медицинских наук, профессор Школы общественного здоровья и биомедицины

Email: sveta6xl@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5407-3139>

Литература

1. Хомяков В.М., Ермошина А.Д. Коррекция нутритивной недостаточности у онкологических больных с использованием готовых смесей для перорального питания (сипинга) // Исследования и практика в медицине. 2015. Т. 2, № 3. С. 82–88. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88>
2. Галушко О.А. Нутритивная поддержка больных в отделении интенсивной терапии: старые правила и новые возможности // Медицина неотложных состояний. 2015. № 4. С. 58–62. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2015_4_12
3. Prasad N., Sinha A., Gupta A., Bhadauria D., Manjunath R., Kaul A. et al. Validity of nutrition risk index as a malnutrition screening tool compared with subjective global assessment in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis // Indian J. Nephrol. 2016. Vol. 26, N 1. P. 27–32. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-4065.158449>
4. Na B.G., Han S.S., Cho Y.A., Wie G.A., Kim J.Y., Lee J.M. et al. Nutritional status of patients with cancer: a prospective cohort study of 1,588 hospitalized patients // Nutr. Cancer. 2018. Vol. 70, N 8. P. 1228–1236. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1578392>
5. Liu F.F., Wang L.M., Rong W.Q., Wu F., Wu J.X. Clinical effectiveness of postoperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2018. Vol. 40, N 10. P. 787–792. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.10.012> [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]
6. Yang F., Wei L., Huo X., Ding Y., Zhou X., Liu D. Effects of early postoperative enteral nutrition versus usual care on serum albumin, prealbumin, transferrin, time to first flatus and postoperative hospital stay for patients with colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis // Contemp. Nurse. 2018. Vol. 54, N 6. P. 561–577. DOI: <https://doi.org/10.1080/10376178.2018.1513809>
7. Gianotti L., Besselink M.G., Sandini M., Hackert T., Conlon K., Gerritsen A. et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS) // Surgery. 2018. Vol. 164, N 5. P. 1035–1048. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.040>
8. Zhengyu Jiang, Cen Wen, Changli Wang, Zhenzhen Zhao, Lulong Bo et al. Plasma metabolomics of early parenteral nutrition followed with enteral nutrition in pancreatic surgery patients // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, N 1. Article ID 18846. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55440-z>
9. Takagi K., Domagala P., Hartog H., van Eijck C., Groot Koerkamp B. Current evidence of nutritional therapy in pancreatoduodenectomy: systematic review of randomized controlled trials // Ann. Gastroenterol. Surg. 2019. Vol. 3, N 6. P. 620–629. DOI: <https://doi.org/10.1002/ags3.12287>

References

1. Khomyakov V.M., Yermoshina A.D. Correction of nutritional deficiency in cancer patients using ready-made mixtures for oral nutrition (siping). Issledovaniya i praktika v medicine [Research and Practice in Medicine]. 2015; 2 (3): 82–88. DOI: <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2015-2-3-82-88> (in Russian)
2. Galushko O.A. Nutritional support for patients in the intensive care unit: old rules and new opportunities. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy [Emergency Medicine]. 2015; (4): 58–62. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Medns_2015_4_12 (in Russian)
3. Prasad N., Sinha A., Gupta A., Bhadauria D., Manjunath R., Kaul A., et al. Validity of nutrition risk index as a malnutrition screening tool compared with subjective global assessment in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. Indian J Nephrol. 2016; 26 (1): 27–32. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-4065.158449>
4. Na B.G., Han S.S., Cho Y.A., Wie G.A., Kim J.Y., Lee J.M., et al. Nutritional status of patients with cancer: a prospective cohort study of 1,588 hospitalized patients. Nutr Cancer. 2018; 70 (8): 1228–36. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2019.1578392>
5. Liu F.F., Wang L.M., Rong W.Q., Wu F., Wu J.X. Clinical effectiveness of postoperative nutritional support in patients undergoing hepatectomy for hepatocellular carcinoma. Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. 2018; 40 (10): 787–92. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2018.10.012> [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]
6. Yang F., Wei L., Huo X., Ding Y., Zhou X., Liu D. Effects of early postoperative enteral nutrition versus usual care on serum albumin, prealbumin, transferrin, time to first flatus and postoperative hospital stay for patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Contemp Nurse. 2018; 54 (6): 561–77. DOI: <https://doi.org/10.1080/10376178.2018.1513809>
7. Gianotti L., Besselink M.G., Sandini M., Hackert T., Conlon K., Gerritsen A., et al. Nutritional support and therapy in pancreatic surgery: a position paper of the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). Surgery. 2018; 164 (5): 1035–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.05.040>
8. Zhengyu Jiang, Cen Wen, Changli Wang, Zhenzhen Zhao, Lulong Bo, et al. Plasma metabolomics of early parenteral nutrition followed with enteral nutrition in pancreatic surgery patients. Sci Rep. 2019; 9 (1): 18846. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-55440-z>
9. Takagi K., Domagala P., Hartog H., van Eijck C., Groot Koerkamp B. Current evidence of nutritional therapy in pancreatoduodenectomy: systematic review of randomized controlled trials. Ann Gastroenterol Surg. 2019; 3 (6): 620–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/ags3.12287>

Для корреспонденции

Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 115446, Российская Федерация, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21
 E-mail: sharafandr@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

Шарафетдинов Х.Х.¹⁻³, Дербенева С.А.¹, Зайнудинов З.М.^{1, 2}, Завистяева Т.Ю.¹,
 Плотникова О.А.¹, Пилипенко В.В.¹, Залетова Т.С.¹

Диетотерапевтическая программа по снижению массы тела и оценка ее эффективности у лиц с избыточной массой тела и ожирением

Diet therapy program
 for weight loss
 and assessment
 of its effectiveness
 in overweight and obese
 persons

Sharafetdinov Kh.Kh.¹⁻³,
 Derbeneva S.A.¹, Zainudinov Z.M.^{1, 2},
 Zavistyaeva T.Yu.¹,
 Plotnikova O.A.¹, Pilipenko V.V.¹,
 Zaletova T.S.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 123242, г. Москва, Российская Федерация

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

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

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 123242, Moscow, Russian Federation

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

Базовым методом лечения ожирения является диетотерапия, направленная на долгосрочное поддержание отрицательного энергетического баланса за счет ограничения калорийности рациона питания.

Цель – оценка эффективности диетотерапевтической программы по снижению массы тела с использованием комплекса аминокислот и глюкоманнана.

Материал и методы. Для проведения исследования в соответствии с критериями включения и исключения сформирована выборка из 33 человек с избыточной

Финансирование. Научно-исследовательская работа проведена за счет внебюджетных средств.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Шарафетдинов Х.Х., Дербенева С.А., Зайнудинов З.М., Завистяева Т.Ю., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Залетова Т.С. Диетотерапевтическая программа по снижению массы тела и оценка ее эффективности у лиц с избыточной массой тела и ожирением // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-84-92>

Статья поступила в редакцию 13.04.2021. Принята в печать 17.05.2021.

Funding. Research work was carried out at the expense of extrabudgetary funds.

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

For citation: Sharafetdinov Kh.Kh., Derbeneva S.A., Zainudinov Z.M., Zavistyaeva T.Yu., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V., Zaletova T.S. Diet therapy program for weight loss and assessment of its effectiveness in overweight and obese persons. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-84-92> (in Russian)

Received 13.04.2021. Accepted 17.05.2021.

массой тела или ожирением, из которой приняли участие в исследовании 30 человек (16 мужчин и 14 женщин). Возраст включенных в исследование лиц варьировал от 20 до 59 лет (в среднем $41,0 \pm 1,73$ года), индекс массы тела – от 26,4 до 45,5 (в среднем $35,5 \pm 0,8$) кг/м², окружность талии как критерий абдоминального ожирения – $110,4 \pm 2,4$ см. Участники исследования в рамках курса диетотерапевтической программы «Неинвазивная липосакция» 3 раза в день (7.00–9.00, 12.00–14.00 и 16.00–18.00) получали в течение 14 дней по 15 г порошка, растворенного в 200 мл воды, содержащего концентрат сывороточного белка, калий (618 мг в форме цитрата), глюкоманнан, таурин (290 мг), цинк (2,5 мг в форме сульфата), витамины В₆ (1,4 мг) и В₁₂ (3 мкг), и 2 капсулы, содержащие L-изолейцин (340 мг), L-орнитин-альфа-кетоглутарат (290 мг), L-цитруллин-DL-малат (290 мг) и L-триптофан (80 мг). В вечернее время основным приемом пищи был ужин, включающий белковое блюдо с овощами и зеленью. Энергетическая ценность вечернего приема пищи составляла 400 ккал (1675 кДж), доля белка, жиров и углеводов – соответственно 40, 30 и 30% от калорийности вечернего приема пищи.

Результаты. Показано, что 14-дневный курс диетотерапевтической программы по снижению массы тела сопровождался статистически значимым снижением массы тела в среднем на 6,3% от исходного уровня, улучшением показателей состава тела (достаточно выраженное снижение содержания жировой массы тела на 9,2%, $p < 0,001$, при меньшем снижении тощей массы тела и массы скелетной мускулатуры соответственно на 3,9 и 4,1%, $p < 0,001$) и метаболических параметров крови (снижение в сыворотке крови концентрации глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, общего билирубина и активности γ -глутамилтрансферазы соответственно на 12,5; 15,0; 35,0; 22,8 и 34,6%).

Заключение. Применение диетотерапевтической программы по снижению массы тела «Неинвазивная липосакция» позволяет рекомендовать ее применение у пациентов с ожирением с целью повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий в коррекции избыточной массы тела, улучшении показателей углеводного и липидного обмена, функционального состояния желчевыделительной системы.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, биологически активные добавки к пище, диетотерапия, состав тела

The basic method of obesity treatment is diet therapy aimed at long-term maintenance of negative energy balance by restricting the caloric intake of the diet.

The aim – to evaluate the effectiveness of the diet therapy program for weight loss with the use of a complex of amino acids and glucomannan.

Material and methods. To conduct the study, in accordance with the inclusion and exclusion criteria, a sample of 33 overweight or obese people was formed, of which 30 people (16 men and 14 women) took part in the study. The age of the persons included in the study ranged from 20 to 59 years (average 41.0 ± 1.73 years), body mass index – from 26.4 to 45.5 kg/m² (average 35.5 ± 0.8 kg/m²), waist circumference as a criterion for abdominal obesity – 110.4 ± 2.4 cm. Participants three times a day (7.00–9.00, 12.00–14.00 and 16.00–18.00) received within 14 days 15 g of powder dissolved in 200 ml of water containing whey protein concentrate, potassium (618 mg in the form of citrate), glucomannan, taurine (290 mg), zinc (2.5 mg in the form of sulfate), vitamins B₆ (1.4 mg) and B₁₂ (3 mcg), and 2 capsules containing L-isoleucine (340 mg), L-ornithine-alpha-ketoglutarate (290 mg), L-citrulline-DL-malate (290 mg) and L-tryptophan (80 mg). In the evening, the main meal was dinner, which included a protein dish with vegetables and herbs. The energy value of the evening meal was 400 kcal (1675 kJ), the proportion of protein, fat and carbohydrates was 40, 30 and 30%, respectively, of the calorie content of the evening meal.

Results. It was shown that the use of a 14-day course of the diet therapy program to reduce body weight was accompanied by a statistically significant decrease in body weight on average 6.3% of the initial level, an improvement in body composition indicators (a rather pronounced decrease in body fat mass by 9.2%, $p < 0.001$, with a smaller decrease in lean body mass and skeletal muscle mass, respectively by 3.9 and 4.1%, $p < 0.001$) and metabolic blood parameters (a decrease in serum glucose concentration, total cholesterol, triglycerides, total bilirubin and gamma-glutamyltransferase by 12.5, 15.0, 35.0, 22.8 and 34.6% respectively).

Conclusion. Application of the diet therapy program for weight loss «Non-invasive liposuction» allows us to recommend its use in obese patients in order to increase the effectiveness of therapeutic and prophylactic measures in correcting excess body weight, improving the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, and the functional state of the biliary system.

Keywords: biologically active food supplements, overweight, obesity, diet therapy, body composition

Ожирение – хроническое рецидивирующее прогрессирующее заболевание, которое характеризуется избыточным накоплением жира в организме, что представляет серьезный риск для здоровья и требует срочных мер по профилактике и лечению [1–4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, в 2016 г. более 1,9 млрд взрослых (старше 18 лет) имели избыточную массу тела, из них свыше 650 млн – ожирение. С 1975 по 2016 г. число лиц, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. Результаты и выводы исследования National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) свидетельствуют о том, что в 2017–2018 гг. распространенность ожире-

ния среди взрослых в США составляла 42,4%, при этом среди людей в возрасте 20–39 лет – 40,0%, в возрасте 40–59 лет – 44,8%, в возрасте 60 лет и старше – 42,8% [5].

По данным проведенного в 2012–2014 гг. в 13 регионах России исследования «Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний (ЭСССЕ-РФ)», охватившего 21 768 человек (8304 мужчины и 13 464 женщины) в возрасте 25–64 лет, распространенность ожирения, оцениваемая по индексу массы тела (ИМТ), среди женщин составила 30,8%, среди мужчин – 26,9% [6].

Ожирение приводит к развитию таких хронических неинфекционных заболеваний, как сахарный диабет (СД)

2 типа [7–9], сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [8–11], остеоартрит [12], синдром обструктивного апноэ сна [13, 14], бесплодие, некоторые злокачественные новообразования и др. [15, 16].

Не вызывает сомнения, что в основе глобального роста распространенности ожирения лежит, с одной стороны, резкое изменение характера питания в сторону повышенного потребления энергоемких продуктов с высоким содержанием жира и сахаров и низким содержанием пищевых волокон, витаминов и минеральных веществ; с другой – снижение физической активности в связи с сидячим характером многих форм деятельности, изменением способов передвижения и возрастающей урбанизацией [1, 17]. В российской популяции ожирение наиболее тесно ассоциируется со злоупотреблением алкоголем, повышенным уровнем глюкозы, нарушениями липидного обмена и особенно сильно с артериальной гипертензией – теми факторами риска, частота которых с возрастом увеличивается [6].

Как любое хроническое заболевание, ожирение требует комплексного лечения с обязательным уменьшением риска развития сопутствующих заболеваний, приоритетная роль в котором отводится использованию персонализированных программ по управлению массой тела, индивидуальным рекомендациям по питанию, физическим нагрузкам и долгосрочному изменению образа жизни. В настоящее время программы по коррекции избыточной массы тела включают общие рекомендации по питанию, специальные диетологические комплексы с психотерапевтической поддержкой, фармакотерапию и хирургические методы лечения ожирения [1, 3].

Диетотерапия является базовым методом лечения в программах по снижению массы тела и направлена на долгосрочное поддержание в организме пациента отрицательного энергетического баланса за счет ограничения калорийности рациона питания [1, 18, 19]. У пациентов с избыточной массой тела и ожирением, имеющих сердечно-сосудистые факторы риска (высокий уровень артериального давления, гиперлипидемия и гипергликемия), умеренное и устойчивое снижение массы тела на 3–5% приводит к клинически значимому улучшению показателей состояния здоровья, проявляющееся в уменьшении уровня триглицеридов и глюкозы в крови, снижении риска развития СД 2 типа. Более выраженное снижение массы тела сопровождается уменьшением содержания в крови холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), уровня артериального давления, потребности в лекарственных препаратах для пациентов с ССЗ и СД 2 типа [20].

Следует отметить, что ограничение калорийности рациона у лиц, страдающих ожирением, сопряжено со многими трудностями, в первую очередь оно связано с неудовлетворительной переносимостью низкокалорийных диет у значительной части пациентов. В течение первых 2–3 мес диетотерапии отмечается наиболее выраженная динамика массы тела, но в более поздние сроки большая часть пациентов восстанавливает исходную величину массы тела. Ощущение голода из-за пло-

хой переносимости низкокалорийных диет, как правило, сопровождается тревогой и отрицательными эмоциями, что, в свою очередь, ухудшает качество жизни и снижает их приверженность к данному виду лечения.

Одним из подходов в коррекции избыточной массы тела является программа «Неинвазивная липосакция», представляющая собой диетотерапевтический курс для снижения массы тела, основанный на использовании комплекса аминокислот и глюкоманнана, направленного на уменьшение чувства голода, улучшение антропометрических и метаболических показателей. Отличительный признак этой программы – использование на фоне низкокалорийной диеты биологически активной добавки (БАД) к пище «ЛИПО Альфа», содержащей концентрат сывороточного белка, калия цитрат, глюкоманнан, таурин, цинка сульфат, витамины В₆ и В₁₂, подсластитель сукралозу. Согласно заключению Европейского агентства по безопасности продуктов питания (EFSA), глюкоманнан (конжакоманнан), относящийся к растворимым пищевым волокнам, благоприятно влияет на здоровье человека, способствуя снижению массы тела, уменьшению постпрандиального гликемического ответа, поддержанию нормальной концентрации глюкозы, триглицеридов и ХС, а также нормальной функции толстой кишки и уменьшению количества потенциально патогенных гастроинтестинальных микроорганизмов [21].

Другой особенностью программы «Неинвазивная липосакция» является использование БАД к пище «ЛИПО Бета», содержащей комплекс аминокислот: L-цитруллин, L-орнитин, L-изолейцин и L-триптофан, который выступает как активатор метаболизма жиров с использованием их в качестве источника энергии вместо глюкозы.

Программа «Неинвазивная липосакция» базируется на рекомендациях EFSA о минимальных потребностях организма в энергии и нутриентах, обеспечивающих значительный дефицит энергии у взрослых с ожирением с целью снижения избыточной массы тела [22].

Разработка и внедрение в клиническую практику персонализированных программ по управлению массой тела, адекватным физическим нагрузкам и долгосрочному изменению образа жизни является одним из современных направлений в терапии ожирения. Программы по коррекции массы тела и ассоциированных с ожирением заболеваний с использованием низкокалорийных диет с включением источников растворимых пищевых волокон и комплекса аминокислот должны учитывать уровень и характер метаболических нарушений, выявляемых у лиц с избыточной массой тела, пищевые предпочтения пациента, его психоэмоциональное состояние, долгосрочную мотивацию на уменьшение потребления калорий и увеличение физической активности. Без учета индивидуальных особенностей пациента невозможно оптимизировать и персонализировать диетическое лечение с целью эффективного снижения массы тела, преимущественно за счет жировой ткани,

удержания и поддержания достигнутой массы тела в течение длительного времени, адекватного контроля сопутствующих метаболических нарушений, улучшения качества и продолжительности жизни пациентов.

Цель исследования – оценка эффективности диетотерапевтической программы по снижению массы тела с использованием комплекса аминокислот и глюкоманнана.

Материал и методы

Объектом исследования были лица с избыточной массой тела и ожирением. По данным скрининга, включавшего общий анализ крови и мочи, антропометрические измерения и биохимическое исследование крови, в соответствии с критериями включения и исключения для настоящего исследования была сформирована выборка из 33 человек, в которой у 30 лиц (16 мужчин и 14 женщин) оценена эффективность диетотерапевтической программы по снижению массы тела. 3 человека отказались от настоящего исследования по причинам, которые не были связаны с его проведением.

Критерии включения: возраст участников исследования от 20 до 59 лет; ИМТ $>27,9$ кг/м² для мужчин и $>26,4$ кг/м² для женщин; отсутствие соматических заболеваний, требующих интенсивного лечения; отсутствие психических расстройств; мотивация на снижение массы тела; подписанное информированное согласие.

Критерии исключения: возраст менее 20 и более 60 лет; беременность и/или кормление грудью; СД 1 типа; уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) $>6,5\%$; психические расстройства; наличие онкологического заболевания; выявленное сосудистое заболевание; заболевание сердца умеренной или тяжелой степени выраженности; аритмия или нарушение проводимости сердца; почечная или печеночная недостаточность; любое гастроинтестинальное заболевание; умеренная или тяжелая гипоальбуминемия; нарушения минерального обмена; недавнее (6 мес) снижение массы тела вследствие соблюдения диеты или непреднамеренное; лица, получавшие за последние 3 года высокобелковые или кетогенные диеты; отказ от дачи письменного информированного согласия после получения необходимой информации.

Исследование было выполнено в соответствии с методическими указаниями «Порядок проведения исследований эффективности специализированной диетической лечебной и диетической профилактической пищевой продукции» (письмо Минздрава России от 1.09.2016 № 28-1/2406). Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (протокол № 3 от 10.02.2020). Предварительно после скрининга, включающего общий анализ крови и мочи, антропометрические измерения и биохимическое исследование крови, от всех участников исследования было получено письменное информированное согласие.

В исследование включены 30 человек (16 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 20 до 59 лет (в среднем $41,0 \pm 1,73$ года), с ИМТ от 26,4 до 45,5 кг/м² (в среднем $35,5 \pm 0,8$ кг/м²) и обхватом талии (ОТ) $110,4 \pm 2,4$ см. Средние значения по группам ОТ >94 см у мужчин и >80 см у женщин позволяют предположить наличие абдоминального ожирения у большинства включенных в исследование лиц, при этом нарушений липидного, углеводного и белкового обмена у них не выявлено.

Следует отметить, что возраст, ИМТ, обхват груди (ОГ), обхват бедер (ОБ), уровень HbA1c, концентрация глюкозы, общего ХС, креатинина и общего белка в сыворотке крови у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением по гендерному признаку, за исключением массы тела, ОТ и уровня триглицеридов, статистически значимо не различались.

В рамках курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела участники исследования 3 раза в день (7.00–9.00, 12.00–14.00 и 16.00–18.00) получали в течение 14 дней по 1 пакетик БАД к пище «ЛИПО Альфа», растворенному в 200 мл воды, содержащего 290 мг таурина, 618 мг калия, 2,5 мг цинка, 0,52 мкг витамина D, 1,4 мг витамина B₆, 3,0 мкг витамина B₁₂, и 2 капсулы БАД к пище «ЛИПО Бета», содержащих 340 мг L-изолейцина, 290 мг L-орнитин-альфа-кетоглутарата (52–66% L-орнитина), 290 мг L-цитруллин-DL-малата (62,5–74,2% цитруллина) и 80 мг L-триптофана.

В течение дня до 19.00 участникам исследования разрешалось есть свежие огурцы и выпивать до 2 л воды. В вечернее время основным приемом пищи был ужин, включавший белковое блюдо в виде 160 г отварной, запеченной или жареной говядины, телятины, курицы, индейки, или 180 г рыбы (форель, хек, дорада, морской окунь), или 200 г морепродуктов (кальмары, моллюски, устрицы, осьминоги) с овощами (огурцы, кабачки, белокочанная капуста, брокколи, редис, шпинат, спаржа) и зеленью (укроп, зеленый салат, сельдерей) в количестве 200 г. Энергетическая ценность вечернего приема пищи составляла 400 ккал (1675 кДж). Доля белка составляла в среднем 40%, жиров 30% и углеводов 30% от калорийности вечернего приема пищи.

У всех обследованных лиц определяли массу тела, длину тела стоя (рост), ОГ, ОТ и ОБ, отношение ОТ/ОБ, рассчитывали ИМТ как отношение массы тела к квадрату роста (кг/м²).

Показатели состава тела (жировая масса, масса скелетной мускулатуры, тощая масса, общее количество воды в организме) оценивали с помощью биоимпедансных анализаторов «Inbody 520» и «Inbody 720» (Biospace Technologies, Корея).

Биохимические показатели в сыворотке крови: уровень глюкозы, общего ХС, ХС ЛПНП, триглицеридов, мочевины, креатинина, общий белок, общий билирубин, активность щелочной фосфатазы (ЩФ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и γ -глутамилтрансферазы (ГГТ), а также уровень гликированного гемоглобина HbA1c определяли на биохимическом анализаторе «KONELAB Prime 60i» (Thermo Scientific, Финляндия).

Анализ содержания кетоновых тел в моче проводили с использованием тест-полосок для полуколичественного определения.

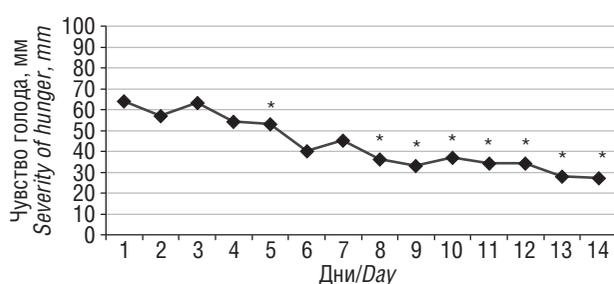
Оценку чувства голода проводили с использованием визуально-аналоговой шкалы. Участники исследования ежедневно отмечали на 100-миллиметровой шкале (от 0 до 100 мм) выраженность чувства голода.

Полученные результаты исследований обработаны с использованием пакета прикладных статистических программ IBM SPSS 23.0 (IBM, США). Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Значимость различий (p) между показателями групп оценивали с помощью непараметрических методов. Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Участники исследования в целом хорошо переносили диетотерапевтический курс программы по снижению массы тела; никаких неблагоприятных побочных явлений на фоне его применения не отмечено.

Следует отметить, что о степени выполнения участниками исследования рекомендуемого курса можно косвенно судить по уровню кетоновых тел в моче. Так, у абсолютного большинства (96,7%) обследованных до начала исследования кетоновые тела в моче не обнаруживались. К окончанию курса уровень кетоновых тел в моче составил в среднем $74,7 \pm 11,1$ ммоль/л, что свидетельствует о соблюдении участниками исследования рекомендуемой низкоуглеводной диеты.



Динамика выраженности чувства голода у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением на фоне 14-дневного курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) относительно 1-го дня курса.

Dynamics of the severity of hunger in overweight and obese subjects included in the study against the background of a 14-day course of a diet therapy program to reduce body weight (using visual analogue scale)

* – statistically significant difference ($p < 0,05$) relative to the 1st day of the course.

Динамика выраженности чувства голода у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением на фоне 14-дневного курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела приведена на рисунке.

На рисунке показано, что у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением отмечено постепенное и статистически значимое ($p < 0,05$) снижение выраженности чувства голода на 5-й и 8–14-й дни курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела.

В рамках настоящего исследования пациенты прошли субъективное анкетирование, где указали степень своей удовлетворенности диетотерапевтическим курсом программы «Неинвазивная липосакция». Анализ ответов показал, что 90% пациентов были полностью удовлетворены результатами похудения; 10% – относительно удовлетворены. Неудовлетворенных результатами проведенного диетотерапевтического курса не было. 50% пациентов заявили, что не испытывали голода, 40% временами испытывали чувство голода, 10% ответили, что в ходе программы испытывали достаточно выраженное чувство голода. Отказов от проведения диетотерапевтического курса программы не было, и ни один пациент не прекратил соблюдения низкокалорийной диеты в течение 14 дней.

Динамика антропометрических показателей у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением представлена в табл. 1.

Из данных табл. 1 следует, что за 14-дневный период наблюдения у включенных в исследование лиц масса тела снизилась в среднем на 6,3% от исходного уровня ($p < 0,001$), при этом у мужчин масса тела снизилась несколько в большей степени, чем у женщин (6,6 против 6,0%). Степень снижения массы тела варьировала от 5,0 до 10,9 кг. У 3 включенных в исследование лиц масса тела уменьшилась более чем на 8,0% от исходной за 14 дней диетотерапевтической программы по снижению массы тела «Неинвазивная липосакция».

Соответственно динамике массы тела у включенных в исследование лиц отмечено статистически значимое снижение ИМТ в среднем на 6,5% от исходного уровня ($p < 0,001$), при этом у мужчин ИМТ снизился также несколько в большей степени, чем у женщин (6,6 против 5,8%).

Снижение массы тела и ИМТ у участников исследования за период 14-дневного наблюдения сопровождалось статистически значимым уменьшением ОГ, ОТ и ОБ относительно исходного уровня ($p < 0,001$). Так, степень снижения ОТ, являющегося, по результатам исследований [23, 24], более четким предиктором ССЗ и СД 2 типа, варьировала от 2 до 9 см, составив в среднем 3,8% от исходных значений ($p < 0,001$). Существенных различий в динамике обхвата груди, талии и бедер у мужчин и женщин не отмечено.

Динамика показателей компонентного состава тела у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением представлена в табл. 2.

Таблица 1. Динамика антропометрических показателей у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением на фоне 14-дневного курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела ($M\pm m$)**Table 1.** Dynamics of anthropometric indicators in overweight and obese individuals included in the study against the background of a 14-day course of a diet therapy program to reduce body weight ($M\pm m$)

Показатель Parameter	Все/All, n=30			Мужчины/Men, n=16			Женщины/Women, n=14		
	1	2	p	1	2	p	1	2	p
Масса тела, кг Body weight, kg	106,5±3,1	99,8±2,9	0,001	115,7±4,3	108,1±4,5	0,001	96,1±2,57	90,3±2,43	0,001
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	35,5±0,8	33,2±0,9	0,001	34,8±1,2	32,5±1,1	0,001	36,2±1,1	34,1±1,0	0,001
Обхват груди (ОГ), см Chest circumference, cm	116,9±1,6	113,9±1,5	0,001	118,2±2,3	116,1±2,2	0,001	115,5±2,4	111,8±2,1	0,001
Обхват талии (ОТ), см Waist circumference (WC), cm	110,4±2,4	106,2±2,3	0,001	114,9±3,0	110,0±3,6	0,001	105,3±3,3	99,9±2,0	0,001
Обхват бедер (ОБ), см Hip circumference (HC), cm	116,6±1,6	113,1±1,5	0,001	114,8±2,2	114,0±2,9	0,001	118,8±2,2	111,8±2,2	0,001
ОТ/ОБ WC/HC	0,95±0,02	0,94±0,02	0,182	1,00±0,01	0,97±0,02	0,358	0,89±0,03	0,88±0,02	0,501

Из табл. 2 следует, что за период 14-дневного наблюдения у лиц, включенных в исследование, абсолютное содержание жировой массы статистически значимо снизилось в среднем на 9,2% от исходного уровня ($p<0,001$), при этом степень снижения содержания жировой массы у мужчин была более выраженной, чем у женщин (12,1 против 6,7%, $p<0,02$). Относительное содержание жировой массы у мужчин снизилось также в большей степени по сравнению с женщинами (6,1 против 1,1%, $p<0,004$).

За 14 дней наблюдения содержание тощей массы и массы скелетной мускулатуры у участников исследования снизилось на 3,9 и 4,1% от исходного уровня ($p<0,001$), без существенных гендерных различий. Содержание общей жидкости у лиц, включенных в исследование, уменьшилось в среднем на 3,9% относительно исходного уровня, при этом снижение содержания общей жидкости у женщин было более выраженным, чем у мужчин (5,4 против 3,9% от исходных значений, $p<0,047$).

Таким образом, применение 14-дневного курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела у лиц, включенных в настоящее исследование, сопровож-

далось положительной динамикой не только антропометрических показателей (снижение массы тела, ИМТ, ОГ, ОТ, ОБ), но и показателей компонентного состава тела (достаточно выраженное снижение содержания жировой массы тела при меньшем снижении содержания тощей массы тела и массы скелетной мускулатуры).

Динамика биохимических показателей крови у включенных в исследование лиц представлена в табл. 3.

Из данных табл. 3 следует, что у лиц, включенных в исследование, за 14 дней наблюдения отмечено статистически значимое снижение в сыворотке крови концентрации глюкозы, общего ХС, ТГ, общего билирубина и активности ГГТ (в среднем соответственно на 12,5; 15,0; 35,0; 22,8 и 34,6% от исходного уровня). У женщин динамика содержания глюкозы и ТГ была менее выраженной, чем у мужчин при статистически значимом снижении уровня ХС ЛПНП в среднем на 12% от исходного ($p<0,024$). Изменение активности ЩФ и АСТ было менее выраженным и статистически не значимым. Уровень общего белка в сыворотке крови у включенных в исследование лиц за период 14-дневного наблюдения не изменился, при этом у женщин отмечено незначитель-

Таблица 2. Динамика показателей компонентного состава тела у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением на фоне 14-дневного курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела ($M\pm m$)**Table 2.** Dynamics of body composition indices in overweight and obese subjects included in the study against the background of a 14-day course of a diet therapy program to reduce body weight ($M\pm m$)

Показатель Parameter	Все/All, n=30			Мужчины/Men, n=16			Женщины/Women, n=14		
	1	2	p	1	2	p	1	2	p
Жировая масса, кг Fat body mass, kg	43,5±2,9	39,5±2,8	0,001	38,8±3,2	34,1±3,1	0,001	48,9±4,6	45,6±4,4	0,001
Жировая масса, % Fat body mass, %	39,4±1,7	38,1±1,8	0,001	32,8±1,7	30,8±1,8	0,001	46,9±1,2	46,4±1,2	0,066
Тощая масса, кг Lean body mass, kg	61,0±2,5	58,6±2,5	0,001	72,5±1,8	70,0±1,8	0,001	47,8±0,9	45,6±0,9	0,001
Масса скелетной мускулатуры, кг Skeletal muscle mass, kg	36,4±1,6	34,9±1,6	0,06	43,8±1,1	42,2±1,1	0,06	28,0±0,6	26,7±0,6	0,06
Общая жидкость, л Total liquid, l	47,5±1,9	45,7±1,9	0,001	56,4±1,4	54,2±1,3	0,001	37,3±0,7	35,3±0,7	0,001

Таблица 3. Динамика биохимических показателей крови у включенных в исследование лиц с избыточной массой тела и ожирением на фоне 14-дневного курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела ($M \pm m$)

Table 3. Dynamics of blood biochemical parameters in overweight and obese subjects included in the study against the background of a 14-day course of a diet therapy program to reduce body weight ($M \pm m$)

Показатель Parameter	Все/All, n=30			Мужчины/Men, n=16			Женщины/Women, n=14		
	1	2	p	1	2	p	1	2	p
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	5,26±0,18	4,60±0,12	0,001	5,53±0,3	4,60±0,17	0,001	4,95±0,13	4,60±0,18	0,059
Общий ХС, ммоль/л Total cholesterol, mmol/l	5,19±0,21	4,41±0,2	0,001	5,17±0,35	4,52±0,33	0,007	5,21±0,22	4,28±0,25	0,001
ХС ЛПНП, ммоль/л LDL cholesterol, mmol/l	3,98±0,19	3,70±0,21	0,067	4,03±0,3	3,92±0,32	0,618	3,92±0,23	3,45±0,27	0,024
Триглицериды, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	1,77±0,24	1,15±0,1	0,005	2,28±0,37	1,27±0,12	0,006	1,18±0,18	1,01±0,17	0,402
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, μmol/l	73,2±2,0	75,8±3,2	0,328	79,4±2,4	84,6±2,2	0,008	65,5±1,8	65,1±5,4	0,965
Мочевина, ммоль/л Urea, mmol/l	4,51±0,25	5,26±0,23	0,002	5,08±0,33	5,68±0,26	0,075	3,86±0,3	4,78±0,36	0,013
Общий белок, г/л Total protein, g/l	70,8±0,6	71,6±0,6	0,139	71,6±0,7	71,6±0,8	0,956	69,8±0,8	71,1±0,9	0,044
Общий билирубин, мкмоль/л Total bilirubin, μmol/l	9,64±1,11	7,44±0,69	0,002	10,6±1,91	8,27±1,14	0,032	8,58±0,97	6,45±0,66	0,037
ЩФ, МЕ/л Alkaline phosphatase, IU/l	50,5±3,9	54,5±3,05	0,191	54,4±6,9	57,1±4,9	0,613	46,1±2,9	51,5±3,5	0,036
АСТ, МЕ/л Aspartate aminotransferase, IU/l	22,0±1,9	22,0±1,1	0,996	25,3±3,2	23,9±1,8	0,537	18,2±1,0	19,7±0,9	0,178
ГГТ, МЕ/л γ-glutamyltransferase, IU/l	31,5±3,0	20,6±1,6	0,001	38,2±3,9	24,7±2,3	0,001	23,9±3,8	16,0±1,6	0,006

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

ное, но статистически значимое повышение содержания белка в сыворотке крови в среднем на 1,8% от исходного уровня ($p < 0,044$). Отмеченное достоверное повышение в сыворотке крови уровня креатинина у мужчин и мочевины у женщин было в пределах нормальных значений этих показателей.

Таким образом, применение 14-дневного курса диетотерапевтической программы по снижению массы тела сопровождалось положительной динамикой показателей углеводного и липидного обмена, а также функционального состояния желчевыделительной системы у лиц, включенных в настоящее исследование.

Заключение

Результаты исследований свидетельствуют о том, что применение 14-дневного курса диетотерапевтической программы «Неинвазивная липосакция» с использо-

ванием комплекса аминокислот и глюкоманнана у лиц с избыточной массой тела и ожирением сопровождается улучшением антропометрических показателей (снижение массы тела, ИМТ, ОГ, ОТ, ОБ), показателей компонентного состава тела (более выраженное снижение содержания жировой массы тела по сравнению с уменьшением тощей массы тела и массы скелетной мускулатуры) и параметров углеводного и липидного обмена (снижение в сыворотке крови концентрации глюкозы, общего ХС, ТГ, общего билирубина и активности ГГТ).

Полученные результаты дают основание рекомендовать 14-дневный курс диетотерапевтической программы по снижению массы тела у пациентов с ожирением с целью повышения эффективности лечебно-профилактических мероприятий в коррекции избыточной массы тела, улучшении показателей углеводного и липидного обмена, функционального состояния желчевыделительной системы.

Сведения об авторах

Шарафетдинов Хайдер Хамзорович (Khayder' Kh. Sharafetdinov) – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

E-mail: sharafandr@mail.ru

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

Дербенева Светлана Анатольевна (Svetlana A. Derbeneva) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sderbeneva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1876-1230>

Зайнудинов Зайнудин Мусаевич (Zainudin M. Zainudinov) – доктор медицинских наук, главный врач клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры диетологии и нутрициологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: zain_z@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4367-2232>

Завистяева Татьяна Юрьевна (Tatiana Yu. Zavistyaeva) – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача клиники по развитию ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: zav-tatjana@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4420-756X>

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

E-mail: plot_oks@mail.ru

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

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

E-mail: kushonok9@mail.com

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

Залетова Татьяна Сергеевна (Tatiana S. Zaletova) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения сердечно-сосудистой патологии и диетотерапии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: Tatyana.Zaletova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3492-1778>

Литература

- Аметов А.С. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 1. 384 с.
- Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Ожирение как глобальный вызов XXI века: лечебное питание, профилактика и терапия // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 161–171. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10050>
- Seravalle G., Grassi G. Obesity and hypertension // Pharmacol. Res. 2017. Vol. 122. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>
- Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // Obes. Rev. 2017. Vol. 18, N 7. P. 715–723. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
- Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. NCHS Data Brief, No. 360. Hyattsville, MD : National Center for Health Statistics. 2020. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db360-h.pdf>
- Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Ожирение в Российской популяции – распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 6. С. 123–130. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130>
- Tino S., Mayanja B.N., Mubiru M.C., Eling E. et al. Prevalence and factors associated with overweight and obesity among patients with type 2 diabetes mellitus in Uganda – a descriptive retrospective study // BMJ Open. 2020. Vol. 10, N 11. Article ID e039258. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039258>
- Kachur S., Lavie C.J., de Schutter A. et al. Obesity and cardiovascular diseases // Minerva Med. 2017. Vol. 108, N 3. P. 212–228. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4>
- Owen C.G., Kapetanakis V.V., Rudnicka A.R. et al. Body mass index in early and middle adult life: prospective associations with myocardial infarction, stroke and diabetes over a 30-year period: the British Regional Heart Study // BMJ Open. 2015. Vol. 5, N 9. Article ID e008105. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008105>
- Joshy G., Korda R.J., Attia J. et al. Body mass index and incident hospitalisation for cardiovascular disease in 158 546 participants from the 45 and Up Study // Int. J. Obes. (Lond.). 2014. Vol. 38, N 6. P. 848–856. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.192>
- Leszczak J., Czenczek-Lewandowska E., Przysada G. et al. Association between body mass index and results of rehabilitation in patients after stroke: a 3-month observational follow-up study // Med. Sci. Monit. 2019. Vol. 25. P. 4869–4876. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.915586>
- Ackerman I.N., Bohensky M.A., Zomer E. et al. The projected burden of primary total knee and hip replacement for osteoarthritis in Australia to the year 2030 // BMC Musculoskelet. Disord. 2019. Vol. 20, N 1. P. 90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2411-9>
- Lin C.Y., Shih T.S., Liou S.H. et al. Predictors for progression of sleep disordered breathing among public transport drivers: a 3-year follow-up study // J. Clin. Sleep Med. 2015. Vol. 11, N 4. P. 419–425. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcs.m.4596>
- Patro M., Gothi D., Ojha U.C. et al. Predictors of obesity hypoventilation syndrome among patients with sleep-disordered breathing in India // Lung India. 2019. Vol. 36, N 6. P. 499–505. DOI: https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_61_19
- Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives // Metabolism. 2019. Vol. 92. P. 121–135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
- Arnold M., Pandeya N., Byrnes G. et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16, N 1. P. 36–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4)
- WHO. 2015 Obesity and overweight. Geneva : World Health Organization, 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- Cheskin L.J., Poddar K.H. Obesity management // Modern Nutrition in Health and Disease. 11th. / eds A. Catharine Ross et al. Lippincott Williams and Wilkins; Wolters Kluwer, 2014: 786–99.
- Ge L., Sadeghirad B., Ball G.D.C. et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for

- weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials // *BMJ*. 2020. Vol. 369. P. m696. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m696>
20. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M. et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 63, N 25. Pt B. P. 2985–3023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
 21. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Glucosaminan related health claims // *EFSA J.* 2010. Vol. 8, N 10. P. 1798.
 22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Essential composition of total diet replacements for weight control // *EFSA J.* 2015. Vol. 13, N 1. P. 3957.
 23. Жернакова Ю.В., Железнова Е.А., Чазова И.Е. и др. Распространенность абдоминального ожирения в субъектах Российской Федерации и его связь с социально-экономическим статусом, результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ // *Терапевтический архив*. 2018. Т. 90, № 10. С. 14–22. DOI: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901014-22>
 24. Rakel D. *Integrative Medicine*. E-Book. Elsevier Health Sciences, 2017.

References

1. Ametov A.S. Obesity. A modern view of pathogenesis and therapy: a tutorial. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; (1): 384 p. (in Russian)
2. Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A. Obesity as a global challenge of the 21st century: clinical medical nutrition, prevention and therapy. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 161–71. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10050> (in Russian)
3. Seravalle G., Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res.* 2017; 122: 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.05.013>
4. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev.* 2017; 18 (7): 715–23. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12551>
5. Hales C.M., Carroll M.D., Fryar C.D., Ogden C.L. Prevalence of obesity and severe obesity among adults: United States, 2017–2018. *NCHS Data Brief, No. 360*. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2020. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db360-h.pdf>
6. Balanova Yu.A., Shal'nova S.A., Deev A.D., et al. Obesity in the Russian population – prevalence and associations with risk factors for chronic non-communicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal [Russian Journal of Cardiology]*. 2018; 23 (6): 123–30. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-6-123-130> (in Russian)
7. Tino S., Mayanja B.N., Mubiru M.C., Eling E., et al. Prevalence and factors associated with overweight and obesity among patients with type 2 diabetes mellitus in Uganda – a descriptive retrospective study. *BMJ Open*. 2020; 10 (11): e039258. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-039258>
8. Kachur S., Lavie C.J., de Schutter A., et al. Obesity and cardiovascular diseases. *Minerva Med.* 2017; 108 (3): 212–28. DOI: <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.17.05022-4>
9. Owen C.G., Kapetanakis V.V., Rudnicka A.R., et al. Body mass index in early and middle adult life: prospective associations with myocardial infarction, stroke and diabetes over a 30-year period: the British Regional Heart Study. *BMJ Open*. 2015; 5 (9): e008105. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008105>
10. Joshy G., Korda R.J., Attia J., et al. Body mass index and incident hospitalisation for cardiovascular disease in 158 546 participants from the 45 and Up Study. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38 (6): 848–56. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.192>
11. Leszczak J., Czenczek-Lewandowska E., Przysada G., et al. Association between body mass index and results of rehabilitation in patients after stroke: a 3-month observational follow-up study. *Med Sci Monit*. 2019; 25: 4869–76. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.915586>
12. Ackerman I.N., Bohensky M.A., Zomer E., et al. The projected burden of primary total knee and hip replacement for osteoarthritis in Australia to the year 2030. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019; 20 (1): 90. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2411-9>
13. Lin C.Y., Shih T.S., Liou S.H., et al. Predictors for progression of sleep disordered breathing among public transport drivers: a 3-year follow-up study. *J Clin Sleep Med*. 2015; 11 (4): 419–25. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.4596>
14. Patro M., Gothi D., Ojha U.C., et al. Predictors of obesity hypoventilation syndrome among patients with sleep-disordered breathing in India. *Lung India*. 2019; 36 (6): 499–505. DOI: https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_61_19
15. Avgerinos K.I., Spyrou N., Mantzoros C.S., Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*. 2019; 92: 121–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.11.001>
16. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (1): 36–46. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)71123-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)71123-4)
17. WHO. 2015 Obesity and overweight. Geneva: World Health Organization, 2015. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
18. Cheskin L.J., Poddar K.H. Obesity management. In: A. Catharine Ross et al. (eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*. 11th. Lippincott Williams and Wilkins; Wolters Kluwer, 2014: 786–99.
19. Ge L., Sadeghirad B., Ball G.D.C., et al. Comparison of dietary macronutrient patterns of 14 popular named dietary programmes for weight and cardiovascular risk factor reduction in adults: systematic review and network meta-analysis of randomised trials. *BMJ*. 2020; 369: m696. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m696>
20. Jensen M.D., Ryan D.H., Apovian C.M., et al. 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 63 (25 Pt B): 2985–3023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.004>
21. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Glucosaminan related health claims. *EFSA J.* 2010; 8 (10): 1798.
22. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Essential composition of total diet replacements for weight control. *EFSA J.* 2015; 13 (1): 3957.
23. Zhernakova Yu.V., Zheleznova E.A., Chazova I.E., et al. The prevalence of abdominal obesity in the constituent entities of the Russian Federation and its relationship with socio-economic status, the results of the ESSE-RF epidemiological study. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2018; 90 (10): 14–22. DOI: <https://doi.org/10.26442/terarkh2018901014-22> (in Russian)
24. Rakel D. *Integrative Medicine*. E-Book. Elsevier Health Sciences, 2017.

Для корреспонденции

Каштанов Артем Денисович – студент ИКМ
им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119361, Российская Федерация, г. Москва, ул. Озерная,
вл. 2а, 1011
Телефон: (999) 995-16-47
E-mail: Kashtanovartem001@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

Васильев Ю.Л.^{1, 2}, Каштанов А.Д.¹, Сметнева Н.С.³, Дыдыкина И.С.⁴, Давыдова С.С.^{3, 5}

Оценка информированности профессионального сообщества об инновационных диетах, назначаемых при гипертонической болезни

Assessment
of the professional
community awareness
about innovative diets
prescribed for hypertension

Vasil'ev Yu.L.^{1, 2}, Kashtanov A.D.¹,
Smetneva N.S.³, Dydykina I.S.⁴,
Davydova S.S.^{3, 5}

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

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

³ Филиал частного учреждения образовательной организации высшего образования «Медицинский университет «РЕАВИЗ» в городе Москве, 107564, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой» 115522, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 105425, г. Москва, Российская Федерация

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

² Kazan Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 420012, Kazan, Russian Federation

³ Branch of Medical University "REAVIZ" in Moscow, 107564, Moscow, Russian Federation

⁴ Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, 115522, Moscow, Russian Federation

⁵ N. Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – Branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of Russian Federation, 105425, Moscow, Russian Federation

Финансирование. Работа не имела финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Васильев Ю.Л., Каштанов А.Д., Сметнева Н.С., Дыдыкина И.С., Давыдова С.С. Оценка информированности профессионального сообщества об инновационных диетах, назначаемых при гипертонической болезни // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 93–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-93-103>

Статья поступила в редакцию 02.02.2021. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The work has no sponsorship.

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

For citation: Vasil'ev Yu.L., Kashtanov A.D., Smetneva N.S., Dydykina I.S., Davydova S.S. Assessment of the professional community awareness about innovative diets prescribed for hypertension. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 93–103. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-93-103> (in Russian)

Received 02.02.2021. **Accepted** 17.05.2021.

В связи с постоянно возрастающей заболеваемостью артериальной гипертензией и большой ролью рационального питания в профилактике и применении диет при лечении данного заболевания актуальна оценка информированности врачебного сообщества и пациентов о тенденциях развития лечебно-профилактических диет и рационов питания.

Цель работы – оценить информированность врачей и пациентов о тенденциях развития лечебно-профилактических диет и рационов питания, назначаемых при гипертонической болезни.

Материал и методы. На платформе SurveyMonkey были созданы анкеты для врачей различных специальностей и пациентов амбулаторных и стационарных отделений различных профилей. Доступ к опросу был свободным, рассылку осуществляли через профессиональные сообщества врачей в сети Интернет. В свою очередь, врачам-респондентам предлагали распространить ссылку для пациентов, которые проходят у них лечение или состоят на диспансерном наблюдении по поводу патологии сердечно-сосудистой системы. Респондентов опрашивали об их отношении, знаниях и соблюдении существующих моделей питания. В анкетировании участвовали 300 врачей различных специальностей и 300 пациентов.

Результаты. Наиболее узнаваемыми среди пациентов были диетические рекомендации: с низким содержанием калорий (41,1%), углеводов (39,4%) и вегетарианская (39,0%). Однако популярными (к ним выявлена наибольшая приверженность) были диеты с низким содержанием калорий (27,6%), углеводов (25,6%) и жира (24,4%). Среди врачей распределение было следующее: помимо классических лечебно-профилактических диет, назначаемых при определенных заболеваниях, наиболее узнаваемыми были следующие рационы питания: средиземноморский (59,8%), с низким содержанием калорий (59,0%), с низким содержанием жира (57,3%), – а наиболее часто рекомендуемыми с профилактическими целями: средиземноморский (средиземноморская диета; 47,0%), с низким содержанием углеводов (44,4%), с низким содержанием жира (40,2%). Наиболее узнаваемой моделью питания среди пациентов является диетическая рекомендация с низким содержанием калорий (приверженность ей также максимальна). Среди врачей наиболее узнаваемой и наиболее рекомендуемой с профилактической целью является средиземноморская диета. В то же время распространенность и узнаваемость обладающей, согласно мнению мирового сообщества, наиболее выраженными профилактическими свойствами DASH-диеты, по данным опроса, невысока (об этом рационе были осведомлены 7,3% опрошенных).

Заключение. По результатам данной работы можно сделать вывод о возможной комбинации оптимальных компонентов трех моделей питания (с низким содержанием калорий, средиземноморской и DASH-диеты) для повышения популярности рационального питания и достижения максимального профилактического эффекта с сохранением популярности среди пациентов. Необходимо придерживаться принципов «здорового» (оптимального) питания, которые включают положительные моменты всех трех моделей питания.

Ключевые слова: диетические рекомендации, питание, DASH-диета, средиземноморская диета, артериальная гипертензия, модели питания

Due to the fact of constantly increasing incidence of arterial hypertension and the large role of nutrition in the treatment and prevention of this disease, the assessment of the awareness of the medical community and patients about the trends in the development of therapeutic and prophylactic diets is relevant.

The aim of the research was to assess the physician and patient awareness on the trends in the development of therapeutic and prophylactic diets and different rations prescribed for hypertension prevention.

Material and methods. On the SurveyMonkey platform, questionnaires were created for different medical specialties and patient of various departments. Access to the survey was free, the mailing list was carried out through the professional communities of physicians on the Internet. In turn, the doctors-respondents were asked to distribute the link for patients among those who were undergoing treatment or were on dispensary observation for the pathology of the cardiovascular system. Respondents were asked about their attitudes, knowledge, and compliance with existing dietary guidelines. The number of respondents was 300 doctors of various specialties and 300 patients.

Results. The most recognizable dietary recommendations among patients were: low-calorie (41.1%), low-carbohydrate (39.4%), vegetarian (39.0%). However, the most popular (the commitment to them was the greatest) were: low in calories (27.6%), low in carbohydrates (25.6%), low in fat (24.4%). Among the doctors, the distribution was as follows – in addition to the classic therapeutic and prophylactic diets prescribed for certain diseases, the most recognizable diets were: Mediterranean (59.8%), low-calorie (59.0%), low-fat (57.3%); and the most commonly prescribed: Mediterranean (47.0%), low-carb (44.4%), low-fat (40.2%). The most recognizable dietary pattern among patients was the low-calorie diet (adherence to it was also maximum). As for physicians, the most recognized and most recommended preventively was the Mediterranean eating pattern. At the same time, the prevalence and recognition of the DASH diet, which, according to the opinion of the world community, has the most pronounced preventive and therapeutic properties, according to the survey, was low (7.3% of the respondents were aware of this diet).

Conclusions. According to the results of this work, it is necessary to consider the possibility of combining three diets (low-calorie, Mediterranean and DASH diets) to achieve the maximum therapeutic and preventive effect while maintaining popularity among patients.

Keywords: dietary recommendations, nutrition, DASH-diet, Mediterranean diet, arterial hypertension, dietary patterns

Заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) растёт с каждым днем. Прогнозируемое увеличение страдающих АГ, по данным Ж.Д. Кобалавы и соавт. (2019), к 2025 г. составит 1,5 млрд человек [1]. В то же время АГ ассоциирована с тяжелыми осложнениями, такими как фибрилляция предсердий, острый

коронарный синдром и острое нарушение мозгового кровообращения [2]. Следовательно, АГ требует обязательной немедикаментозной профилактики и при возникновении – врачебного вмешательства. Объем такого вмешательства тесно связан со стадией и степенью прогрессирования АГ.

Необходимо отметить: как при наличии факторов риска АГ, так и на начальных стадиях заболевания (до I степени включительно), а также на протяжении всего лечения необходимо соблюдать определенные рекомендации по питанию [3]. Сегодня существует несколько различных диетических рекомендаций, направленных на профилактику развития гипертонической болезни и являющихся рациональными в случае наличия АГ любой степени. Суть большинства данных диетических рекомендаций в оптимальном сочетании фруктов, овощей, орехов, зерновых и молочных продуктов, мяса и высокоуглеводной пищи [4, 5].

В популярной культуре, в частности в популярных книгах, под диетой чаще всего подразумевают методы снижения избыточной массы тела. Как правило, такие «диеты» не имеют научного обоснования и придуманы людьми, далекими от диетологии. В настоящее время применяется лечебное питание, разработаны лечебные рационы [5–7]. Последние применяются в медицинских организациях согласно установленному диагнозу [8]. Наиболее распространенными системами питания с профилактической направленностью считают следующие [9–11]:

- средиземноморская – повышено потребление фруктов, овощей, оливкового масла, бобовых, а также допускается употребление небольшого количества красного вина;
- DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), или диетический подход к предотвращению гипертонии, – повышено потребление фруктов, овощей, цельнозерновых продуктов, мяса птицы, низкожирных молочных продуктов и снижено потребление сладостей, красного мяса и натрия (поваренной соли);
- с низким содержанием жира – потребление менее 30% жиров от калорийности рациона, потребление белков любого происхождения не должно превышать 15% от общей калорийности пищи, повышено потребление злаков [9];
- с умеренным содержанием углеводов – потребление не более 45% углеводов и 35% жиров по калорийности рациона, повышено потребление белка;
- с низким содержанием углеводов – содержание углеводов менее 30% по общей калорийности рациона, повышено потребление белков животного или растительного происхождения;
- с высоким содержанием белка – с содержанием более 20% белка от общей калорийности рациона и не более 30% жира;
- тибетская – подразумевает потребление высокобелковой пищи, а также богатый свежими фруктами и овощами рацион, при этом преимущество отдается вареной пище;
- скандинавская – имеет схожий состав с диетой DASH, однако дополнена частым потреблением рыбы (до 3 раз в день) и использованием при приготовлении пищи рапсового масла, т.е. данная диета в некотором роде объединяет DASH и средиземноморскую диету;

- различные модификации вегетарианских диет – подразумевают отсутствие потребления продуктов животного происхождения [10];
- с низким содержанием натрия – подразумевает сниженное потребление соли и общее сокращение поступления натрия в организм;
- с низким соотношением гликемического индекса/нагрузки – соблюдение данной диеты подразумевает четкое соблюдение определенного заранее соотношения гликемического индекса/нагрузки путем подсчета такового для каждого продукта;
- палеолитическая диета – разрешены к употреблению нежирные сорта мяса, фрукты, различные корнеплоды, яйца и орехи. При этом необходимо исключить все, что не входило в предполагаемый рацион древних людей.

Цель работы – оценить информированность врачей и пациентов о тенденциях развития моделей питания и диетических рекомендациях для профилактики АГ.

Материал и методы

Исследование проведено на базе НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с использованием сети Интернет.

Проведен онлайн-опрос врачей различных медицинских специальностей ($n=300$), а также пациентов амбулаторных и стационарных отделений различных профилей ($n=300$). Доступ к опросу был свободным, рассылку осуществляли через профессиональные сообщества врачей в сети Интернет. В свою очередь, врачам-респондентам предлагали распространить ссылку среди тех пациентов, которые проходят у них лечение или состоят на диспансерном наблюдении по поводу патологии сердечно-сосудистой системы. Вопросы для врачей были закрытого типа и включали следующие сведения: 1) о специальности; 2) назначении профилактического и лечебного питания; 3) типе диетических рекомендаций; 4) манере подачи информации о диетическом питании; 5) нозологиях, при которых назначалось диетическое питание; 6) важности диетического питания; 7) информированности о моделях питания; 8) профилактических диетах, которые врач назначает в своей практике. Вопросы для пациентов также были закрытого типа и включали сведения: 1) о возрасте; 2) специальности лечащего врача; 3) полученном назначении диетического питания в ходе лечения; 4) типе назначенного диетического питания; 5) типе подачи информации о диетическом питании; 6) важности диетического питания; 7) информированности о типах диет; 8) соблюдаемых диетах.

Сбор данных проводили на платформе SurveyMonkey. Результаты были обработаны в Microsoft Excel 2019 с выделением интенсивных и экстенсивных показателей. В процессе обработки полученных результатов использовали U -критерий Манна–Уитни.

Таблица 1. Распределение (в % от общего числа пациентов) ответов по рекомендациям о диетическом питании

Table 1. Distribution (% of the total number of patients) of responses to dietary recommendations

Рекомендация по питанию Dietary recommendations	Доля пациентов от общего количества участников (n=300), % The proportion of patients from the total number of participants (n=300), %
Ограничить потребление жареной пищи/Limit intake of fried food	48,8
Увеличить потребление овощей/Increase vegetable intake	32,9
Ограничить потребление углеводов/Limit carbohydrate intake	31,7
Ограничить потребление пищевой соли/Limit intake of table salt	30,5
Ограничить потребление алкоголя/Limit alcohol consumption	19,5
Снизить количество сахара/Reduce the amount of sugar	1,2
Увеличить количество жидкости/Increase the amount of fluid	0,8
Повысить содержание витаминов/Increase vitamin intake	0,8
Не давали рекомендаций/Didn't give recommendations	14,2

Результаты

Опрос 300 пациентов выявил распределение по возрастным категориям: младше 18 лет (0,4%), 18–35 лет (38,6%), 35–45 лет (34,6%), 45–55 лет (16,7%), 55–65 лет (7,7%), 65–75 лет (1,6%), старше 75 лет (0,4%). Распределение по гендерному признаку не проводилось.

Согласно полученным данным, наиболее часто опрошенные наблюдались у терапевта (50,8%), затем следует гастроэнтеролог (25,2%) и врач общей практики (22,4%), стоматолог (18,7%), кардиолог (14,2%), гинеколог (6,1%), эндокринолог (5,3%), диетолог (3,3%), невролог (2,0%), семейный врач (1,6%), врачи других специальностей, статистически незначимых (4,9%). Не наблюдаются у врача 3,2%

всех опрошенных пациентов, которые были включены в исследование благодаря однократному визиту к врачу.

Наиболее распространенные рекомендации по диетическому питанию, полученные пациентами от врачей разных специальностей, представлены в табл. 1.

Данные об информированности пациентов о диетических рекомендациях и их реализации (хотя бы 1 раз, вне зависимости от рекомендаций врача) в зависимости от возрастных групп представлены на рис. 1 и 2.

В целом примерно одинаковое количество пациентов придерживались диеты с низким содержанием калорий, углеводов или жира, с высоким содержанием белка, а также вегетарианской или средиземноморской (см. рис. 1, табл. 2).

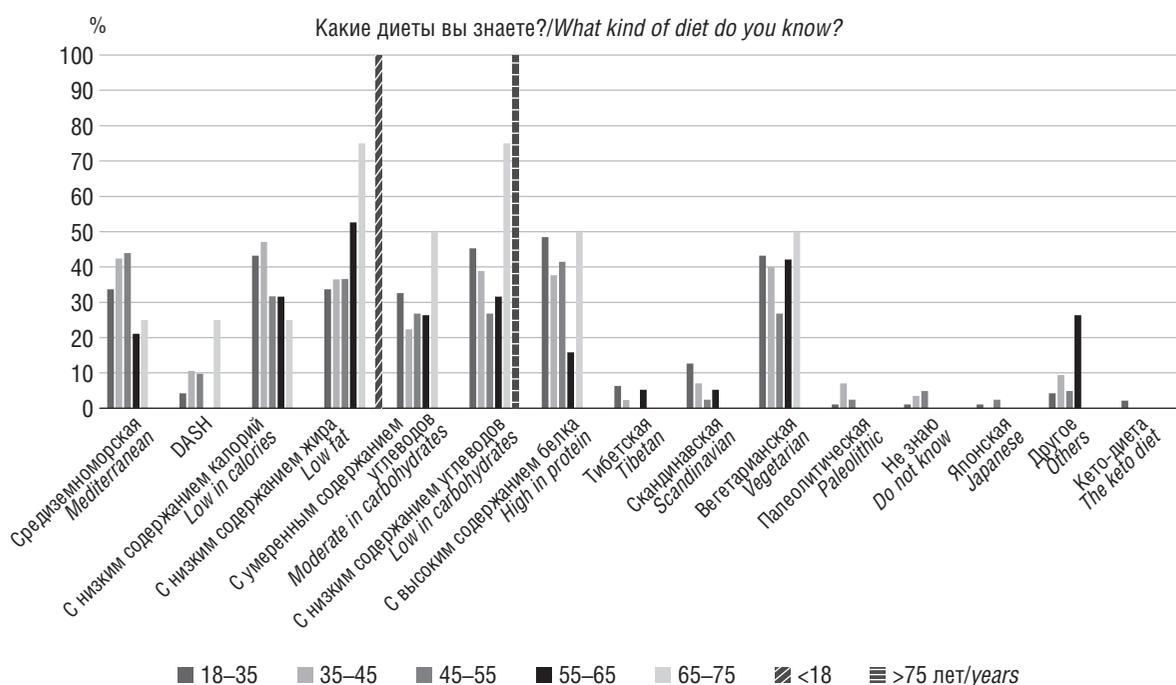


Рис. 1. Информированность о типах диетического питания в зависимости от возрастных групп пациентов

Fig. 1. Awareness of patients about the types of dietary nutrition, depending on the age groups of patients

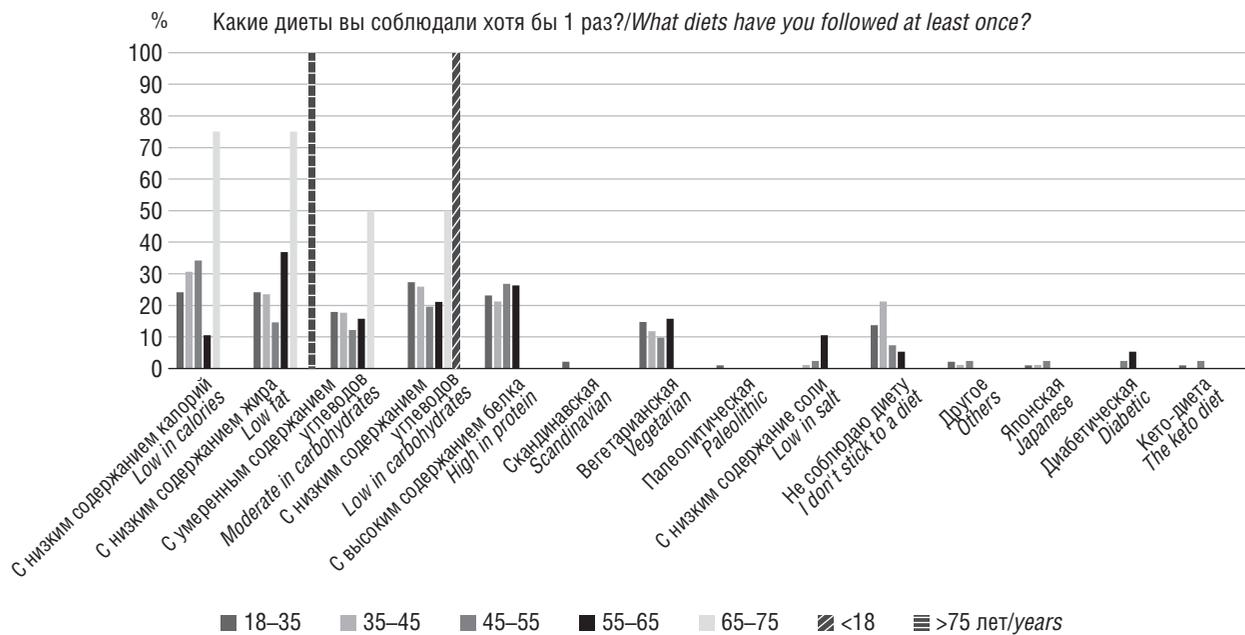


Рис. 2. Информация о соблюдении диетического питания вне зависимости от рекомендаций врача (в %) в зависимости от возрастной группы

Fig. 2. Information on the observance of dietary nutrition, regardless of the doctor's recommendations (%), depending on the age group

По данным опроса пациентов-респондентов, по популярности реализации диетических рекомендаций (хотя бы 1 раз, вне зависимости от рекомендаций врача) они ранжировались следующим образом: диета с низким содержанием калорий (27,6%), с низким содержанием углеводов (25,6%), с высоким содержанием белка (22,8%), с умеренным содержанием углеводов (17,1%). Не соблюдали никаких диет 13,4% опрошенных, были приверженцами вегетарианского типа питания 12,6%. Далее диеты ранжировались в порядке: с низким содержанием

соли и диеты не из перечня (по 1,6%), японская диета (1,2%), скандинавская, диабетическая и кето-диета (по 0,8%), палеолитическая (0,4%) (см. рис. 2).

Результаты анкетирования 300 врачей показали, что распределение по специальностям оказалось следующим: терапия – 24,8%; стоматология – 19,7%; общая практика – 15,4%; кардиология – 7,7%; неврология – 5,1%; функциональная диагностика – 3,4%; эндокринология – 3,4%, а также других специальностей, по отдельности статистически незначимых – 20,51%. Распределение

Таблица 2. Распределение ответов (в % от общего числа пациентов) об осведомленности врачей о типах профилактических рационов питания

Table 2. Distribution (% of the total number of patients) of responses on the prevalence of types of dietary nutrition in recommendations of physicians

Вид диетического питания Dietary nutrition	Доля от общего количества участников (n=300), % The proportion of patients from the total number of participants (n=300), %
С низким содержанием калорий/Low in calories	41,1
С высоким содержанием белка/High in protein	40,7
С низким содержанием углеводов/Low in carbohydrates	39,4
Вегетарианская/Vegetarian	39,0
С низким содержанием жира/Low Fat	37,4
Средиземноморская/Mediterranean	37,0
С умеренным содержанием углеводов/Moderate in carbohydrates	27,6
Скандинавская/Scandinavian	8,1
DASH	7,3
Тибетская/Tibetan	3,7
Палеолитическая/Paleolithic	3,3
Японская/Japanese	0,8
Кето-диета/The keto diet	0,
Другое/Others	7,7
Не знаю/Do not know	2,4

Таблица 3. Способ назначения рекомендаций по питанию врачами различных специальностей

Table 3. Method of prescribing dietary recommendations of physicians of various specialties

Способ назначения рекомендаций по питанию Method of prescribing dietary recommendations	Доля от общего числа врачей (n=300), % The proportion of physicians in the total number of physicians (n=300), %
Сообщаю название диеты, объясняю, как ее соблюдать, даю письменные рекомендации по диетическому питанию I give the name of the diet, explain how to follow it, give written recommendations on dietary nutrition	50,4
Сообщаю название диеты и объясняю, как ее соблюдать I give the name of the diet and explain how to follow it	31,6
Не даю никаких рекомендаций/ I don't give any recommendations	12,0
Сообщаю название диеты/ I give the name of the diet	6,0

ответов по назначению диетического питания в практической деятельности врачей различных специальностей представлено на рис. 3.

В целом 41,0% всех опрошенных врачей постоянно назначают рекомендации по лечебному или профилактическому диетическому питанию, 44,44% иногда назначают и 14,52% не назначают вовсе.

Оценка типа подачи информации о назначении диетических рекомендаций лечащим врачом показала достаточно высокую распространенность (50,4%) комплексного подхода, включающего информирование пациента о типе диетического питания, режиме соблюдения и выдаче письменной рекомендации (табл. 3).

Анализируя ответы врачей-респондентов разных специальностей о значении и важности диетического питания как одного из лечебных факторов (рис. 4), в клинической практике мы получили следующее распределение: более половины (60,7%) считают их очень важными для полноценного эффекта; 36,8% указывают, что диетическое питание может оказать положительное воздействие на исход лечения, и лишь 2,6% не считают этот вопрос важным.

При этом отдельные категории ответов отражают общую тенденцию по выбору профилактических реко-

мендаций в виде ограничения потребления алкоголя – 69,2%, углеводов – 71,8%, пищевой соли – 65,0%, жареной пищи – 69,2%, а также увеличения потребления овощей – 65,0%, соблюдение определенной лечебно-профилактической диеты – 59,0%. Распределение мнения врачей о необходимости назначения диетического питания при различных патологиях отображено в табл. 4.

Полученные в ходе опроса данные позволяют оценить как информированность врачей о типах лечебного диетического питания (рис. 5), так и о профилактических диетах, которые применяются ими в клинической практике (рис. 6).

Обсуждение

Комплексное сравнение эффективности профилактических диет, проведенное в работе L. Schwingshackl и соавт. [12], показало использование диеты DASH наиболее эффективным для снижения как диастолического (ДАД), так и систолического артериального давления (САД); за ней следуют палеолитическая и средиземноморская. Так, средиземноморская диета допускает потребление алкоголя и в целом является более кало-



Рис. 3. Сведения о назначении диетического питания в зависимости от специальности врача

Fig. 3. Information on the appointment of dietary nutrition, depending on the specialty of the doctor

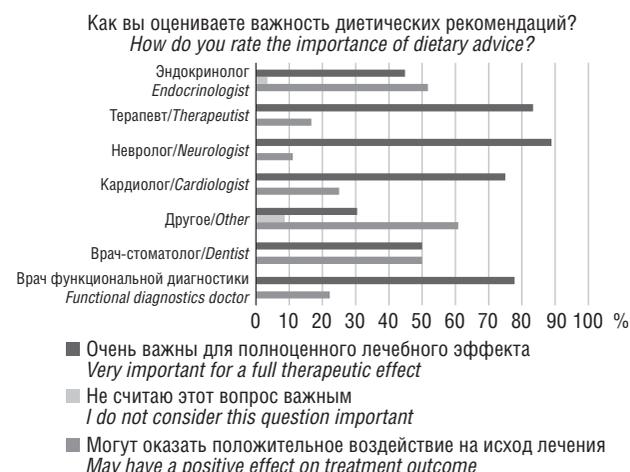


Рис. 4. Сведения о важности применения диетического питания в клинической практике в зависимости от специальности врача

Fig. 4. Information about the importance of the use of dietary nutrition in clinical practice, depending on the specialty of the doctor

Таблица 4. Назначение врачами рекомендаций по питанию при заболеваниях различных систем

Table 4. Prescribing dietary recommendations by physicians for diseases of various systems

Патология системы <i>System pathology</i>	Доля от общего числа врачей (n=300), % <i>The proportion of physicians in the total number of physicians (n=300), %</i>
Заболевания желудочно-кишечного тракта <i>Diseases of the gastrointestinal tract</i>	71,8
Заболевания сердечно-сосудистой системы <i>Diseases of the cardiovascular system</i>	68,4
Аллергические заболевания/ <i>Allergic diseases</i>	64,1
Заболевания мочевыделительной системы <i>Diseases of the urinary system</i>	45,3
Заболевания челюстно-лицевой области <i>Diseases in the maxillofacial region</i>	32,5
Заболевания центральной и периферической нервной системы <i>Diseases of the central and peripheral nervous system</i>	18,8

рийной (из-за потребления рыбы и оливкового масла), чем DASH-диета [13]. Оценка эффективности средиземноморской диеты, по сообщению V. Rosato и соавт., показала редукцию смертности от АГ различной степени на 30%, частоты различных сердечно-сосудистых патологий и инфаркта миокарда – на 72% [14]. В то же время, по мнению M. La Verde и соавт., данная диета имеет слабо выраженный терапевтический эффект при лечении АГ [15], однако это было опровергнуто более поздним исследованием F.Y. Lan и соавт., доказывающим приверженность средиземноморской диете как путь к снижению риска развития АГ [16]. По данным круглосуточного мониторинга артериального давления, изменения (снижение на не более 4,3 мм рт.ст. для САД и 1,9 мм рт.ст. для ДАД) наступают не ранее чем через 3 мес соблюдения диеты [17]. Основным компонентом средиземноморской диеты, снижающим давление, по данным M. Massaro и соавт., являются полифенольные соединения и жирные кислоты в составе оливкового масла, обладающие вазопротекторными свойствами [18].

Оценивая эффективность DASH-диеты, уместно указать на исследование S.P. Jurashek и соавт., выявившее снижение САД на (максимально) 8,99 мм рт.ст. при низком потреблении натрия и на (максимально) 4,72 мм рт.ст. при содержании натрия выше рекомендуемого уровня [19]. В то же время, по данным других авторов, DASH-диета не обладает кардиопротекторными свойствами, уступая средиземноморской диете [20], хотя ранее M. Siervo и соавт. сообщалось об обратном [21]. Примечательно, что DASH-диета богата различными антиоксидантами, что, в свою очередь, играет большую роль в снижении риска развития ожирение-индуцированных заболеваний, таких как атеросклероз, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и метаболический синдром [22]. По данным S. Soltani и соавт., при ее применении снижается вероятность развития рака молочной железы, а по данным Z. Shahriarpour и соавт., снижается риск развития остеопороза, что является крайне значимым в настоящее время [23, 24]. Кроме того, приверженность DASH-диете улучшает качество сна и помогает в лечении бессонницы [25]. Однако,

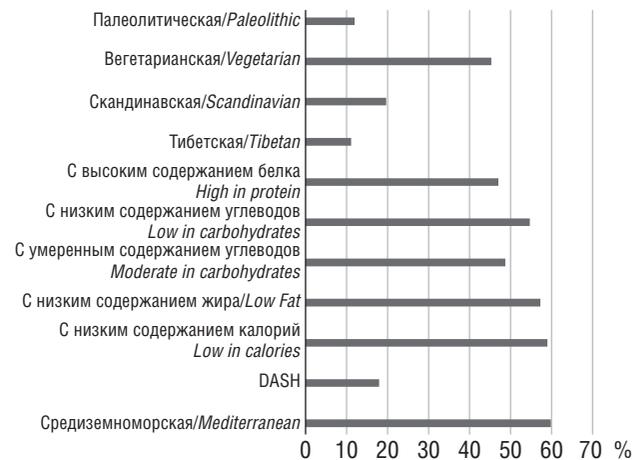
Какие диеты вы знаете?
What kind of diet do you know?

Рис. 5. Данные об информированности врачей о типах диет

Fig. 5. Data on the awareness of doctors about the types of diets

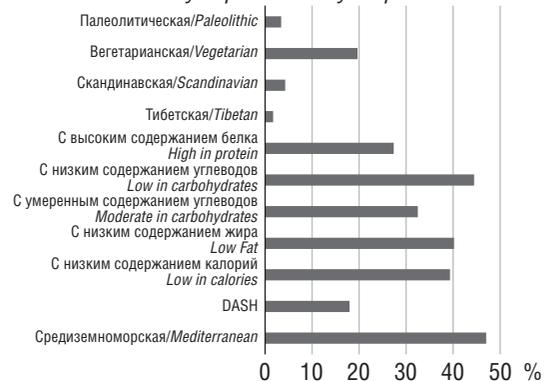
Какие диеты вы применяете в своей практике?
What diets do you prescribe in your practice?

Рис. 6. Оценка распространенности типов диетического питания, используемого врачами-респондентами

Fig. 6. Assessment of the prevalence of the types of dietary nutrition prescribed by the respondent doctors

несмотря на присутствие целого ряда преимуществ, очень малый процент пациентов знает об этой диете (см. рис. 1, 2, табл. 2).

Оценивая результативность палеолитической диеты по данным литературы, необходимо отметить работу E.V.A. de Menezes и соавт. (2019): при соблюдении диеты на протяжении 6 мес происходит снижение массы тела в среднем на 9,0%, на протяжении 12 мес – на 10,6%, что является как профилактикой развития АГ, так и шагом к ее лечению [26]. Большое влияние палеолитическая диета оказывает на лечение метаболического синдрома [27]. В исследовании J. Otten и соавт. указывается на возможное снижение САД на 13% от исходного и ДАД – на 12%, снижение уровня адипонектина и повышение скорости метаболизма глюкозы и чувствительности к инсулину, в том числе снижение уровня гликированного гемоглобина на 0,4% от исходного уровня, больше, чем при соблюдении гипогликемической диеты для профилактики развития и коррекции сахарного диабета [28]. Однако, по полученным данным, палеолитическая диета и ее модификация – неопалиолитическая не получили большого распространения (см. рис. 1, 2, 6, см. табл. 2).

Так, первое место среди потребителей занимает диетическое питание с низким содержанием калорий (возможно, из-за простоты использования). Важно отметить, что снижение калорий не имеет выраженного профилактического и терапевтического антигипертензивного эффекта. Наиболее эффективными в ключе снижения артериального давления, по вышеприведенным данным, являются средиземноморская и DASH-диеты, которые занимают места в середине и в конце, что, возможно, связано со специфичностью используемых в питании пищевых продуктов (средиземноморская диета) и малой распространенности информации о ней среди лечащих врачей (DASH-диета) (см. рис. 5, 6). Также необходимо отметить, что, по полученным данным, наибольшую назначаемость имеют диеты при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, затем следуют заболевания сердечно-сосудистой системы. При этом пациенты с кардиологическими заболеваниями являются наиболее подходящими для назначения DASH-диеты в связи с имеющимися данными о благоприятном влиянии на сердечно-сосудистую систему.

Сведения об авторах

Васильев Юрий Леонидович (Yuriy L. Vasil'ev) – доктор медицинских наук, профессор кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии ИКМ им. Н.В. Склифосовского, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация), профессор кафедры ортопедической стоматологии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России (Казань, Российская Федерация)

E-mail: Y_vasiliev@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3541-6068>

Каштанов Артем Денисович (Artem D. Kashtanov) – студент ИКМ им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: Kashtanovartem001@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9648-1720>

Сметнева Наталья Сергеевна (Natalia S. Smetneva) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней Московского медицинского университета «РЕАВИЗ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: Smetneva_85@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2131-387X>

Исходя из общих черт рациона ранее названных моделей питания, а именно обилия фруктов, овощей, орехов, можно заключить, что именно вещества, содержащиеся в данных продуктах, обладают необходимыми антигипертензивными свойствами. Однако, по полученным нами данным, наиболее популярной рекомендацией по профилактическому питанию было ограничение потребления жареной пищи, а не рациональное питание (см. табл. 1) [29, 30]. Также необходимо отметить, что диетическое питание – наиболее безопасный немедикаментозный метод лечения и профилактики развития патологий сердечно-сосудистой системы. Так, по сообщению S. Mahmood и соавт. (2019), соблюдение DASH-диеты (на протяжении 6–12 мес) можно приравнять к соблюдению медикаментозного лечения при АГ I стадии [30]. Примечательно, что эти авторы отмечают распространенность и полезность только DASH и средиземноморской диет, не упоминая о палеолитической. При этом первое место занимает именно средиземноморская диета (возможно, из-за простоты алгоритма применения) [31].

Заключение

Несмотря на чрезвычайную важность соблюдения принципов здорового (оптимального) питания для профилактики АГ, осведомленность о рациональных рационах питания врачебного сообщества и населения в целом достаточно невелика. Авторами было проведено исследование, направленное на оценку информированности врачебного сообщества и пациентов о тенденциях развития лечебно-профилактических диет и рационов питания. Общемировые данные об эффективности применения различных диет свидетельствуют о том, что оптимальными вариантами для снижения артериального давления является средиземноморская и DASH-диета. Однако среди пациентов и врачей данные диеты не получили большой распространенности, что отражено в этой работе. Очень важно информировать пациентов о необходимости придерживаться принципов здорового (оптимального) питания, которые могут включать положительные моменты всех трех моделей питания.

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

E-mail: Dr_ochnev001@mail.ru

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

Давыдова Светлана Сергеевна (*Svetlana S. Davydova*) – доктор медицинских наук, врач-кардиолог НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, доцент кафедры внутренних болезней Московского медицинского университета «РЕАВИЗ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sve20045164@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0964-0736>

Литература

1. Кобалава Ж.Д., Колесник Э.Л., Троицкая Е.А. Современные Европейские рекомендации по артериальной гипертензии: обновленные позиции и нерешенные вопросы // Клиническая фармакология и терапия. 2019. Т. 28, № 2. С. 7–18. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-7-18>
2. Seccia T.M., Caroccia B., Adler G.K., Maiolino G., Cesari M., Rossi G.P. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble // Hypertension. 2017. Vol. 69, N 4. P. 545–550. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08956>
3. Ozemek C., Laddu D.R., Arena R., Lavie C.J. The role of diet for prevention and management of hypertension // Curr. Opin. Cardiol. 2018. Vol. 33, N 4. P. 388–393. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000532>
4. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J., Himmelfarb C.D. et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 71, N 19. P. e127–e248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
5. Schwingshackl L., Schwedhelm C., Hoffmann G., Knuppel S., Iqbal K., Andriolo V. et al. Food groups and risk of hypertension: a systematic review and doseresponse meta-analysis of prospective studies // Adv. Nutr. 2017. Vol. 8. P. 793–803. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.117.017178>
6. Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А. Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 3. С. 114–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10035>
7. Migliaccio S., Brasacchio C., Pivari F., Salzano C., Barrea L., Muscogiuri G. et al. What is the best diet for cardiovascular wellness? A comparison of different nutritional models // Int. J. Obes. Suppl. 2020. Vol. 10, N 1. P. 50–61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41367-020-0018-0>
8. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. (ред.) Нутрициология и клиническая диетология: национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа; 2020. 656 с. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-632>
9. Schwingshackl L., Hoffmann G. Comparison of the long-term effects of high-fat vs low-fat diet consumption on cardiometabolic risk factors in subjects with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis // Br. J. Nutr. 2014. Vol. 111. P. 2047–2058. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114514000464>
10. Haider L.M., Schwingshackl L., Hoffmann G., Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: a systematic review and meta-analysis // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2018. Vol. 58, N 8. P. 1359–1374. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1259210>
11. Schwingshackl L., Hobl L.P., Hofmann G. Effects of low glycaemic index/low glycaemic load vs high glycaemic index/ high glycaemic load diets on overweight/obesity and associated risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis // Nutr. J. 2015. Vol. 14. P. 87. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0077-1>
12. Schwingshackl L., Chaimani A., Schwedhelm C., Toledo E., Punsch M., Hoffmann G., Boeing H. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: a systematic review and network meta-analysis // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2019. Vol. 59, N 16. P. 2674–2687. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1463967>
13. Davis C., Bryan J., Hodgson J., Murphy K. Definition of the Mediterranean diet; a literature review // Nutrients. 2015. Vol. 7, N 11. P. 9139–9153. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
14. Rosato V., Temple N.J., La Vecchia C., Castellan G., Tavani A., Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Eur. J. Nutr. 2019. Vol. 58, N 1. P. 173–191. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1582-0>
15. La Verde M., Mulè S., Zappalà G., Privitera G., Maugeri G., Francesco P. et al. Higher adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with having hypertension: is low salt intake a mediating factor? // Int. J. Food Sci. Nutr. 2018. Vol. 69, N 2. P. 235–244. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1350941>
16. Lan F.-Y., Fernandez-Montero A., Yiannakou I., Marinou I., Ankeny J.T., Kiser J. et al. A Mediterranean lifestyle is associated with lower hypertension prevalence and better aerobic capacity among New England firefighter recruits // J. Occup. Environ. Med. 2020. Vol. 62, N 7. P. 466–471. DOI: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001868>
17. Doménech M., Roman P., Lapetra J., Garsia de la Corte F.J., Sala-Vila A., de la Torre R. et al. Hypertension. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial // Hypertension. 2014. Vol. 64, N 1. P. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03353>
18. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., Calabriso N., Santarpino G., Verri T. et al. Effects of olive oil on blood pressure: epidemiological, clinical, and mechanistic evidence // Nutrients. 2020. Vol. 12, N 6. P. 1548. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061548>
19. Juraschek S.P., Miller E.R. 3rd, Weaver C.M., Appel L.J. Effects of sodium reduction and the DASH Diet in relation to baseline blood pressure // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 70, N 23. P. 2841–2848. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.011>
20. Critselis E., Kontogianni M.D., Georgousopoulou E., Chrysohoou C., Tousoulis D., Pitsavos C. Comparison of the Mediterranean diet and the Dietary Approach Stop Hypertension in reducing the risk of 10-year fatal and non-fatal CVD events in healthy adults: the ATTICA Study (2002–2012) // Public Health Nutr. 2021. Vol. 24, N 9. P. 2746–2757. DOI: <https://doi.org/10.1017/S136898002000230X>
21. Siervo M., Lara J., Chowdhury S., Ashor A., Oggioni C., Mathers J.C. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-

- analysis // *Br. J. Nutr.* 2015. Vol. 113, N 1. P. 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114514003341>
22. Nilsson A., Halvardsson P., Kadi F. Adherence to DASH-Style dietary pattern impacts on adiponectin and clustered metabolic risk in older women // *Nutrients.* 2019. Vol. 11, N 4. P. 805. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040805>
 23. Soltani S., Benisi-Kohansal S., Azadbakht L., Esmailzadeh A. Association between adherence to «dietary approaches to stop hypertension» eating plan and breast cancer // *Nutr. Cancer.* 2021. Vol. 73, N 3. P. 433–441. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1756354>
 24. Shahriarpour Z., Nasrabadi B., Shariati-Bafghi S.E., Karamati M., Rashidkhani B. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) dietary pattern and osteoporosis risk in postmenopausal Iranian women // *Osteoporos. Int.* 2020. Vol. 31, N 11. P. 2179–2188. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05450-9>
 25. Liang H., Beydoun H.A., Hossain S., Maldonado A., Zonderman A.B., Fanelli-Kuczmarski M.T. et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) score and its association with sleep quality in a national survey of middle-aged and older men and women // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 5. P. e1510. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051510>
 26. de Menezes E.V.A., Sampaio H.A.C., Carioca A.A.F., Parente N.A., Brito F.O., Moreira T.M.M. et al. Influence of Paleolithic diet on anthropometric markers in chronic diseases: systematic review and meta-analysis // *Nutr. J.* 2019. Vol. 18, N 1. P. 41. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0457-z>
 27. Manheimer E.W., van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 102, N 4. P. 922–932. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113613>
 28. Otten J., Stomby A., Waling M., Isaksson A., Tellstrom A., Lundun-Olsson L. et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2017. Vol. 3, N 1. P. 1. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2828>
 29. Grosso G., Marventano S., Yang J., Micek A., Pajak A., Scalfi L. et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 57. P. 3218–3232. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1107021>
 30. Fu L., Xu B.T., Xu X.R., Gan R.Y., Zhang Y., Xia E.Q. et al. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits // *Food Chem.* 2011. Vol. 129. P. 345–350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.079>
 31. Mahmood S., Shah K.U., Khan T.M., Nawaz S., Rashid H., Ali Baqar S.W. et al. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research // *Ir. J. Med. Sci.* 2019. Vol. 188, N 2. P. 437–452. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1889-8>

References

1. Kobalava Zh.D., Kolesnik E.L., Troitskaya E.A. Current European guidelines on arterial hypertension: new positions and unsolved issues. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya [Clinical Pharmacology and Therapy]*. 2019; 28 (2): 7–18. DOI: <https://doi.org/10.32756/0869-5490-2019-2-7-18> (in Russian)
2. Seccia T.M., Caroccia B., Adler G.K., Maiolino G., Cesari M., Rossi G.P. Arterial hypertension, atrial fibrillation, and hyperaldosteronism: the triple trouble. *Hypertension.* 2017; 69 (4): 545–50. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08956>
3. Ozemek C., Laddu D.R., Arena R., Lavie C.J. The role of diet for prevention and management of hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2018; 33 (4): 388–93. DOI: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000532>
4. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E., Collins K.J., Himmelfarb C.D., et al. Guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71 (19): e127–248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.11.006>
5. Schwingshackl L., Schwedhelm C., Hoffmann G., Knuppel S., Iqbal K., Andriolo V., et al. Food groups and risk of hypertension: a systematic review and doseresponse meta-analysis of prospective studies. *Adv Nutr.* 2017; 8: 793–803. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.117.017178>
6. Smetneva N.S., Pogozheva A.V., Vasil'ev Yu.L., Dydykin S.S., Dydykina I.S., Kovalenko A.A. The role of optimal nutrition in the prevention of cardiovascular diseases. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (3): 114–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10035> (in Russian)
7. Migliaccio S., Brasacchio C., Pivari F., Salzano C., Barrea L., Muscogiuri G., et al. What is the best diet for cardiovascular wellness? A comparison of different nutritional models. *Int J Obes Suppl.* 2020; 10 (1): 50–61. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41367-020-0018-0>
8. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. (eds.) *Nutriciology and clinical dietetics: National guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 656 p. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5352-0-NKD-2020-1-632> (in Russian)
9. Schwingshackl L., Hoffmann G. Comparison of the long-term effects of high-fat vs low-fat diet consumption on cardiometabolic risk factors in subjects with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2014; 111: 2047–58. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114514000464>
10. Haider L.M., Schwingshackl L., Hoffmann G., Ekmekcioglu C. The effect of vegetarian diets on iron status in adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018; 58 (8): 1359–74. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1259210>
11. Schwingshackl L., Hobl L.P., Hofmann G. Effects of low glycaemic index/low glycaemic load vs high glycaemic index/ high glycaemic load diets on overweight/obesity and associated risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2015; 14: 87. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0077-1>
12. Schwingshackl L., Chaimani A., Schwedhelm C., Toledo E., Punsch M., Hoffmann G., Boeing H. Comparative effects of different dietary approaches on blood pressure in hypertensive and pre-hypertensive patients: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2019; 59 (16): 2674–87. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1463967>
13. Davis C., Bryan J., Hodgson J., Murphy K. Definition of the Mediterranean diet; a literature review. *Nutrients.* 2015; 7 (11): 9139–53. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7115459>
14. Rosato V., Temple N.J., La Vecchia C., Castellan G., Tavani A., Guercio V. Mediterranean diet and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Eur J Nutr.* 2019; 58 (1): 173–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1582-0>
15. La Verde M., Mulè S., Zappalà G., Privitera G., Maugeri G., Francesco P., et al. Higher adherence to the Mediterranean diet is inversely associated with having hypertension: is low salt intake a mediating factor? *Int J Food Sci Nutr.* 2018; 69 (2): 235–44. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1350941>
16. Lan F.-Y., Fernandez-Montero A., Yiannakou I., Marinou-Iatrides O., Ankeny J.T., Kiser J., et al. A Mediterranean lifestyle is associated with lower hypertension prevalence and better aerobic capacity among New England firefighter recruits. *J Occup Environ Med.* 2020; 62 (7): 466–71. DOI: <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000001868>
17. Doménech M., Roman P., Lapetra J., Garsia de la Corte F.J., Sala-Vila A., de la Torre R., et al. Hypertension. Mediterranean diet reduces 24-hour ambulatory blood pressure, blood glucose, and lipids: one-year randomized, clinical trial. *Hypertension.* 2014;

- 64 (1): 69–76. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.03353>
18. Massaro M., Scoditti E., Carluccio M.A., Calabriso N., Santarpino G., Verri T., et al. Effects of olive oil on blood pressure: epidemiological, clinical, and mechanistic evidence. *Nutrients*. 2020; 12 (6): 1548. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12061548>
 19. Juraschek S.P., Miller E.R. 3rd, Weaver C.M., Appel L.J. Effects of sodium reduction and the DASH Diet in relation to baseline blood pressure. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (23): 2841–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.011>
 20. Critselis E., Kontogianni M.D., Georgousopoulou E., Chrysohoou C., Tousoulis D., Pitsavos C. Comparison of the Mediterranean diet and the Dietary Approach Stop Hypertension in reducing the risk of 10-year fatal and non-fatal CVD events in healthy adults: the ATTICA Study (2002–2012). *Public Health Nutr*. 2021; 24 (9): 2746–57. DOI: <https://doi.org/10.1017/S136898002000230X>
 21. Siervo M., Lara J., Chowdhury S., Ashor A., Oggioni C., Mathers J.C. Effects of the Dietary Approach to Stop Hypertension (DASH) diet on cardiovascular risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr*. 2015; 113 (1): 1–15. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114514003341>
 22. Nilsson A., Halvardsson P., Kadi F. Adherence to DASH-Style dietary pattern impacts on adiponectin and clustered metabolic risk in older women. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 805. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040805>
 23. Soltani S., Benisi-Kohansal S., Azadbakht L., Esmailzadeh A. Association between adherence to «dietary approaches to stop hypertension» eating plan and breast cancer. *Nutr Cancer*. 2021; 73 (3): 433–41. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2020.1756354>
 24. Shahriarpour Z., Nasrabadi B., Shariati-Bafghi S.E., Karamati M., Rashidkhani B. Adherence to the dietary approaches to stop hypertension (DASH) dietary pattern and osteoporosis risk in postmenopausal Iranian women. *Osteoporos Int*. 2020; 31 (11): 2179–88. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-020-05450-9>
 25. Liang H., Beydoun H.A., Hossain S., Maldonado A., Zonderman A.B., Fanelli-Kuczmarski M.T., et al. Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) score and its association with sleep quality in a national survey of middle-aged and older men and women. *Nutrients*. 2020; 12 (5): e1510. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051510>
 26. de Menezes E.V.A., Sampaio H.A.C., Carioca A.A.F., Parente N.A., Brito F.O., Moreira T.M.M., et al. Influence of Paleolithic diet on anthropometric markers in chronic diseases: systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2019; 18 (1): 41. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-019-0457-z>
 27. Manheimer E.W., van Zuuren E.J., Fedorowicz Z., Pijl H. Paleolithic nutrition for metabolic syndrome: systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2015; 102 (4): 922–32. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113613>
 28. Otten J., Stomby A., Waling M., Isaksson A., Tellstrom A., Lundun-Olsson L., et al. Benefits of a Paleolithic diet with and without supervised exercise on fat mass, insulin sensitivity, and glycemic control: a randomized controlled trial in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017; 3 (1): 1. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2828>
 29. Grosso G., Marventano S., Yang J., Micek A., Pajak A., Scalfi L., et al. A comprehensive meta-analysis on evidence of Mediterranean diet and cardiovascular disease: are individual components equal? *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57: 3218–32. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1107021>
 30. Fu L., Xu B.T., Xu X.R., Gan R.Y., Zhang Y., Xia E.Q., et al. Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits. *Food Chem*. 2011; 129: 345–50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.04.079>
 31. Mahmood S., Shah K.U., Khan T.M., Nawaz S., Rashid H., Ali Baqar S.W., et al. Non-pharmacological management of hypertension: in the light of current research. *Ir J Med Sci*. 2019; 188 (2): 437–52. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-018-1889-8>

Для корреспонденции

Муразов Ярослав Геннадьевич – кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России
 Адрес: 197758, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68
 Телефон: (812) 596-65-52
 E-mail: yaroslav84@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>

Муразов Я.Г., Нюганен А.О., Артемьева А.С.

Оценка химиопрофилактического потенциала полипренолов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. на модели канцерогенеза предстательной железы у самцов крыс Wistar

Evaluation of the chemopreventive potential of polyphenols from the needles of *Picea abies* L. and *Pinus sylvestris* L. using the model of prostate carcinogenesis in male Wistar rats

Murazov Ya.G., Nyuganen A.O., Artemyeva A.S.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, Российская Федерация

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197758, Saint Petersburg, Pesochnyy Settlement, Russian Federation

На протяжении десятилетий во всем мире одной из самых обсуждаемых идей по снижению бремени от онкологических заболеваний является идея химиопрофилактики рака с помощью малотоксичных агентов. Имеются объективные данные о том, что полипренолы (полиизопреноидные спирты) являются перспективными средствами химиопрофилактики рака.

Цель работы – изучить антиканцерогенную активность комплекса полипренолов (основные полипренолы: пренол-14, пренол-15, пренол-16 и пренол-17) в отношении предопухоловых изменений (простатической интраэпителиальной неоплазии, ПИН) и рака предстательной железы (РПЖ).

Материал и методы. Индукцию канцерогенеза предстательной железы выполняли по модифицированному протоколу двухстадийной модели. Половозрелым самцам крыс Wistar после хирургической кастрации однократно внутривенно вводили *N*-метил-*N*-нитрозомочевину, после чего длительно внутрибрюшинно вводили смесь четырех эфиров тестостерона. Животные с исходной массой

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Муразов Я.Г., Нюганен А.О., Артемьева А.С. Оценка химиопрофилактического потенциала полипренолов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. на модели канцерогенеза предстательной железы у самцов крыс Wistar // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 104–115. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-104-115>

Статья поступила в редакцию 12.02.2021. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The research had no financial support.

Conflict of interest. The authors declare that there is no conflict of interest.

For citation: Murazov Ya.G., Nyuganen A.O., Artemyeva A.S. Evaluation of the chemopreventive potential of polyphenols from the needles of *Picea abies* L. and *Pinus sylvestris* L. using the model of prostate carcinogenesis in male Wistar rats. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 104–115. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-104-115> (in Russian)

Received 12.02.2021. **Accepted** 17.05.2021.

тела 328 ± 39 г были рандомизированы на 3 группы: экспериментальная группа ($n=32$) – крысы получали раствор комплекса полипrenoлов в растительном масле $12,5$ мг/кг per os 5 дней в неделю; контрольная группа ($n=38$) – животные получали носитель (растительное масло) $0,5$ мл per os 5 дней в неделю; интактная группа ($n=12$) – животные не получали никаких воздействий. Длительность эксперимента составила 56 нед. По окончании эксперимента, а также у выведенных из эксперимента в терминальном состоянии животных предстательную железу и семенные пузырьки подвергали гистологической обработке, серийно-ступенчатые срезы всех долей предстательной железы и семенных пузырьков оценивали 2 независимых патолога вслепую. Рассчитывали показатели частоты и множественности ПИН и РПЖ.

Результаты. По сравнению с контрольной группой, получавшей носитель, длительное потребление полипrenoлов значимо снижало общую частоту ПИН с $76,5$ до $44,8\%$ [$p=0,0183$; относительный риск (ОР) – $0,59$; 95% доверительный интервал (ДИ) $0,38-0,91$], множественность ПИН на крысу из группы – на $48,4\%$ ($p=0,0081$), частоту ПИН в 2 или 3 отделах предстательной железы – с $55,9$ до $27,6\%$ ($p=0,0402$), частоту ПИН в дорсолатеральном отделе – с $70,6$ до $41,4\%$ ($p=0,0240$), частоту ПИН в вентральном отделе – с $47,1$ до $20,7\%$ ($p=0,0362$). Комплекс полипrenoлов проявил выраженное антиканцерогенное действие в отношении индуцированных опухолей предстательной железы. В группе животных, получавших тестируемый агент, наблюдалось статистически значимое снижение общей частоты РПЖ с $64,7$ до $34,5\%$ ($p=0,0234$; ОР= $0,53$; 95% ДИ $0,30-0,93$), множественности РПЖ на крысу из группы и на крысу-опухоленосителя соответственно на $63,4$ ($p=0,0024$) и $30,6\%$ ($p=0,0240$), частоты РПЖ в 2 или 3 отделах предстательной железы – с $32,4$ до $6,9\%$ ($p=0,0147$), частоты РПЖ в дорсолатеральном отделе – с $58,8$ до $24,1\%$ ($p=0,0101$). Пероральное введение полипrenoлов обеспечило тренд к снижению частоты метастатического РПЖ с $32,4$ до $20,7\%$ ($p=0,3962$).

Заключение. Длительное пероральное потребление комплекса полипrenoлов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. ($12,5$ мг/кг в сутки) значимо подавляет развитие ПИН и РПЖ, индуцированных N-метил-N-нитрозомочевинной и смесью эфиров тестостерона у самцов крыс Wistar. Несмотря на поисковый характер проведенного эксперимента, полученные результаты могут служить обоснованием для дальнейшего изучения полипrenoлов в клинических исследованиях по химиопрофилактике РПЖ.

Ключевые слова: рак предстательной железы, химиопрофилактика, полипrenoлы, канцерогенез, доклиническое исследование

For decades, one of the most popular ideas in reducing the burden of cancer worldwide is the idea of cancer chemoprevention with low-toxic agents. There is an evidence that polyphenols (polyisoprenoid alcohols) are perspective agents for cancer chemoprevention. The aim of the study is to investigate anticancer activity of the polyphenol complex (the main polyphenols are prenol-14, prenol-15, prenol-16 and prenol-17) against prostate cancer (PCa) and its precursor (prostatic intraepithelial neoplasia, PIN).

Material and methods. For induction of prostate carcinogenesis we used modified protocol of two-stage model. Mature male Wistar rats were administrated with single intravenous injection of N-methyl-N-nitrosourea and chronic intraperitoneal injections of four testosterone esters following surgical castration. Animals with an initial body weight of 328 ± 39 g were randomized into 3 groups: experimental group ($n=32$) – animals received polyphenols complex 12.5 mg/kg per os diluted in vegetable oil 5 days a week; control group ($n=38$) – animals received vehicle (vegetable oil) 0.5 ml per os 5 days a week; intact group ($n=12$) – animals without intervention. Duration of the experiment was 56 weeks. At the end of the study and in euthanized animals in terminal state as well, the prostate and seminal vesicles were processed by histological technique and serial step sections of all lobes were assessed blindly by two independent pathologists. Incidence and multiplicity of precancerous lesion (PIN) and prostate tumors were calculated.

Results. Compared with the control group, long-term consumption of polyphenols significantly reduced the overall incidence of PIN from 76.5 to 44.8% ($p=0.0183$; relative risk, RR= 0.59 ; 95% CI $0.38-0.91$), multiplicity of PIN per rat per group by 48.4% ($p=0.0081$), the incidence of PIN in 2 or 3 lobes of the prostate from 55.9 to 27.6% ($p=0.0402$), the incidence of PIN in the dorsolateral prostate from 70.6 to 41.4% ($p=0.0240$), the incidence of PIN in the ventral lobe from 47.1 to 20.7% ($p=0.0362$). The polyphenol complex exhibited a pronounced anticancer effect against induced prostate tumors. In the group of animals receiving the tested agent, there was a significant decrease in the total incidence of PCa from 64.7 to 34.5% ($p=0.0234$; RR= 0.53 ; 95% CI $0.30-0.93$), as well as the multiplicity of PCa per rat per group and per PIN carrier by 63.4% ($p=0.0024$) and by 30.6% ($p=0.0240$) respectively. In the polyphenols group we observed significant decrease in the incidence of prostate cancer in 2 or 3 lobes from 32.4 to 6.9% ($p=0.0147$) and the incidence of PCa in the dorsolateral prostate from 58.8 to 24.1% ($p=0.0101$). Oral administration of polyphenols provided a nonsignificant trend towards a decrease in the incidence of metastatic prostate cancer from 32.4 to 20.7% ($p=0.3962$).

Conclusion. Chronic oral consumption of polyphenols from the needles of *Picea abies* L. and *Pinus sylvestris* L. (12.5 mg/kg per day) significantly suppresses the development of PIN and PCa induced by MNM and a mixture of testosterone esters in male Wistar rats. Despite the exploratory nature of the study, our results can serve the rationale for further investigation of polyphenols in prostate cancer chemoprevention trials.

Keywords: prostate cancer, chemoprevention, polyphenols, cancerogenesis, preclinical study

Рак предстательной железы (РПЖ) – важнейшая медицинская и медико-социальная проблема современности. В 2020 г. в мире РПЖ занимал 2-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости и 6-е место в структуре смертности среди мужского населения [1]. Между тем РПЖ является онкологической патологией, ранняя диагностика и немедленное агрессивное лечение которой часто могут нанести больше вреда

здоровью мужчины, чем пользы. Это объясняется главным образом выявлением в ходе рутинного определения уровня простатического специфического антигена так называемых индолентных, или клинически незначимых, случаев РПЖ [2]. К сожалению, большинство пациентов с биологически индолентными формами РПЖ все еще подвергаются радикальным методам лечения, а не включаются в программы активного наблюдения.

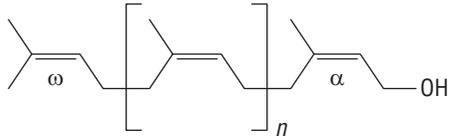


Рис. 1. Общая структурная формула полипrenoлов

Fig. 1. Structural formula of polyphenols

Чаще всего РПЖ – это медленно растущая опухоль («опухоль-черепаха»). С момента обнаружения опухоли до развития клинически значимой формы заболевания могут пройти десятилетия. Эта особенность делает РПЖ идеальной локализацией для разработки средств химиопрофилактики. Внедрение химиопрофилактических агентов позволило бы длительно сдерживать трансформацию индолентного РПЖ или предопухолевых изменений [простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) высокой степени] в клинически значимую форму заболевания [3, 4]. Завершенные крупные клинические интервенционные рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые исследования фазы III по изучению потенциальных средств химиопрофилактики РПЖ немногочисленны. Результаты этих исследований весьма противоречивы. Наиболее высокий уровень доказательности в отношении снижения риска развития РПЖ в настоящее время получен только для лекарственных препаратов из группы ингибиторов 5α-редуктазы (финастерид и дутастерид). В крупномасштабных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) III фазы PCPT (the Prostate Cancer Prevention Trial) и REDUCE (the Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events) эти лекарственные препараты достоверно снижали относительный риск развития РПЖ на 23–25% [5]. Однако ни американское Управление по санитарному

надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA), ни европейские регуляторы не одобрили применение ингибиторов 5α-редуктазы с целью химиопрофилактики РПЖ. Причин этому несколько. Во-первых, финастерид и дутастерид имеют неблагоприятный профиль безопасности для практически здоровых мужчин (снижение либидо, гинекомастия, уменьшение объема эякулята). Во-вторых, в научном сообществе продолжается дискуссия о возможном повышении частоты более агрессивного РПЖ у мужчин, длительно получавших ингибиторы 5α-редуктазы с целью химиопрофилактики РПЖ [5]. Самым крупным РКИ по химиопрофилактике РПЖ из когда-либо проведенных было исследование SELECT (the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), которое включало более 35 000 мужчин. Результаты SELECT оказались обескураживающими и поставили под сомнение саму идею целесообразности химиопрофилактики. Ни селен, ни витамин Е, ни их сочетанное применение достоверно не снижали риск развития РПЖ при периоде наблюдения с медианой 5,5 года. Базируясь на этих данных, исследование было преждевременно прекращено. Кроме того, при медиане периода наблюдения 7 лет в группе мужчин, получавших терапевтические дозы α-токоферола ацетата (400 мг/сут), неожиданно было установлено статистически значимое повышение риска развития РПЖ на 17% [6]. В менее крупных клинических исследованиях получены обнадеживающие результаты для ряда соединений растительного происхождения (ликопин, эпигаллокатехин-3-галлат, сульфорафан, индол-3-карбинол, ресвератрол, кверцетин, куркумин и др.) [7]. Однако этих данных пока недостаточно, чтобы однозначно рекомендовать их для химиопрофилактики РПЖ.

Поиск эффективных и безопасных средств химиопрофилактики РПЖ для внедрения в национальные про-

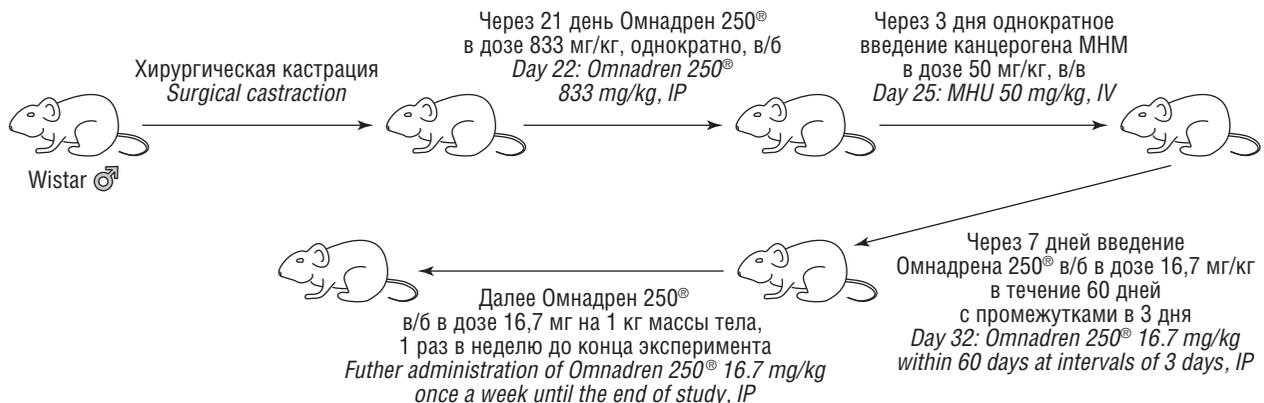
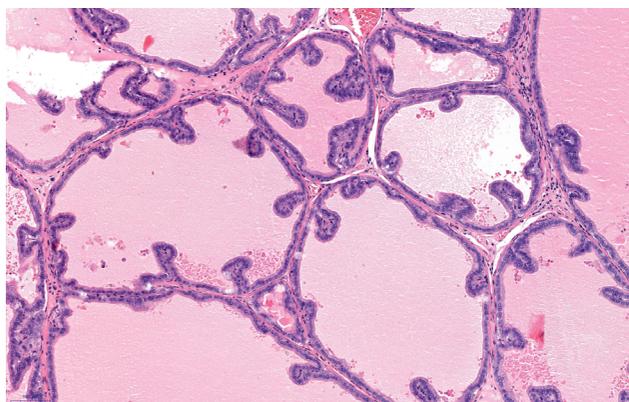


Рис. 2. Схема индукции канцерогенеза предстательной железы в эксперименте

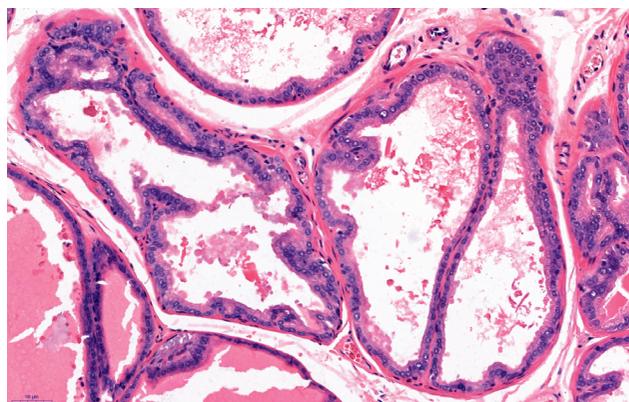
В/б – внутривнутрибрюшинно; в/в – внутривенно; МНМ – N-метил-N-нитрозомочевина.

Fig. 2. Induction of prostate carcinogenesis, schematic illustration

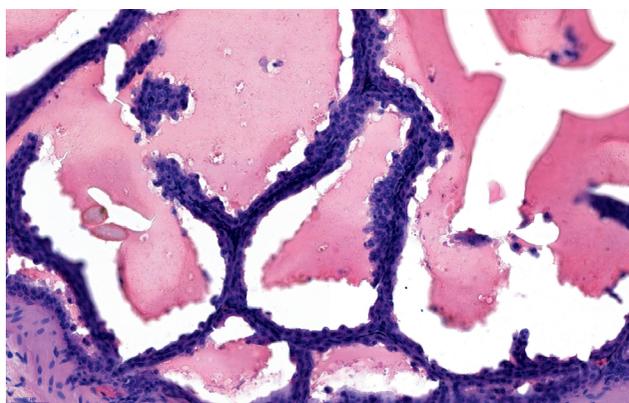
IP – intraperitoneally; IV – intravenously; MNU – N-methyl-N-nitrosourea.



А/А



Б/В



В/С

Рис. 3. Микроскопическая картина серийных срезов отделов предстательной железы intactных крыс, вариант нормы

А – дорсолатеральный отдел, $\times 120$; Б – вентральная доля, $\times 240$; В – передняя доля, $\times 220$. Окрашивание гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Normal histological structure of the rat prostate

A – dorsolateral prostate, $\times 120$; B – ventral lobe, $\times 240$; C – anterior lobe, $\times 220$. Staining with hematoxylin and eosin.

граммы мужского здоровья до сих пор не теряет своей актуальности и привлекательности. Ключевым этапом в поиске и изучении перспективных химиопрофилактических агентов являются доклинические испытания на адекватных моделях *in vivo*. Наиболее часто для этих целей используются грызуны [8]. В условиях конвенционального вивария и ограниченных финансовых ресурсов оптимальной тест-системой для моделирования канцерогенеза предстательной железы (ПЖ) являются аутбредные крысы Wistar. Известно, однако, что частота спонтанных опухолей ПЖ у самцов крыс Wistar крайне низкая [9]. Моделирование канцерогенеза ПЖ у этих животных осуществляется путем сочетанного введения канцерогена N-метил-N-нитрозомочевины (МНМ) и препаратов тестостерона кастрированным самцам. Такие комбинированные модели обеспечивают высокую частоту развития РПЖ и предопухолевых изменений ПЖ (ПИН), которые воспроизводят патологию у человека [10–12].

Полипrenoлы, выделенные из древесной зелени хвойных пород, являются перспективными агентами для изучения химиопрофилактических эффектов в отношении канцерогенеза ПЖ. Полипrenoлы – это природные длинноцепочечные изопреноидные спирты (рис. 1). Полиизопреноидные спирты являются мембранными липидами, которые присутствуют во всех клетках: от архей до высших эукариот. В организме человека данный класс соединений присутствует

в виде α -ненасыщенных полипренолов – долихолов. Фосфорилированные долихолы выступают в роли липидного переносчика сахаров на ранних стадиях N-гликозилирования белков. Полипренолсодержащие соединения обеспечивают стабильность клеточных мембран. Высокие количества долихолов обнаружены в яичках и гипофизе человека [13]. Учитывая разнообразные биологические эффекты долихолов и их предшественников полипренолов, можно предположить наличие антиканцерогенных свойств у данного класса природных соединений.

Цель работы – изучить химиопрофилактическую активность комплекса полипренолов (КоП) высокой степени очистки из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. на модели канцерогенеза ПЖ у самцов крыс Wistar.

Материал и методы

Комплекс полипренолов высокой степени очистки экстрагирован из нейтральной фракции хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. Суммарное содержание полипренолов – не менее 95%, основные полипrenoлы: пренол-14, пренол-15, пренол-16 и пренол-17. В работе использовали МНМ (Sigma-Aldrich Corp., США) и смесь эфиров тестостерона (Омнадрен 250[®], производство Jelfa, Польша), 1 мл раствора которого содержит тестостерона пропионата 30,0 мг, тестостерона фенилпропионата

Таблица 1. Влияние комплекса полипrenoлов на частоту и множественность простатической интраэпителиальной неоплазии у крыс, подвергнутых воздействию кастрации, N-метил-N-нитрозомочевины и смеси эфиров тестостерона

Table 1. The effect of complex of polyprenols on the incidence and multiplicity of prostatic intraepithelial neoplasia in castrated rats, treated with N-methyl-N-nitrosourea and testosterone ethers mixture

Показатель Parameter	Группа/Group		p, OP (95% ДИ) p, RR (95% CI)
	контроль control	комплекс полипrenoлов complex of polyprenols	
Число эффективных животных, n/Number of effective animals, n	34	29	
Общая частота ПИН, абс. (%) PIN overall incidence, abs (%)	26 (76,5)	13 (44,8)	p=0,0183 ^a ; OP=0,59 (95% ДИ 0,38–0,91)
День выявления первой ПИН/Day of the first PIN diagnosis	244	256	–
Количество выявленных отделов ПЖ с ПИН Total number of the prostate lobes with PIN	52	23	–
Среднее число отделов ПЖ с ПИН на крысу из группы (M±m) Prostate lobes with PIN per rat per group (M±m)	1,53±0,19	0,79±0,19	p=0,0081 ^b
Среднее число отделов ПЖ с ПИН на носителя ПИН (M±m) Prostate lobes with PIN per PIN carrier (M±m)	2,00±0,15	1,77±0,20	–
Число крыс с ПИН в 1 отделе ПЖ, абс. (%) Rats with PIN in 1 lobe, abs (%)	7 (20,6)	5 (17,2)	–
Число крыс с ПИН в 2 или 3 отделах ПЖ, абс. (%) Rats with PIN in 2 or 3 lobes, abs (%)	19 (55,9)	8 (27,6)	p=0,0402 ^a
Число крыс с ПИН в дорсолатеральном отделе ПЖ, абс. (%) Rats with PIN in the dorsolateral prostate, abs (%)	24 (70,6)	12 (41,4)	p=0,0240 ^a
Число крыс с ПИН в вентральном отделе ПЖ, абс. (%) Rats with PIN in the ventral prostate, abs (%)	16 (47,1)	6 (20,7)	p=0,0362 ^a
Число крыс с ПИН в переднем отделе ПЖ, абс. (%) Rats with PIN in the anterior prostate, abs (%)	12 (35,3)	5 (17,2)	–

Примечание. Контроль – крысы получали носитель (подсолнечное масло); комплекс полипrenoлов – крысы получали масляный раствор полипrenoлов 12,5 мг/кг; ^a – точный критерий Фишера; ^b – t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Note. Control – rats received vehicle (vegetable oil); complex of polyprenols – rats were fed with polyprenol's oil solution 12 mg/kg. ^a – Fisher's exact test; ^b – unpaired t-test. Here and in table 2: the abbreviations are explained in the text.

и изокапроната – по 60,0 мг, тестостерона капроната – 100,0 мг, бензилового спирта – 50,0 мг, арахисового масла для инъекций – до 1,0 мл.

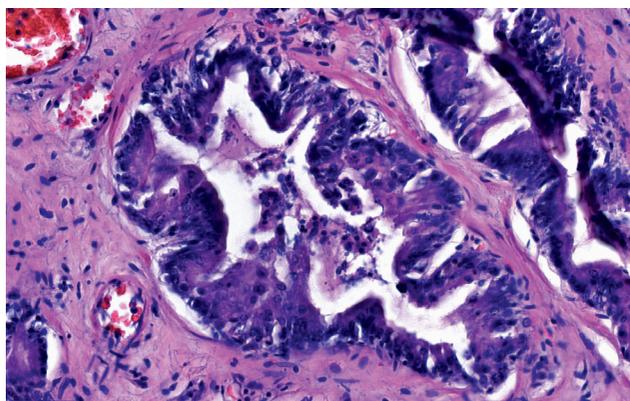
Эксперимент был проведен на 82 половозрелых аутбредных крысах-самцах Wistar, полученных из ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово» со средней исходной массой тела 328±39 г. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. Уход и все манипуляции с животными выполнялись в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123) и Директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС о защите животных, использующихся для научных целей. Животные содержались в конвенциональном виварии в стандартных условиях: температура воздуха 20–24 °С, относительная влажность 50–60%, 12-часовой цикл светлого/темного времени суток. Крысы получали полнорационный брикетированный комбикорм (ООО «Лабораторкорм», Россия) и водопроводную питьевую воду *ad libitum*.

Индукцию канцерогенеза ПЖ проводили с использованием собственной модификации комбинированной двухстадийной модели. Схематически модель представлена на рис. 2.

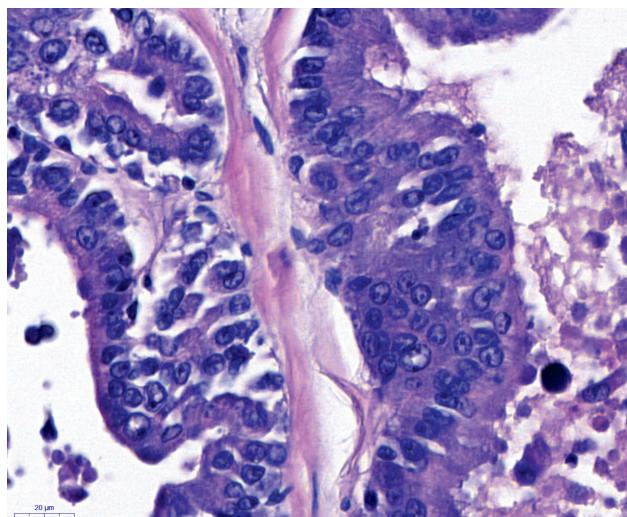
Дизайн эксперимента. Крысы были рандомизированы на 3 группы: животные экспериментальной группы

(КоП, n=32) получали КоП в дозе 12,5 мг на 1 кг массы тела *per os* в виде раствора в подсолнечном масле 5 дней в неделю; крысы контрольной группы (n=38) получали носитель (подсолнечное масло) 0,5 мл *per os* 5 дней в неделю; животные интактной группы (n=12) не получали никаких воздействий.

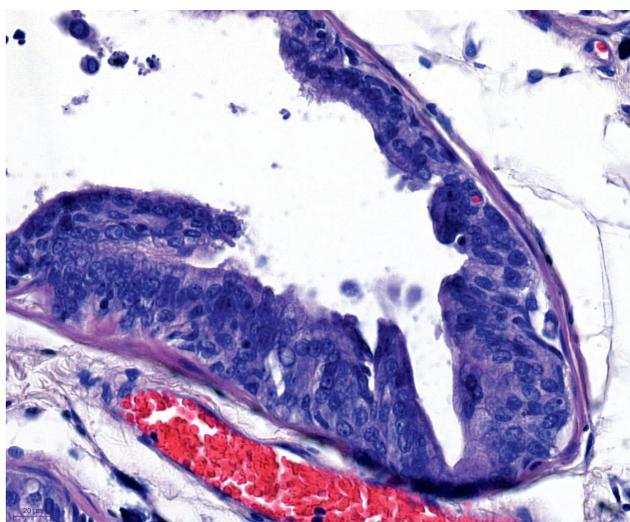
Длительность эксперимента составила 56 нед. По окончании эксперимента, а также у выведенных из эксперимента в терминальном состоянии и павших животных проводилась полная аутопсия каждой крысы. ПЖ у животных забирали в виде дорсолатерального комплекса с вентральными долями (*ventral prostate*), отдельно забирали семенные пузырьки с передними долями (*anterior prostate*). Гистологическую обработку материала выполняли по модифицированной методике, предложенной D.L. McCormick и соавт. [14]. Все отделы (доли) ПЖ, передняя простата с семенными пузырьками подвергали заливке отдельно. Готовили серийно-ступенчатые срезы отделов ПЖ (по 5 мкм каждый) с шагом микротомы 500 мкм. Выполняли минимум 4 среза каждой доли ПЖ. После окраски гематоксилином и эозином 2 патолога анализировали срезы вслепую при световой микроскопии. Все показатели рассчитывали по отношению к эффективным крысам, т.е. дожившим до выявления первого случая ПИН или РПЖ. В экспериментальной и контрольной группах рассчитывали следующие показатели.



A/A



B/B



B/C

Рис. 4. Очаги простатической интраэпителиальной неоплазии в предстательной железе крыс, подвергнутых воздействию кастрации, N-метил-N-нитрозомочевины и смеси эфиров тестостерона

A – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени дорсолатерального отдела, $\times 400$; B – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени дорсолатерального отдела, $\times 600$; B – простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой степени дорсолатерального отдела, $\times 400$. Окрашивание гематоксилином и эозином.

Fig. 4. Prostatic intraepithelial neoplasia focuses in castrated rats, administrated with N-methyl-N-nitrosourea and testosterone ethers mixture

A – high-grade prostatic intraepithelial neoplasia of the dorso-lateral prostate, $\times 400$; B – high-grade prostatic intraepithelial neoplasia of the dorsolateral prostate, $\times 600$; C – high-grade prostatic intraepithelial neoplasia of the dorsolateral prostate, $\times 400$. Staining with hematoxylin and eosin.

1. Общая частота ПИН и РПЖ – отношение числа крыс с выявленными случаями рака во всех отделах ПЖ или ПИН к числу эффективных животных.
2. День выявления первого случая ПИН и РПЖ.
3. Количество выявленных долей ПЖ с очагами ПИН и РПЖ.
4. Общая множественность ПИН и РПЖ в двух показателях:
 - среднее число ПИН и РПЖ на крысу из группы, когда количество всех выявленных случаев РПЖ делили на общее количество крыс в группе;
 - среднее число ПИН и РПЖ на опухоленосителя, когда количество всех выявленных случаев РПЖ делили на количество крыс, только имеющих РПЖ.
5. Множественность ПИН и РПЖ путем расчета частоты ПИН и РПЖ в одном отделе ПЖ и частоты ПИН и РПЖ одновременно в 2 или 3 отделах ПЖ.
6. Частота ПИН и РПЖ отдельно в каждом отделе ПЖ: дорсолатеральном, вентральном и переднем.
7. Частота метастатического РПЖ.

8. Простатический индекс (ПИ) рассчитывали по формуле:

$$(PW/BW) \times 100,$$

где *PW* – масса дорсолатерального отдела и вентральных долей, *BW* – масса тела животного. ПИ в каждой группе рассчитывали для животных без макроскопически определяемых крупных опухолей ПЖ.

Статистическую обработку результатов эксперимента проводили с помощью пакета GraphPad Prism версии 8.0 и jamovi версии 1.6.12. Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка и квантильных диаграмм (QQ plots). Тест Левина использовали для оценки равенства дисперсий; *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок применяли для анализа показателей двух групп. Однофакторный дисперсионный анализ (one-way ANOVA) использовали для множественных сравнений нормально распределенных количественных данных. Критерий Краскела–Уоллиса с post-hoc тестом Данна (Dunn's test) использовали для множественных сравнений количественных дан-

Таблица 2. Влияние комплекса полипrenoлов на частоту и множественность рака предстательной железы у крыс, подвергнутых воздействию кастрации, N-метил-N-нитрозомочевины и смеси эфиров тестостерона

Table 2. The effect of complex of polyprenols on the incidence and multiplicity of prostate cancer in castrated rats, treated with N-methyl-N-nitrosourea and testosterone ethers mixture

Показатель Parameter	Группа/Group		p, OP (95% ДИ) p, RR (95% CI)
	контроль control	комплекс полипrenoлов complex of polyprenols	
Число эффективных животных, n / Number of effective animals, n	34	29	
Общая частота РПЖ, абс. (%) Prostate cancer overall incidence, abs (%)	22 (64,7)	10 (34,5)	p=0,0234 ^b , OP=0,53 (95% ДИ 0,30–0,93)
Количество выявленных отделов ПЖ с РПЖ Total number of the prostate lobes with prostate cancer	38	12	–
День выявления 1-го случая РПЖ Day of the first prostate cancer diagnosis	302	343	–
Среднее число РПЖ на крысу из группы, mean ± SEM Prostate lobes with prostate cancer per rat per group, mean ± SEM	1,12±0,18	0,41±0,12	p=0,0024 ^c
Среднее число РПЖ на опухоленосителя, mean ± SEM Prostate lobes with prostate cancer per prostate cancer carrier, mean ± SEM	1,73±0,18	1,20±0,13	p=0,0240 ^c
Число крыс с метастатическим РПЖ, абс. (%) Rats with metastatic prostate cancer, abs. (%)	11 (32,4)	6 (20,7)	–
День выявления первого случая метастатического РПЖ Day of the first metastatic prostate cancer diagnosis	333	343	–
Число крыс с РПЖ в 1 отделе ПЖ, абс. (%) Rats with prostate cancer in 1 lobe, abs (%)	11 (32,4)	8 (27,6)	–
Число крыс с РПЖ в 2 или 3 отделах ПЖ, абс. (%) Rats with prostate cancer in 2 or 3 lobes, abs (%)	11 (32,4)	2 (6,9)	p=0,0147 ^b
Число крыс с РПЖ в дорсолатеральном отделе, абс. (%) Rats with prostate cancer in the dorsolateral prostate, abs (%)	20 (58,8)	7 (24,1)	p=0,0101 ^b
Число крыс с РПЖ в вентральном отделе, абс. (%) Rats with prostate cancer in the ventral prostate, abs (%)	2 (5,9)	0	–
Число крыс с РПЖ в переднем отделе, абс. (%) Rats with prostate cancer in the anterior prostate, abs (%)	10 (29,4) ^a	5 (17,2)	–

Примечание. Контроль – крысы получали носитель (подсолнечное масло); комплекс полипrenoлов – крысы получали масляный раствор полипrenoлов 12,5 мг/кг; ^a – у 6 крыс аденокарцинома обнаружена одновременно в правой и левой передней доле ПЖ; ^b – точный критерий Фишера; ^c – t-критерий Стьюдента для независимых выборок.

Note. Control – rats received vehicle (vegetable oil); complex of polyprenols – rats were fed with polyprenol's oil solution 12.5 mg/kg; ^a – 6 rats had adenocarcinoma in the right and left anterior prostate simultaneously; ^b – Fisher's exact test; ^c – unpaired t-test.

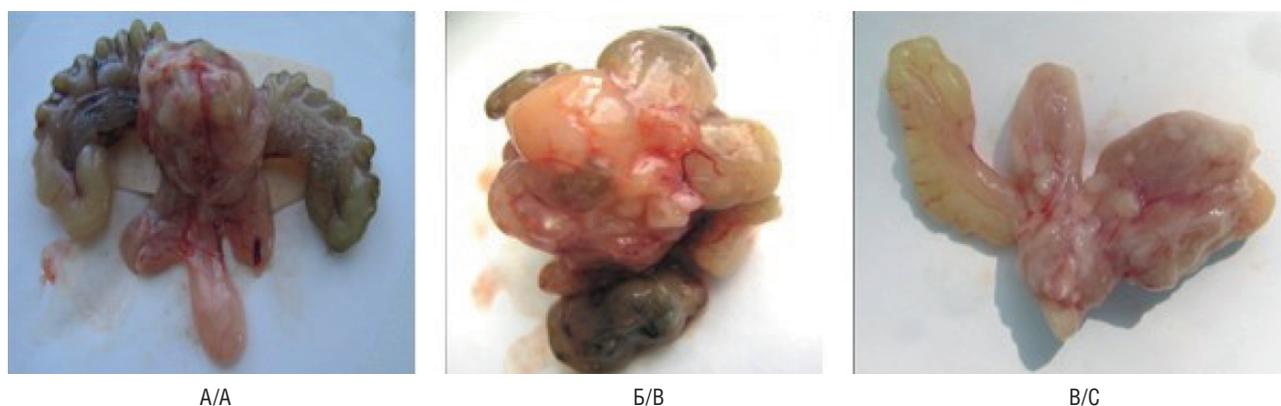


Рис. 5. Макропрепараты опухолей предстательной железы, индуцированных N-метил-N-нитрозомочевинной и смесью эфиров тестостерона у кастрированных крыс

A – опухоль дорсолатерального отдела; B – опухоль дорсолатерального отдела с инвазией в вентральные, передние доли и семенные пузырьки; B – опухоль дорсолатерального отдела с инвазией в вентральные доли, семенной пузырек и переднюю долю с одной стороны.

Fig. 5. Macroscopic view of prostate tumors, induced by N-methyl-N-nitrosourea and mixture of testosterone esters in castrated rats

A – tumor of the dorsolateral prostate; B – tumor of the dorsolateral prostate with invasion of the ventral lobes, anterior lobes and seminal vesicles; C – tumor of the dorsolateral prostate with invasion of the ventral lobes, seminal vesicle and the anterior prostate on one side.

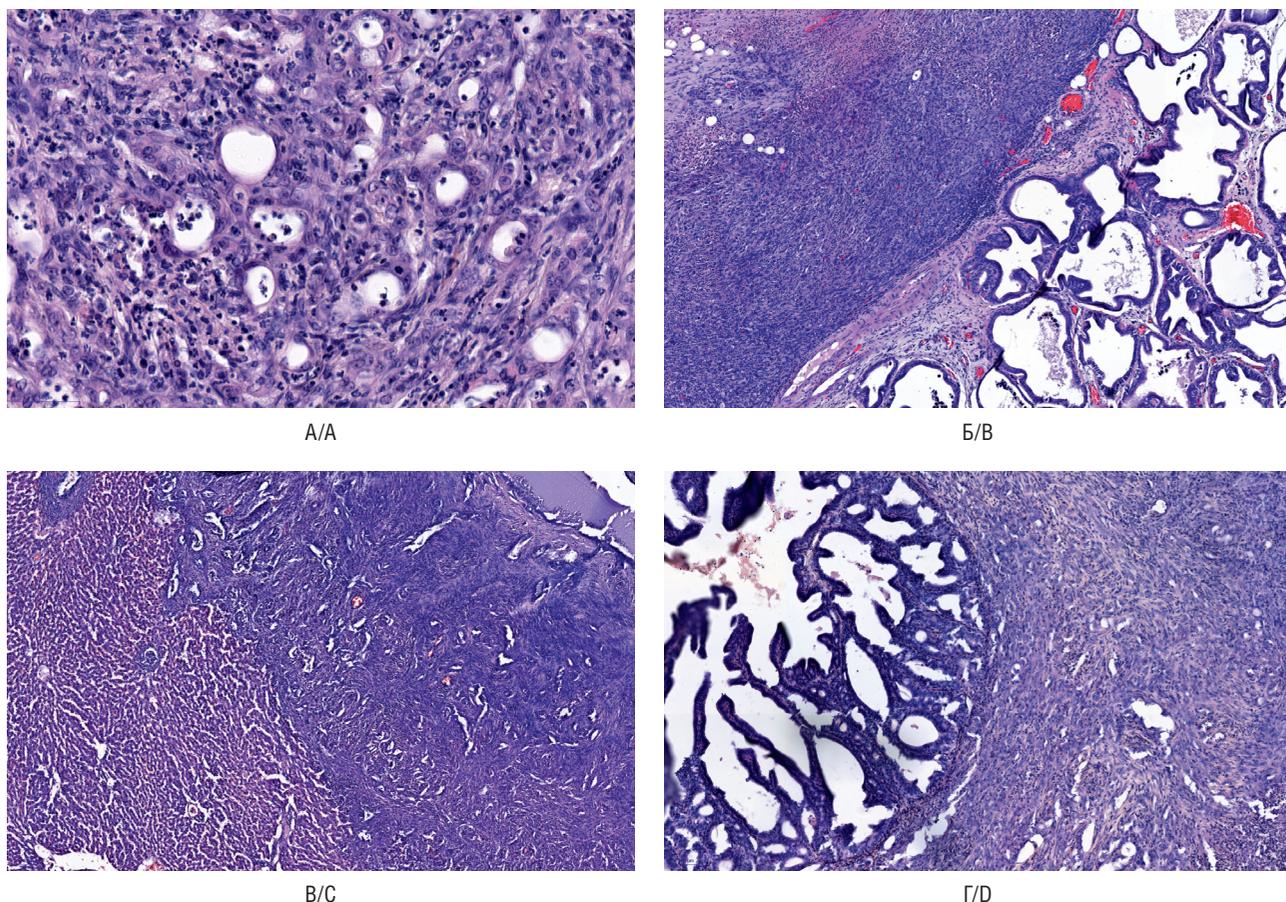


Рис. 6. Микроскопическая картина индуцированных опухолей предстательной железы

А – очаг ацинарной аденокарциномы, $\times 400$; Б – аденокарцинома вентральной доли рядом с нормальными ацинусами, $\times 75$; В – метастаз аденокарциномы предстательной железы в печень, $\times 60$; Г – инвазия опухоли в семенной пузырек, $\times 100$. Окрашивание гематоксилином и эозином.

Fig. 6. Histopathology of induced prostate tumors

A – focus of acinar adenocarcinoma, $\times 400$; B – adenocarcinoma of the ventral lobe and normal acini, $\times 75$; C – liver metastasis from prostate adenocarcinoma, $\times 60$; D – seminal vesicle invasion, $\times 100$. Staining with hematoxylin and eosin.

ных, имевших ненормальное распределение. В случае множественных сравнений приведено скорректированное значение уровня значимости (*adjusted p*). Точный критерий Фишера использовали для сравнения дихотомических переменных. Все критерии были двусторонними. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Размер эффекта рассчитывали в виде относительного риска (ОР) и границ его 95% доверительного интервала (ДИ).

Результаты

Воздействия, индуцирующие канцерогенез ПЖ, значимо снижали массу тела животных. К окончанию эксперимента, а также у животных, подвергнутых эвтаназии в терминальном состоянии, масса тела крыс в интактной, контрольной и экспериментальной группах соста-

вила соответственно $472,2 \pm 11,2$, $368,2 \pm 12,1$ и $352,9 \pm 16,9$ г (one-way ANOVA, $p < 0,0001$). В интактной группе до окончания эксперимента погибла 1 из 12 крыс от пневмонии. У всех интактных крыс на аутопсии ПЖ была без видимых макроскопических изменений. При гистологическом анализе серийных срезов дорсолатеральный отдел, вентральные доли, семенные пузырьки и прилежащие к ним передние доли соответствовали варианту нормы ПЖ крысы (рис. 3).

Количество эффективных животных в интактной, экспериментальной и контрольной группах составило 12, 34 и 29 соответственно. Обобщенные данные о влиянии полипренолов на развитие ПИН представлены в табл. 1.

Как следует из данных табл. 1, КоП статистически значимо снижал общую частоту ПИН, множественность ПИН на крысу из группы, частоту ПИН в 2 или 3 отделах ПЖ, частоту ПИН в дорсолатеральном отделе ПЖ, частоту ПИН в вентральном отделе ПЖ.

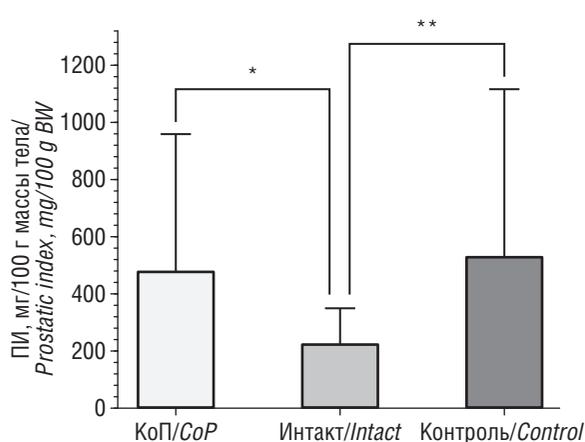


Рис. 7. Влияние масляного раствора полипrenoлов и носителя (подсолнечное масло) на величину простатического индекса (ПИ) крыс, подвергнутых кастрации, воздействию N-метил-N-нитрозомочевина и смеси эфиров тестостерона

Данные представлены в виде медианы с размахом (range). Критерий Краскела–Уоллиса, $p < 0,0001$; * – множественное сравнение тестом Данна (КоП против Интакт), adjusted $p = 0,0008$; ** – множественное сравнение тестом Данна (Контроль против Интакт), adjusted $p < 0,0001$. КоП – крысы получали масляный раствор полипrenoлов 12,5 мг/кг.

Fig. 7. Effect of polyphenol's oil solution and vehicle (vegetable oil) on prostatic index of castrated rats, treated with N-methyl-N-nitrosourea and mixture of testosterone esters

Values are median with range. Kruskal–Wallis test, $p < 0,0001$; * – Dunn's multiple comparisons test (CoP vs. Intact), adjusted $p = 0,0008$; ** – Dunn's multiple comparisons test (Control vs. Intact), adjusted $p < 0,0001$. CoP – rats were fed with polyphenol's oil solution 12.5 mg/kg; BW – body weight.

У значительного числа крыс из контрольной группы был поставлен диагноз ПИН. В большинстве случаев у крыс с диагнозом ПИН наблюдали распространенные структурные изменения ткани отделов ПЖ, скопления ацинусов с ПИН в очаги, чаще всего – множественные, в нескольких отделах ПЖ. Наиболее часто ПИН обнаруживали в дорсолатеральном отделе ПЖ (70,6% случаев), реже – в вентральном и переднем отделах ПЖ. Как правило, при выявлении распространенной ПИН у крыс в отделах ПЖ была одновременно ПИН высокой и низкой степени. Микрофотографии ПИН представлены на рис. 4.

В табл. 2 приведены сравнительные данные о частоте и множественности РПЖ у крыс контрольной и экспериментальной групп.

Комплекс полипrenoлов проявил выраженное антиканцерогенное действие в отношении индуцированных опухолей ПЖ. По сравнению с контрольной группой КоП статистически значимо уменьшал общую частоту РПЖ, множественность РПЖ на крысу из группы и на крысу-опухоленосителя, частоту РПЖ в 2 или 3 отделах ПЖ, частоту РПЖ в дорсолатеральном отделе. Кроме того, в группе животных, получавших полипrenoлы, наблюдался тренд к снижению частоты метастатического РПЖ ($p = 0,3962$) (см. табл. 2).

Первые случаи РПЖ у крыс, в том числе метастатического РПЖ, были обнаружены в конце первого года эксперимента. У многих крыс с РПЖ из контрольной группы наблюдались выраженные симптомы нижних мочевых путей: нарушение или блокирование мочеиспускания, гематурия, растянутый и туго заполненный мочевой пузырь при пальпации брюшной полости. Таких крыс в терминальном состоянии выводили из эксперимента. На аутопсии обнаруживали крупные опухолевые поражения ПЖ в нижнем отделе брюшной полости и малом тазу, иногда опухоль прорастала все отделы ПЖ и выглядела единым конгломератом. Макроскопический вид индуцированных опухолей ПЖ представлен на рис. 5.

По гистологическому типу все выявленные случаи РПЖ были аденокарциномами, в основном низкой степени дифференцировки (индекс Глисона 8–10 баллов). На рис. 6 представлены микрофотографии опухолей ПЖ. В подавляющем большинстве образцов опухоли ПЖ были представлены аденокарциномой ацинарного, ацинарно-папиллярного и солидного строения от единичных фокусов до 1,2 мм в наибольшем измерении до тотального замещения ткани ПЖ. Опухолевые клетки с умеренным и выраженным полиморфизмом, редкими митозами и умеренно выраженными апоптотическими явлениями. Опухолевые железы имели вид от простых трубчатых до крибриформных. В части образцов отмечалась выраженная смешанно-клеточная воспалительная инфильтрация, обширные поля некрозов, а также выраженные десмопластические изменения стромы и саркоматоидные изменения опухолевых клеток.

Длительное введение смеси эфиров тестостерона было ассоциировано со статистически значимым увеличением ПИ в экспериментальной и контрольной группах по сравнению с интактными животными. При этом значимых различий в ПИ между показателями животных контрольной и экспериментальной групп не выявлено (рис. 7).

Обсуждение

Считается, что химиопрофилактика способна снизить заболеваемость и смертность от РПЖ среди мужского населения [15]. Привлекательной стратегией для химиопрофилактики данного злокачественного новообразования является длительное потребление малотоксичных средств растительного происхождения. Ранее на описанной в данной статье собственной модификации комбинированной модели канцерогенеза ПЖ нами была продемонстрирована низкая антиканцерогенная активность селена (в виде селенита натрия) [16]. Полученные доклинические данные не противоречат результатам крупномасштабного РКИ SELECT. Следовательно, выбранная модель для тестирования химиопрофилактического потенциала КоП обеспечивает приемлемую предсказательность результатов доклинических испытаний для дальнейших клинических исследований.

Это первое экспериментальное исследование, в котором продемонстрировано, что длительное пероральное

потребление КоП из древесной зелени *Picea abies L.* и *Pinus sylvestris L.* оказывает выраженное антиканцерогенное действие в отношении ПИН и РПЖ. Наблюдаемое снижение частоты и множественности ПИН и РПЖ, по-видимому, связано с множественными биологическими эффектами полипrenoлов и долихолов. Описаны гиполлипидемические и гепатопротекторные свойства полипrenoлов [17]. В исследованиях *in vitro* установлено, что полипrenoлы из листьев *Ginkgo biloba* обладают противовирусной активностью против вируса гриппа А/Н3N2 и гепатита В [18]. Установлены терапевтические эффекты полипrenoлов в отношении гипертензии, гиперхолестеринемии, диабета и при некоторых аутоиммунных заболеваниях (системная красная волчанка). Полипrenoлы не токсичны, не мутагенны, не тератогенны и не канцерогенны для человека [19]. Примечательно, что гидрирование полипrenoлов с образованием долихолов осуществляется у человека с участием фермента SRD5A3 (стероидная 5 α -редуктаза 3-го типа). SRD5A3 участвует в синтезе андрогена 5 α -дигидротестостерона из тестостерона и поддерживает активацию андроген-сигнального каскада на уровне взаимодействия андрогенов с андрогеновыми рецепторами [13].

Выбранная доза введения комплекса полипrenoлов 12,5 мг/кг для крыс в пересчете на максимальную рекомендованную начальную дозу (Maximum Recommended Starting Dose) для I фазы клинических исследований у человека составляет 0,2 мг/кг [20]. Эта доза не превышает верхний допустимый уровень потребления в составе специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище 20 мг/сут (или 0,3 мг/кг для человека массой тела 60 кг), установленный Единными санитарно-эпидемиологическими и гигиеническими требованиями к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю).

Способность полипrenoлов, выделенных из растительного сырья, тормозить опухолевый рост была подтверждена в нескольких исследованиях. Так, противоопухолевая активность полипренилфосфатов была подтверждена в исследованиях *in vitro* на клеточных линиях SGC-7901, LoVo и Hela, а также *in vivo* на моделях трансплантируемых опухолей Hep5, S180, EC у мышей [19, 21]. Н.В. Хи и соавт. (2007) установили, что полипrenoлы из листьев *Ginkgo biloba*, содержащие от 15 до 21

ненасыщенных изопреновых единиц, являются потенциальными регуляторами множественной лекарственной устойчивости [22]. В недавнем исследовании R. Тао и соавт. (2020) нанокмозиты, нагруженные полипrenoлами из листьев *Ginkgo biloba*, ингибировали пролиферацию клеток гепатоцеллюлярной карциномы МНСС97Н [23]. Точный механизм антиканцерогенного действия полипrenoлов остается неизвестным. D.P. Sari и соавт. (2018) на клетках рака толстой кишки человека WiDr продемонстрировали, что полиизопреноиды из листьев мангровых деревьев *N. fruticans* значительно снижали экспрессию Bcl-2 и циклина D1, способствуя апоптозу и остановке клеточного цикла в фазе G0-G1 [24].

Упомянутые выше работы в основном демонстрируют противоопухолевую активность полипrenoлов. В литературе не найдено исследований, в которых изучали бы способность полипrenoлов оказывать воздействие на процессы инициации и промоции канцерогенеза *in vivo*. Полученные нами результаты вместе с данными литературы подтверждают идею о том, что полипrenoлы – потенциальные средства химиопрофилактики рака. Полипrenoлы из древесной зелени хвойных пород являются перспективными агентами для создания биологически активных добавок к пище в форме капсул с масляным раствором, специализированных продуктов диетического питания и функциональных продуктов с целью дальнейшего их клинического изучения.

Заключение

Длительное пероральное потребление КоП из хвои *Picea abies L.* и *Pinus sylvestris L.* в дозе 12,5 мг/кг в сутки значительно подавляет развитие предопухолевых изменений ПЖ (ПИН) и РПЖ, индуцированных МНМ и смесью эфиров тестостерона у кастрированных самцов крыс Wistar. Полученные результаты являются экспериментальным обоснованием для проведения клинических исследований полипrenoлов для первичной химиопрофилактики у мужчин с повышенным риском развития РПЖ, а также для вторичной химиопрофилактики у мужского населения с предопухолевыми изменениями ПЖ (ПИН высокой степени).

Сведения об авторах

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация):

Муразов Ярослав Геннадьевич (Iaroslav G. Murazov) – кандидат биологических наук, научный сотрудник научной лаборатории химиопрофилактики рака и онкофармакологии

E-mail: yaroslav84@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6573-3112>

Нюганен Анна Олеговна (Anna O. Nyuganen) – врач-патологоанатом патологоанатомического отделения

E-mail: annanyuganen@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-2685-5093>

Артемьева Анна Сергеевна (Anna S. Artemyeva) – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом, заведующий патологоанатомическим отделением, руководитель научной лаборатории морфологии опухолей

E-mail: oinochoya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-2948-397X>

Литература

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA Cancer J. Clin.* 2021. Vol. 71, N 3. P. 209–249. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Rawla P. Epidemiology of prostate cancer // *World J. Oncol.* 2019. Vol. 10, N 2. P. 63–89. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
- Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Панченко А.В. Химиопрофилактика рака предстательной железы: обзор клинических и доклинических данных // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2011. № 4. С. 80–85.
- Муразов Я.Г., Беспалов В.Г. Профилактика рака предстательной железы. Москва : Де Либри, 2018. 136 с.
- Lacy J.M., Kyprianou N. A tale of two trials: The impact of 5 α -reductase inhibition on prostate cancer (review) // *Oncol. Lett.* 2014. Vol. 8, N 4. P. 1391–1396. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2388>
- Klein E.A., Thompson I.M. Jr, Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J. et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) // *JAMA.* 2011. Vol. 306, N 14. P. 1549–1556. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437>
- Mokbel K., Wazir U., Mokbel K. Chemoprevention of prostate cancer by natural agents: evidence from molecular and epidemiological studies // *Anticancer Res.* 2019. Vol. 39, N 10. P. 5231–5259. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13720>
- Беспалов В.Г., Муразов Я.Г., Кужанов А.А., Панченко А.В., Чепик О.Ф. Моделирование канцерогенеза предстательной железы // *Экспериментальная и клиническая урология.* 2013. № 1. С. 14–18.
- Scolnik M.D., Servadio C., Abramovici A. Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains // *J. Androl.* 1994. Vol. 15, N 4. P. 287–297.
- Bosland M.C. Use of animal models in defining efficacy of chemoprevention agents against prostate cancer // *Eur. Urol.* 1999. Vol. 35, N 5–6. P. 459–463. DOI: <https://doi.org/10.1159/000019879>
- McCormick D.L., Rao K.V., Johnson W.D., Bosland M.C., Lubet R.A., Steele V.E. Null activity of selenium and vitamin E as cancer chemopreventive agents in the rat prostate // *Cancer Prev. Res. (Phila.)*. 2010. Vol. 3, N 3. P. 381–392. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0176>
- Sharmila G., Athirai T., Kiruthiga B., Senthilkumar K., Elumalai P., Arunkumar R. et al. Chemopreventive effect of quercetin in MNU and testosterone induced prostate cancer of Sprague-Dawley rats // *Nutr. Cancer.* 2014. Vol. 66, N 1. P. 38–46. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.847967>
- Cantagrel V., Lefeber D.J. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases // *J. Inherit. Metab. Dis.* 2011. Vol. 34, N 4. P. 859–867. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9301-0>
- McCormick D.L., Rao K.V., Dooley L., Steele V.E., Lubet R.A., Kelloff G.J. et al. Influence of N-methyl-N-nitrosourea, testosterone, and N-(4-hydroxyphenyl)-all-trans-retinamide on prostate cancer induction in Wistar-Unilever rats // *Cancer Res.* 1998. Vol. 58, N 15. P. 3282–3288.
- Sandhu G.S., Nepple K.G., Tanagho Y.S., Andriole G.L. Prostate cancer chemoprevention // *Semin. Oncol.* 2013. Vol. 40, N 3. P. 276–285. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.04.003>
- Беспалов В.Г., Панченко А.В., Муразов Я.Г., Чепик О.Ф. Влияние селенита натрия на канцерогенез предстательной железы и других органов, индуцированных метилнитрозомочевинной и тестостероном у крыс // *Вопросы онкологии.* 2011. Т. 57, № 4. С. 486–492.
- Vyshlov E.V., Tsoy E.I., Sultanov V.S., Trusov V.B., Ryabov V.V. Hypolipidemic and hepatoprotective effects of a polyphenol-containing drug in patients with acute coronary syndrome // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. Vol. 165, N 3. P. 319–321. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4159-x>
- Wang C.Z., Li W.J., Tao R., Ye J.Z., Zhang H.Y. Antiviral activity of a nanoemulsion of polyphenols from ginkgo leaves against influenza A H3N2 and hepatitis B virus *in vitro* // *Molecules.* 2015. Vol. 20, N 3. P. 5137–5151. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules20035137>
- Zhang Q., Huang L., Zhang C., Xie P., Zhang Y., Ding S. et al. Synthesis and biological activity of polyphenols // *Fitoterapia.* 2015. Vol. 106. P. 184–193. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.09.008>
- US Food Drug Administration. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Rockville, MD : Food and Drug Administration, 2005. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf> (date of access July 6, 2005)
- Wang C.-Z., Shen Z.-B., Zheng G.-Y., Zhang S.-F., Cao Z.-Q., Gao C.-X. Antitumor biological activity of polyphenyl phosphate from leaves of *Ginkgo biloba* L *in vivo* and *in vitro* // *Linchan Huaxue Yu Gongye (Chemistry Industry of Forest Products)*. 2006. Vol. 26. P. 13–16. URL: <http://www.cifp.ac.cn/EN/Y2006/V26/I3/13>
- Xu H.B., He L., Liu G.Q., Li H.T., Wang C.Z. The reversal of P-glycoprotein-mediated MDR by GP associated with chemotherapeutic drugs // *Chin. Pharm. Bull.* 2007. Vol. 23. P. 1207–1212.
- Tao R., Wang C., Lu Y., Zhang C., Zhou H., Chen H. et al. Characterization and cytotoxicity of polyphenol lipid and vitamin E-TPGS hybrid nanoparticles for betulinic acid and low-substituted hydroxyl fullerene in MHCC97H and L02 cells // *Int. J. Nanomedicine.* 2020. Vol. 15. P. 2733–2749. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S249773>
- Sari D.P., Basyuni M., Hasibuan P.A., Sumardi S., Nuryawan A., Wati R. Cytotoxic and antiproliferative activity of polyisoprenoids in seventeen mangroves species against WiDr colon cancer cells // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2018. Vol. 19, N 12. P. 3393–3400. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3393>

References

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L., Laversanne M., Soerjomataram I., Jemal A., et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71 (3): 209–49. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
- Rawla P. Epidemiology of prostate cancer. *World J Oncol.* 2019; 10 (2): 63–89. DOI: <https://doi.org/10.14740/wjon1191>
- Bespalov V.G., Murazov Ya.G., Panchenko A.V. Prostate cancer chemoprophylaxis: a review of clinical and preclinical data. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya urologiya [Experimental and Clinical Urology]*. 2011; (4): 80–5. (in Russian)
- Murazov Ya.G., Bespalov V.G. Prevention of prostate cancer. Moscow: De Libri, 2018: 136 p. (in Russian)
- Lacy J.M., Kyprianou N. A tale of two trials: The impact of 5 α -reductase inhibition on prostate cancer (review). *Oncol Lett.* 2014; 8 (4): 1391–6. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2388>
- Klein E.A., Thompson I.M. Jr, Tangen C.M., Crowley J.J., Lucia M.S., Goodman P.J., et al. Vitamin E and the risk of prostate cancer: the Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT). *JAMA.* 2011; 306 (14): 1549–56. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1437>
- Mokbel K., Wazir U., Mokbel K. Chemoprevention of prostate cancer by natural agents: evidence from molecular and epidemiological studies. *Anticancer Res.* 2019; 39 (10): 5231–59. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.13720>

8. Bespalov V.G., Murazov Ya.G., Kuzhanov A.A., et al. Model of prostate cancerogenesis. *Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya* [Experimental and Clinical Urology]. 2013; (1): 14–8. (in Russian)
9. Scolnik M.D., Servadio C., Abramovici A. Comparative study of experimentally induced benign and atypical hyperplasia in the ventral prostate of different rat strains. *J Androl.* 1994; 15 (4): 287–97.
10. Bosland M.C. Use of animal models in defining efficacy of chemoprevention agents against prostate cancer. *Eur Urol.* 1999; 35 (5–6): 459–63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000019879>
11. McCormick D.L., Rao K.V., Johnson W.D., Bosland M.C., Lubet R.A., Steele V.E. Null activity of selenium and vitamin E as cancer chemopreventive agents in the rat prostate. *Cancer Prev Res (Phila).* 2010; 3 (3): 381–92. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-09-0176>
12. Sharmila G., Athirai T., Kiruthiga B., Senthilkumar K., Elumalai P., Arunkumar R., et al. Chemopreventive effect of quercetin in MNU and testosterone induced prostate cancer of Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer.* 2014; 66 (1): 38–46. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635581.2014.847967>
13. Cantagrel V., Lefeber D.J. From glycosylation disorders to dolichol biosynthesis defects: a new class of metabolic diseases. *J Inher Metab Dis.* 2011; 34 (4): 859–67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10545-011-9301-0>
14. McCormick D.L., Rao K.V., Dooley L., Steele V.E., Lubet R.A., Kelloff G.J., et al. Influence of N-methyl-N-nitrosourea, testosterone, and N-(4-hydroxyphenyl)-all-trans-retinamide on prostate cancer induction in Wistar-Unilever rats. *Cancer Res.* 1998; 58 (15): 3282–8.
15. Sandhu G.S., Nepple K.G., Tanagho Y.S., Andriole G.L. Prostate cancer chemoprevention. *Semin Oncol.* 2013; 40 (3): 276–85. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2013.04.003>
16. Bespalov V.G., Panchenko A.V., Murazov Ya.G., Chepik O.F. Influence of sodium selenite on carcinogenesis of the prostate and other organs induced by methyl nitrosourea and testosterone in rats. *Voprosy onkologii* [Problems in Oncology]. 2011; 57 (4): 486–92. (in Russian)
17. Vyshlov E.V., Tsoy E.I., Sultanov V.S., Trusov V.B., Ryabov V.V. Hypolipidemic and hepatoprotective effects of a polyphenol-containing drug in patients with acute coronary syndrome. *Bull Exp Biol Med.* 2018; 165 (3): 319–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4159-x>
18. Wang C.Z., Li W.J., Tao R., Ye J.Z., Zhang H.Y. Antiviral activity of a nanoemulsion of polyphenols from ginkgo leaves against influenza A H3N2 and hepatitis B virus *in vitro*. *Molecules.* 2015; 20 (3): 5137–51. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules20035137>
19. Zhang Q., Huang L., Zhang C., Xie P., Zhang Y., Ding S., et al. Synthesis and biological activity of polyphenols. *Fitoterapia.* 2015; 106: 184–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.09.008>
20. US Food Drug Administration. Guidance for Industry: Estimating the Maximum Safe Starting Dose in Initial Clinical Trials for Therapeutics in Adult Healthy Volunteers. Rockville, MD: Food and Drug Administration, 2005. URL: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm078932.pdf> (date of access July 6, 2005)
21. Wang C.-Z., Shen Z.-B., Zheng G.-Y., Zhang S.-F., Cao Z.-Q., Gao C.-X. Antitumor biological activity of polyphenyl phosphate from leaves of *Ginkgo biloba L* *in vivo* and *in vitro*. *Linchan Huaxue Yu Gongye (Chemistry Industry of Forest Products).* 2006; 26: 13–6. URL: <http://www.cifp.ac.cn/EN/Y2006/V26/I3/13>
22. Xu H.B., He L., Liu G.Q., Li H.T., Wang C.Z. The reversal of P-glycoprotein-mediated MDR by GP associated with chemotherapeutic drugs. *Chin Pharm Bull.* 2007; 23: 1207–12.
23. Tao R., Wang C., Lu Y., Zhang C., Zhou H., Chen H., et al. Characterization and cytotoxicity of polyphenol lipid and vitamin E-TPGS hybrid nanoparticles for betulinic acid and low-substituted hydroxyl fullerene in MHCC97H and L02 cells. *Int J Nanomedicine.* 2020; 15: 2733–49. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJN.S249773>
24. Sari D.P., Basyuni M., Hasibuan P.A., Sumardi S., Nuryawan A., Wati R. Cytotoxic and antiproliferative activity of polyisoprenoids in seventeen mangroves species against WiDr colon cancer cells. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018; 19 (12): 3393–400. DOI: <https://doi.org/10.31557/APJCP.2018.19.12.3393>

Для корреспонденции

Фролова Александра Евгеньевна – старший преподаватель кафедры технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова»
Адрес: 656038, Российская Федерация, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 46
Телефон: (3852) 29-07-35
E-mail: frolova_ae@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6633-6357>

Щетинин М.П.¹, Фролова А.Е.²

Исследование показателей качества кондитерской пасты с мукой подсолнечной

Research of quality indicators of confectionery paste with sunflower flour

Schetinin M.P.¹, Frolova A.E.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова», 656038, г. Барнаул, Российская Федерация

¹ Moscow State University of Food Production, 125080, Moscow, Russian Federation

² Polzunov Altai State Technical University, 656038, Barnaul, Russian Federation

Кондитерские изделия пользуются постоянным устойчивым спросом среди различных категорий потребителей. Данная группа пищевых продуктов обладает низкой пищевой и высокой энергетической ценностью, высоким содержанием жиров и углеводов при незначительном содержании эссенциальных пищевых веществ. В связи с этим остаются актуальными исследования по модернизации рецептур и технологий кондитерских изделий, обогащенных незаменимыми нутриентами, особенно с использованием вторичных продуктов переработки пищевого сырья.

Цель – исследование показателей качества муки подсолнечной и кондитерской пасты на ее основе.

Материал и методы. Основными объектами исследования служили мука, полученная из жмыха подсолнечного после извлечения масла методом холодного прессования, и паста кондитерская на ее основе. Проведено измерение массовых долей влажности, сахара, жира, белка и клетчатки, определение аминокислотного состава и вязкости, органолептических показателей и показателей безопасности: содержание токсичных элементов, микотоксинов и пестицидов, санитарно-микробиологических показателей. Проведено исследование вязкости кондитерской пасты и реологических параметров. Определены сроки годности готовой продукции с использованием методики «ускоренного старения», которые подтверждены данными испытаний в стандартных условиях.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания Минобрнауки России (государственное задание № 075-00316-20-01 от 21.02.2020; мнемокод 0611-2020-013; номер темы FZMM-2020-0013).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Щетинин М.П., Фролова А.Е. Исследование показателей качества кондитерской пасты с мукой подсолнечной // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 3. С. 116–124 DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-116-124>

Статья поступила в редакцию 20.02.2021. **Принята в печать** 17.05.2021.

Funding. The work was performed within the framework of the state assignment of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation (state assignment No. 075-00316-20-01 dated 02.21.2020; mnemonic code 0611-2020-013; topic number FZMM-2020-0013).

Conflict of interest. The authors have declared no conflicts of interest.

For citation: Schetinin M.P., Frolova A.E. Research of quality indicators of confectionery paste with sunflower flour. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (3): 116–24. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-116-124> (in Russian)

Received 20.02.2021. **Accepted** 17.05.2021.

Результаты. В ходе исследования химического состава подсолнечной муки получены сведения о содержании в ней белка от 39,0 до 45,0%, клетчатки – от 10,0 до 15,0%, жиров – от 7,0 до 12,0%, массовая доля влаги варьирует от 2,0 до 6,0%. Общее содержание незаменимых аминокислот в муке подсолнечной (6,64 г/100 г) составляет 16% от суммарного белка. На основе дисперсионного анализа получены математические модели, описывающие зависимости кислотного и перекисного чисел подсолнечной муки от температуры обработки и продолжительности ее воздействия, установлено, что оптимальными условиями термической обработки муки являются температура обработки – 60 °С, время воздействия – 30 мин. Установлена оптимальная дозировка рецептурных компонентов на основе органолептических и реологических характеристик кондитерской пасты. Проведена товароведная оценка разработанной кондитерской пасты по органолептическим и физико-химическим показателям качества; исследования показателей безопасности, включая санитарно-микробиологические, позволили сделать вывод, что паста полностью соответствует требованиям Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Для прогнозирования сроков годности пасты с целью экономии времени была применена методика «ускоренного старения» при повышенной температуре, которая включает анализ качества образца с использованием правила Вант-Гоффа и уравнения Аррениуса. Результаты исследования были экстраполированы на обычные условия хранения. Исследование хранения кондитерской пасты в обычных условиях стандартных температурных режимов подтвердили результаты, полученные при применении методики «ускоренного старения». Исследования химического состава и пищевой ценности разработанной кондитерской пасты показывают, что она содержит жиры, белки, являющиеся источником незаменимых аминокислот, и минеральные вещества. Определен срок годности пасты кондитерской с мукой подсолнечной при температуре 20 ± 3 °С и относительной влажности воздуха не более 75% не более 10 мес.

Заключение. Комплекс проведенных исследований продемонстрировал, что использование подсолнечной муки при производстве кондитерской пасты позволяет получить продукт, обладающий высокими потребительскими характеристиками и повышенной пищевой ценностью, что позволит расширить ассортимент обогащенных кондитерских изделий.

Ключевые слова: кондитерская паста, мука подсолнечная, реологические свойства, рецептура, показатели качества, пищевая ценность

Confectionery products are in constant steady demand among various categories of consumers. This group of foodstuffs has a low nutritional and high energy value, contains a large amount of fats and carbohydrates with an insignificant content of essential micro-nutrients. In this regard, research on the modernization of recipes and technologies for confectionery products enriched with essential nutrients, especially with the use of secondary products of food processing, remains relevant.

The aim of the research was to study quality indicators of sunflower flour and confectionery paste produced from it.

Material and methods. *The main objects of the study were flour obtained from sunflower oil cake after extracting oil by cold pressing, and confectionery paste based on it. Measurement of mass fractions of moisture, sugar, fat, protein and fiber, determination of amino acid composition and viscosity, organoleptic and safety indicators (the content of toxic elements, mycotoxins and pesticides, sanitary and microbiological indicators) have been carried out. A study of the viscosity of the confectionery paste and rheological parameters have been performed. The shelf life of the finished product was determined using the “accelerated aging” technique, which was confirmed by test data under standard conditions.*

Results. *The study of the chemical composition of sunflower flour showed that the content of protein fluctuate from 39.0 to 45.0%, fiber – from 10.0 to 15.0%, fat – from 7.0 to 12.0%, mass the proportion of moisture was from 2.0 to 6.0%. The total content of essential amino acids in sunflower flour (6.64 g/100 g) was 16% of the total protein content. Based on the analysis of variance, mathematical models were obtained that described the dependences of the acid and peroxide values of sunflower flour on the processing temperature and the duration of its exposure; it was found that the optimal conditions for heat treatment of flour were the processing temperature – 60 °С, the exposure time – 30 min. The optimal dosage of prescription components has been established based on the organoleptic and rheological characteristics of the confectionery paste. A commodity assessment of the developed confectionery paste was carried out in terms of organoleptic and physico-chemical quality indicators. The studies of safety indicators, including microbiological ones, made it possible to conclude that the paste fully meets the requirements of the Technical Regulations of the Customs Union TR CU 021/2011 “On food safety”. To predict the shelf life of the paste in order to save time, the accelerated aging technique at elevated temperature was applied, which includes an analysis of the quality of the sample using the Van't Hoff rule and the Arrhenius equation. The study results were extrapolated to normal storage conditions. A study of the storage of confectionery paste under normal conditions at standard temperature regimes confirmed the results obtained using the accelerated aging technique. Studies of the chemical composition and nutritional value of the developed confectionery paste showed that it contained fats, proteins, which are a source of essential amino acids, and mineral substances. The shelf life of confectionery paste with sunflower flour at a temperature of 20 ± 3 °С and a relative humidity of no more than 75% for no more than 10 months has been established.*

Conclusion. *The complex research carried out has demonstrated that the use of sunflower flour in the production of confectionery paste makes it possible to obtain a product with high consumer characteristics and increased nutritional value.*

Keywords: *confectionery paste, sunflower flour, rheological properties, recipe, quality indicators, nutritional value*

Основная тенденция развития продовольственных отраслей обусловлена растущим потребительским интересом к здоровому образу жизни населения и, соответственно, к здоровому питанию [1]. В настоящее время увеличивается количество потребителей, предпочитающих эксклюзивные и уникальные потребитель-

ские характеристики продуктов и демонстрирующих выраженное стремление покупать пищевые продукты, позиционируемые как натуральные, с «чистой этикеткой» («Clean Label»), т.е. стараются «избегать вредных ингредиентов» [2, 3]. Решению этих проблем способствует использование вторичных продуктов перера-

ботки пищевого сырья, различных ингредиентов для повышения качества и потребительских характеристик продуктов. При разработке новых видов продукции основным конкурентным достоинством кондитерских изделий, входящих в состав пищевого рациона населения всех возрастных групп вследствие эмоциональной привязанности к данной группе продукции [4], является возможность моделирования рецептур и ассортимента. Альтернативным источником улучшения качества, внешнего вида, органолептических свойств продуктов, а также для продления сроков годности и хранения является использование нетрадиционных источников сырья, таких как побочные продукты производства растительных масел [4–7].

Цель данной работы – исследование показателей качества муки подсолнечной и кондитерской пасты на ее основе.

Материал и методы

Объектами исследований стали мука, полученная из жмыха подсолнечного по ГОСТ 80-96 после извлечения масла методом холодного прессования без предварительной влаготепловой обработки путем измельчения до размера частиц 25–35 мкм со степенью дисперсности 92% (далее – мука подсолнечная), а также были использованы масло подсолнечное рафинированное дезодорированное по ГОСТ 1129-2013, сахарная пудра – по ГОСТ 33222-2015, фруктоза – по ТУ 9111-101-54904577-02, сухая подсырная молочная сыворотка – по ГОСТ 33958-2016, лецитин подсолнечный (Е 322) – по ТУ 9197-002-57531875-2015, какао-порошок – по ГОСТ 108-2014.

При анализе теоретических данных применяли методы регистрации, систематизации и обобщения материалов научных и методических изданий и нормативных документов.

Органолептические и физико-химические показатели оценивали сразу после производства кондитерской пасты, определение микробиологических показателей проводили после изготовления и в процессе хранения в течение 11,5 мес, исследование по показателям безопасности проводили по окончании срока хранения.

Органолептическую оценку разработанной кондитерской пасты проводили по ГОСТ 5897-90 «Изделия кондитерские. Методы определения органолептических показателей качества, размеров, массы нетто и составных частей», физико-химические показатели определяли согласно требованиям действующей нормативной документации: влажность – по ГОСТ 5900-2014 «Изделия кондитерские. Методы определения влаги и сухих веществ»; массовую долю сахара – по ГОСТ 5903-89 «Изделия кондитерские. Методы определения сахара», жира – по ГОСТ 5899-85 «Изделия кондитерские. Методы определения массовой доли жира», белка – по ГОСТ 26889-86 «Продукты пищевые и вкусовые. Общие указания по определению содержания азота методом

Кьельдаля», клетчатки – по ГОСТ 31675-2012 «Корма. Методы определения содержания сырой клетчатки с применением промежуточной фильтрации» с использованием прибора FIWE6 (Velp Scientifica, Италия); кислотное число – по ГОСТ 10858-77 «Семена масличных культур. Промышленное сырье. Методы определения кислотного числа масла»; перекисное число – по ГОСТ Р 51487-99 «Масла растительные и жиры животные. Метод определения перекисного числа»; определение содержания минеральных веществ – по ГОСТ 26928-86 «Продукты пищевые. Метод определения железа», ГОСТ EN 15505-2013 «Продукты пищевые. Определение следовых элементов. Определение натрия и магния с помощью пламенной атомно-абсорбционной спектроскопии с предварительной минерализацией пробы в микроволновой печи» и МУК 4.1.3217-14 «Определение фосфатов в пищевых продуктах и продовольственном сырье»; определение аминокислотного состава проводили по М 04-38-2009 «Корма, комбикорма и сырье для их производства. Метод измерения массовой доли аминокислот методом капиллярного электрофореза с использованием системы капиллярного электрофореза «Капель»; определение вязкости кондитерской пасты проводили с помощью вискозиметра ротационного VT 550 (HAAKE, Германия), для измерения реологических параметров использовали измерительный датчик SV-DIN (HAAKE, Германия).

Микробиологические исследования проводили по ГОСТ 26669-85 «Продукты пищевые и вкусовые. Подготовка проб для микробиологических анализов», ГОСТ 26670-91 «Продукты пищевые. Методы культивирования микроорганизмов», ГОСТ 10444.15-94 «Продукты пищевые. Методы определения количества мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов», ГОСТ 31747-2012 «Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества бактерий группы кишечных палочек (колиформных бактерий)», ГОСТ 31659-2012 (ISO 6579:2002) «Продукты пищевые. Метод выявления бактерий рода *Salmonella*», ГОСТ 31746-2012 (ISO 6888-1:1999, ISO 6888-2:1999, ISO 6888-3:2003) «Продукты пищевые. Методы выявления и определения количества коагулазоположительных стафилококков и *Staphylococcus aureus*».

При исследовании кондитерской пасты по показателям безопасности определяли содержание: токсичных элементов в соответствии с ГОСТ 26927-86 «Сырье и продукты пищевые. Метод определения ртути»; ГОСТ 26930-86 «Сырье и продукты пищевые. Метод определения мышьяка», ГОСТ 30178-96 «Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов»; микотоксинов – по ГОСТ 34140-2017 «Продукты пищевые, корма, продовольственное сырье. Метод определения микотоксинов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием» и МУ 5177-90 «Методические указания по обнаружению, идентификации и определению содержания дезоксиниваленола (вомитоксина) и зеараленона в зерне

Таблица 1. Содержание незаменимых аминокислот в муке подсолнечной и аминокислотный скор

Table 1. The content of essential amino acids in sunflower flour and amino acid score

Аминокислота <i>Amino acid</i>	Содержание незаменимых аминокислот, мг/100 г белка <i>Content of essential amino acids, mg / 100 g of protein</i>		Аминокислотный скор, % <i>Amino acid score, %</i>
	ФАО/ВОЗ <i>FAO/WHO</i>	мука подсолнечная <i>Sunflower flour</i>	
Валин/ <i>Valin</i>	50	50	100
Лизин/ <i>Lysine</i>	55	68	124
Триптофан/ <i>Tryptophan</i>	10	15	150
Треонин/ <i>Threonine</i>	40	63	158
Изолейцин + лейцин/ <i>Isoleucine + leucine</i>	110	193	175
Фенилаланин + тирозин/ <i>Phenylalanine + tyrosine</i>	60	124	207
Метионин + цистин/ <i>Methionine + cystine</i>	35	151	431

и зернопродуктах»; пестицидов – по МУ № 2142-80 «Методические указания по определению хлорорганических пестицидов в воде, продуктах питания, кормах и табачных изделиях хроматографией в тонком слое».

Для сокращения временных затрат на проведение исследований паста кондитерская была заложена на хранение «ускоренным методом», в соответствии с МУК 4.2. 1847-04 «Санитарно-эпидемиологическая оценка обоснования сроков годности и условий хранения пищевых продуктов», И-42-2-82 «Временная инструкция по проведению работ с целью определения сроков годности лекарственных средств на основе метода «ускоренного старения» при повышенной температуре» и ГОСТ ISO 16779-2017 «Органолептический анализ. Оценка (определение и верификация) срока годности пищевой продукции».

Исследования проводили в 3–5-кратной повторности, статистическую обработку данных – с использованием программы Mathcad 15.0.

Результаты и обсуждение

Мука подсолнечная представляет собой сыпучий порошкообразный продукт светло-серого цвета с характерными для ядра подсолнечного семени вкусом и запахом.

Химический состав подсолнечной муки представлен белком в количестве от 39,0 до 45,0%, клетчаткой – от 10,0 до 15,0%, жиром – от 7,0 до 12,0%, массовая доля влаги варьирует от 2,0 до 6,0%. Согласно данным таблиц химического состава в семенах подсолнечника содержится белка 20,7%, клетчатки – 5,0%, жира – 52,9%, массовая доля влаги – 8,0% [8]. Таким образом, пищевая ценность подсолнечной муки превосходит семена подсолнечника по содержанию белка в 2 раза, а по содержанию клетчатки – в 2–3 раза.

Результаты оценки биологической ценности белков, входящих в состав муки подсолнечной, определенные аналитическим путем, при сопоставлении аминокислотного состава с «идеальным» белком, по данным

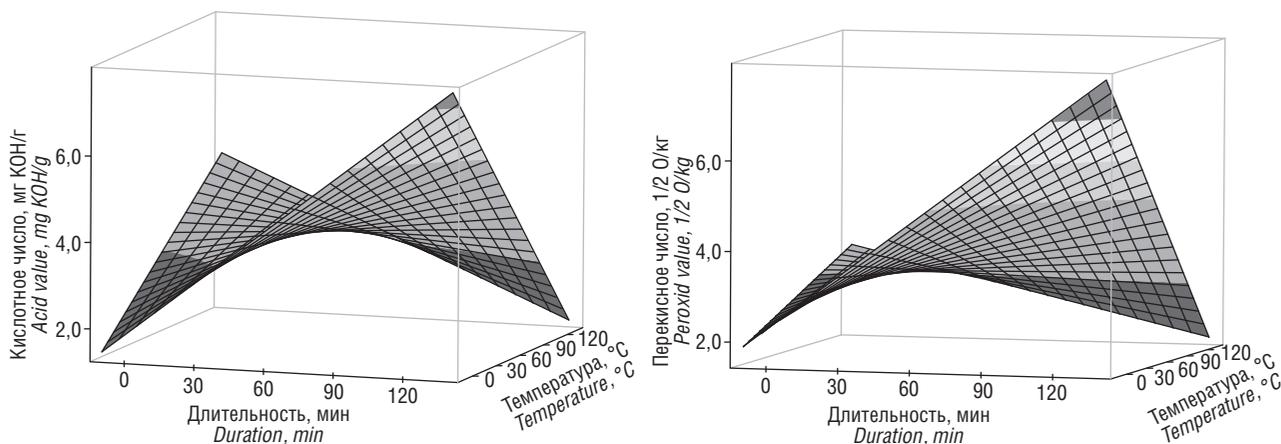


Рис. 1. Влияние основных параметров термической обработки муки подсолнечной на кислотное (А) и перекисное (Б) числа

Fig. 1. Influence of the main parameters of heat treatment of sunflower flour on acid (A) and peroxide (B) values



Рис. 2. Зависимость вязкости кондитерских паст от скорости сдвига

Fig. 2. Dependence of the viscosity of confectionery pastes on the shear rate

Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН/Всемирной организации здравоохранения (ФАО/ВОЗ) [9–11], представлены в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, скор валина составляет 100%, а скоры всех остальных аминокислот выше 100%. Общее содержание незаменимых аминокислот в муке подсолнечной около 6,64 г/100 г, что составляет 16% от суммарного белка, содержание которого около 42%.

Биохимическое и окислительное прогоркание и гидролиз липидов, происходящие в липидном комплексе, обуславливают изменения пищевой и биологической ценности продуктов, производимых с использованием подсолнечной муки [12, 13]. Для повышения пищевой и биологической ценности подсолнечную муку подвергали тепловой обработке конвективно-кондуктивным методом [14], что существенно улучшило ее органолептические характеристики и понизило влажность. Термическая обработка позволила изменить аминокислотный и жирнокислотный состав, повысить содержание органических кислот относительно исходного сырья [14].

Получены математические модели в виде уравнений регрессии с удовлетворительным уровнем аппроксимации, описывающие зависимость кислотного и перекисного чисел от температуры обработки и продолжительности ее воздействия:

$$y_1(x_1, x_2) = 2,563 + 0,537x_1 + 0,527x_2 + 0,353x_1x_2, (1)$$

$$y_2(x_1, x_2) = 3,724 + 0,239x_1 + 0,214x_2 + 0,079x_1x_2, (2)$$

где x_1 – температура обработки; x_2 – длительность обработки; y_1 – кислотное число в подсолнечной муке (КЧ, мг NaOH/г); y_2 – перекисное число в подсолнечной муке (ПЧ, $1/2$ O/кг).

Анализ полученных зависимостей показал, что длительность обработки (x_2) и температура обработки (x_1) муки подсолнечной примерно одинаково влияют на изменение кислотного и перекисного чисел, о чем свидетельствуют значения коэффициентов при факторах, при

этом межфакторное взаимодействие имеет наименьшее влияние. Повышение температуры и увеличение длительности термической обработки приводят к увеличению показателей кислотного и перекисного чисел, о чем свидетельствует знак плюс при первом и втором факторах. На рис. 1 представлены поверхности отклика полученных математических моделей.

Построение графиков при различном сочетании исследуемых факторов и их оценка позволили установить: увеличение температуры и длительности высушивания муки способствует росту кислотного и перекисного чисел в результате гидролиза жиров. Данный фактор снижает устойчивость при хранении готового продукта, содержащего в качестве основного компонента муку подсолнечную, следовательно, для производства кондитерской пасты рационально использовать муку, обработанную при температуре 60 °C не более 30 мин, с кислотным числом 1,85 мг KOH/г [14]. Высокие потребительские свойства полученной муки подсолнечной позволяют применять ее для производства ряда кондитерских изделий.

Ранее авторами были проведены исследования потребительских предпочтений в отношении кондитерских изделий, в ходе которых была доказана потребительская привлекательность разрабатываемой кондитерской пасты [15]. Это делает актуальным создание оригинальных рецептур, которые позволяют адаптировать ассортимент продукции к различным категориям потребителей с учетом заранее изученного спроса [16, 17].

Безусловно, при создании новых продуктов необходимо учитывать технологические параметры, показатели качества и безопасности пищевого продукта. Определяющим является выбор и внедрение технологических процессов и приемов, которые позволяют рационализировать длительность производственного цикла продукта без снижения его потребительских свойств [18]. Таким образом, необходимо было разработать продукт, обладающий гомогенной консистенцией, способный хорошо намазываться, с приятным вкусом и запахом, не расслаивающийся и отвечающий требованиям к окислительной порче и безопасности при хранении, соответствующий потребительским предпочтениям различных групп населения, с оптимальным макро- и микронутриентным составом.

Основными компонентами кондитерской пасты являются: мука подсолнечная, рафинированное дезодорированное подсолнечное масло, сахарная пудра или фруктоза, сухая подсырная молочная сыворотка, какао-порошок и лецитин подсолнечный. В ходе исследований, варьируя соотношение компонентов рецептуры, установили их влияние на органолептические и структурно-механические характеристики готового продукта.

Для оценки органолептических показателей качества кондитерской пасты использовали дескрипторно-профильный дегустационный метод анализа, по результатам которого установлен оптимальный диапазон содержания выбранных компонентов в рецептуре: мука подсолнечная (от 20 до 31%), масло подсолнечное рафинированное дезодорированное (от 25 до 34%), сахарная пудра (от 22

Таблица 2. Рецептúra пасты кондитерской

Table 2. Confectionery pasta recipe

Сырье Name of raw materials	Массовая доля сухих веществ, % Mass fraction of dry substances, %	Расход сырья на 100 г готовой продукции, г* Raw material consumption per 100 g of finished product, g*	
		в натуре actually	в сухих веществах in dry matter
Мука подсолнечная/Sunflower flour	96,17	26,25 (29,40)	25,24 (28,27)
Масло подсолнечное рафинированное дезодорированное Refined deodorized sunflower oil	99,99	27,30 (29,40)	27,30 (29,40)
Сахарная пудра (фруктоза)/Powdered sugar (fructose)	99,85 (99,85)	25,25 (14,70)	25,21 (14,68)
Сухая подсырная молочная сыворотка/Dry cheese whey	96,83	12,60 (14,70)	12,20 (14,23)
Какао-порошок/Cocoa powder	95,00	9,45 (11,55)	8,98 (10,97)
Лецитин подсолнечный E322/Sunflower Lecithin E322	92,50	4,20 (5,25)	3,88 (4,86)
Итого/Total	–	105,05 (105,00)	102,81 (102,41)
Выход/Output	97,91 (93,03)	100,0 (100,0)	97,91 (93,03)

Примечание. * – в скобках указан расход сырья при использовании фруктозы вместо сахарной пудры.

Note. * – in brackets the consumption of raw materials is indicated when using fructose instead of powdered sugar.

до 28%) или фруктоза (от 14 до 16%), сухая подсырная молочная сыворотка (от 8 до 12%), какао-порошок (от 8 до 12%) и лецитин подсолнечный (от 3 до 5%).

Важной структурно-механической и потребительской характеристикой кондитерских паст является вязкость [19]. Исследование реологических характеристик выработанной кондитерской пасты позволило получить кривые зависимости эффективной вязкости пасты от градиента сдвига. Тест на тиксотропию проводился в режиме прямого и обратного непрерывного сдвигового деформирования, количественной мерой для исследования тиксотропии служила площадь образуемой петли гистерезиса.

На рис. 2 видно, что исследуемые образцы имеют сходные показатели вязкости и представляют собой тиксотропную систему, с увеличением скорости сдвига вязкость композиции уменьшается, образуется оптимальная петля гистерезиса, свидетельствуя о пластичности и способности хорошо распределяться и сохранять форму, что обеспечивает стабильность в процессе технологических операций и потребления.

Таким образом, использование муки подсолнечной при производстве кондитерских изделий позволяет получить готовый продукт с удовлетворительными реологическими свойствами, что является одним из контрольных показателей при промышленном производстве продукта.

В итоге проведенных исследований была разработана рецептура кондитерской пасты с добавлением муки подсолнечной, которая приведена в табл. 2 [20, 21].

Полученный продукт исследовали по органолептическим, физико-химическим, реологическим показателям качества и показателям безопасности.

При проведении товароведческой оценки кондитерской пасты были взяты показатели [19], регламентируемые действующими нормативными документами. Результаты анализа разработанной кондитерской пасты по органолептическим и физико-химическим показателям приведены в табл. 3.

Пищевая и энергетическая ценность контрольного образца кондитерской пасты и кондитерской пасты с подсолнечной мукой приведена в табл. 4.

Таблица 3. Органолептические и физико-химические показатели кондитерской пасты с мукой подсолнечной

Table 3. Organoleptic and physicochemical indicators of confectionery paste with sunflower flour

Показатель/Indicator	Характеристика/Characteristic
Внешний вид/Product appearance	Паста от светло-коричневого цвета, пластичной консистенции с кремовыми вкраплениями Pasta from light brown color, plastic consistency with creamy splashes
Запах Smell	Шоколадный, с ароматом подсолнечника, без постороннего запаха Chocolate, with sunflower aroma, no foreign smell
Вкус Taste	Шоколадный, с привкусом подсолнечника, без постороннего привкуса Chocolate, with sunflower flavor, no off-flavor
Массовая доля влаги, %/Moisture content, %	3,4±0,5
Массовая доля сахара (фруктозы*), %/Mass fraction of sugar (fructose*), %	27,1±1,0 (14,7±1,0)
Массовая доля жира, %/Mass fraction of fat, %	31,9±0,5
Массовая доля белка в пересчете на сухое вещество, % Protein mass fraction in terms of dry matter, %	16,9±1,6

Примечание. * – при использовании фруктозы вместо сахарной пудры.

Note. * – when using fructose instead of powdered sugar.

Таблица 4. Химический состав, энергетическая ценность кондитерской пасты

Table 4. Chemical composition, energy value of confectionery paste

Основные пищевые вещества Basic nutrients	Содержание в 1 порции (15 г)/Content in a portion (15 g)	
	контрольный образец кондитерской пасты* control sample of confectionery paste*	кондитерская паста с подсолнечной мукой** confectionery paste with sunflower flour**
Белок, г/Protein, g	0,5	2,5
Жиры, г/Fat, g	5,4	4,2
Углеводы, г/Carbohydrates, g	9,51	6,8
Минеральные вещества, мг: Mineral substances, mg:		
– фосфор, мг/phosphorus, mg	29,2	56,7
– магний, мг/magnesium, mg	7,5	21,6
– железо, мг/iron, mg	0,22	0,80
Энергетическая ценность, ккал/кДж Energy value, kcal/kJ	89/373	75/314

Примечание. * – данные получены расчетным способом; ** – данные получены аналитическим способом.

Note. * – data obtained by calculation; ** – data obtained by analytical method.

Данные, приведенные в табл. 4, показывают, что использование муки подсолнечной в рецептуре кондитерской пасты позволяет увеличить пищевую и биологическую ценность получаемого продукта за счет высокого содержания белка, являющегося источником незаменимых аминокислот, а также количество минеральных элементов, поступающих в кондитерскую пасту с сырьем, что способствует компенсации их дефицита в рационе питания, уменьшить калорийность кондитерской пасты за счет снижения содержания жира и углеводов и присутствия лактозы, входящей в состав молочной сыворотки.

На основании анализа основных компонентов, входящих в состав кондитерской пасты, был определен предполагаемый срок годности, который составил 10 мес. С учетом коэффициента резерва необходимо проведение хранения исследуемой кондитерской пасты в течение 11,5 мес (350 дней). С целью сокращения продолжительности проведения исследований использовали метод «ускоренного старения» при повышенной температуре. Эмпирически установлено, что природа изменений состава количественной микрофлоры кондитерских изделий аналогична при стандартных условиях хранения и «ускоренном старении» [22–25]. На основании данных, полученных с использованием правила Вант-Гоффа и уравнения Аррениуса, которые устанавливают зависимость константы скорости химической реакции от температуры, исследуемые кондитерские пасты хранили при температуре 37 ± 2 °C и относительной влажности воздуха не более 75% без доступа прямых солнечных лучей, в непроницаемой полимерной таре в течение 108 дней.

Результаты ускоренных испытаний и расчеты ожидаемого срока годности кондитерской пасты подтверждены данными испытаний пасты в стандартных температурных условиях при контрольной температуре 20 ± 3 °C.

При оценке микробиологических показателей в процессе хранения пасты обнаружилось, что сразу после

приготовления не обнаружено колоний микроорганизмов. В течение всего срока экспериментального хранения бактерии группы кишечных палочек, патогенные микроорганизмы, в том числе сальмонеллы, отсутствовали, обнаружено незначительное количество плесеней и дрожжей. При посеве на питательную среду с целью количественного учета мезофильных анаэробных микроорганизмов было установлено, что их количество увеличивается от $0,20 \times 10^3$ КОЕ/г в начале срока хранения до $0,35 \times 10^3$ КОЕ/г в конце, что не превышает допустимые нормы.

С целью подтверждения срока годности готового продукта были проведены исследования кондитерской пасты по показателям безопасности, в ходе которых определили содержание токсичных элементов, микотоксинов и пестицидов в конце экспериментального срока хранения, полученные значения отвечали установленным нормативам.

Исследование изменения регламентируемых санитарно-микробиологических показателей в процессе хранения и показателей безопасности кондитерской пасты позволило сделать вывод, что в конце срока хранения паста полностью соответствует требованиям Технического регламента Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», что гарантирует ее безопасность для потребителей. Исследования по приведенной программе лабораторных испытаний позволили установить сроки годности кондитерской пасты при температуре 20 ± 3 °C и относительной влажности воздуха не более 75% не более 10 мес.

Заключение

Таким образом, полученные данные в ходе анализа потребительских свойств муки подсолнечной позволяют применять ее для производства ряда кондитерских изделий благодаря высокому содержанию белка (не-

заменяемых аминокислот) и клетчатки. В ходе исследований на основе двухфакторного эксперимента для улучшения органолептических показателей и показателей окислительной порчи определен режим обработки подсолнечной муки: температура обработки – 60 °С, время воздействия – 30 мин. На основе органолептических и реологических характеристик пасты установлена оптимальная дозировка основных компонентов кондитерской пасты. Разработанная кондитерская паста обладает высокими органолептическими и физико-химическими показателями, содержит белки – источ-

ник незаменимых аминокислот, минеральные вещества и уменьшенную калорийность по сравнению с контрольным образцом. По результатам анализа санитарно-микробиологических показателей установлены сроки годности кондитерской пасты 10 мес при температуре 20±3 °С и относительной влажности воздуха не более 75%. Комплекс проведенных исследований показал, что разработанная кондитерская паста обладает высокими потребительскими характеристиками и повышенной пищевой ценностью, что позволит расширить ассортимент кондитерских изделий.

Сведения об авторах

Щетинин Михаил Павлович (Mikhail P. Schetinin) – доктор технических наук, профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: shchetininmihail@mgupp.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9229-9251>

Фролова Александра Евгеньевна (Aleksandra E. Frolova) – старший преподаватель кафедры технологии продуктов питания ФГБОУ ВО «Алтайский государственный технический университет им. И.И. Ползунова» (Барнаул, Российская Федерация)

E-mail: frolova_ae@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6633-6357>

Литература

1. Цифровая нутрициология: применение информационных технологий при разработке и совершенствовании пищевых продуктов : монография / В.А. Тутельян, О.Н. Мусина, М.Г. Балыхин и др. Москва : МГУПП, 2020. 378 с.
2. Ингредиенты для инновационных продуктов // Russian Food & Drinks Market Magazine. 2018. № 2. URL: <http://www.foodmarket.spb.ru/archive.php?year=2018&number=170&article=2501#> (дата обращения: 16.05.2019)
3. Здерва А.А., Щербаков А.М. Обзор использования нетрадиционных видов сырья в производстве кондитерских изделий // «3i: intellect, idea, innovation – интеллект, идея, инновация». 2017. № 1. С. 151–156.
4. Егорова Е.Ю., Резниченко И.Ю., Бочкарев М.С., Дорн Г.А. Разработка новых кондитерских изделий с использованием нетрадиционного сырья // Техника и технология пищевых производств. 2014. № 3 (34). С. 31–38.
5. Arrutia F., Binner E., Williams P., Waldron K.W. Oilseeds beyond oil: Press cakes and meals supplying global protein requirements // Trends Food Sci. Technol. 2020. Vol. 100. P. 88–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.044>
6. Vyakhaya D.J., Parvez R. Evaluation of the quality and sensory attributes of chocolate under different trials // Pharma Innov. J. 2019. Vol. 8, N 5. P. 729–733. URL: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2019/vol8issue5/PartL/8-5-152-806.pdf>
7. Lee K.-Y., Shafiqur Rahman M., Kim A.-N., Jeong E.-J., Kim B.-G., Lee M.-H. et al. Oil yield, physicochemical characteristics, oxidative stability and microbial safety of perilla seeds stored at different relative humidity // Ind. Crops Products. 2021. Vol. 165. Article ID 113431. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113431>
8. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских продуктов питания. Москва : ДеЛи Принт, 2002. 235 с.
9. Лисин П.А., Мусина О.Н., Кистер И.В., Чернопольская Н.Л. Методология оценки сбалансированности аминокислотного состава многокомпонентных пищевых продуктов // Вестник ОмГАУ. 2013. № 3 (11). С. 53–58.
10. Титов Е.И. Экспертная система оптимизации состава продуктов и рационов питания. Москва : МГУПБ, 2009. 129 с.
11. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation // WHO Technical Report Series; No. 935. Geneva, 2002. 284 p.
12. Нечаев А.П., Траунберрберг С.Е., Кочеткова А.А. Пищевая химия Санкт-Петербург : ГИОРД, 2007. 640 с.
13. Щербаков В.Г., Лобанов В.Г. Биохимия и товароведение масличного сырья Москва : КолосС, 2012. 392 с.
14. Щетинин М.П., Фролова А.Е., Мелешкина Л.Е. Влияние режимов термической обработки на физико-химические показатели муки подсолнечной // Grand Altai Research & Education (Барнаул). 2014. № 1. С. 129–132. URL: http://edu.secna.ru/media/f/01_1_.pdf
15. Щетинин М.П., Фролова А.Е., Мелешкина Л.Е. Исследование потребительских предпочтений в отношении кондитерских изделий // Вестник алтайской науки. 2015. № 1 (23). С. 502–505.
16. Беспалова О.В. Инновации в технологии мучных кондитерских изделий // Хлебопродукты. 2018. № 3. С. 54–58.
17. Резниченко И.Ю., Рензеева Т.В., Табарович А.Н. Формирование ассортимента мучных кондитерских изделий функциональной направленности // Техника и технология пищевых производств. 2017. Т. 45, № 2. С. 149–162.
18. Федотова О.Б., Макаркин Д.В., Соколова О.В., Дунченко Н.И. Разработка и исследования пищевой и биологической ценности и потребительских свойств кисломолочного продукта с мукой, не содержащего глютен // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 2. С. 101–110. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10023>
19. Баташова Н.В. Разработка и товароведная оценка обогащенной кондитерской пасты с использованием жмыха ядра кедрового ореха : автореф. дис. ... канд. техн. наук. Кемерово, 2009. 21 с.
20. Пат. 2602286 С1 Российская Федерация, МПК А23G 3/36 (2006.01). Композиция для получения пасты кондитерской /

- Щетинин М.П., Фролова А.Е., Мелешкина Л.Е.; заявитель и патентообладатель Алт. гос. техн. ун-т им. И.И. Ползунова. - № 2015120991; заявл.02.06.2015, опубл. 20.11.2016, Бюл. 32. 10 с.
21. Пат. 2602284 С1 Российская Федерация, МПК А23G 3/36 (2006.01). Композиция для получения пасты кондитерской на фруктозе / Щетинин М.П., Фролова А.Е., Мелешкина Л.Е., заявитель и патентообладатель Алт. гос. техн. ун-т им. И.И. Ползунова. № 2015120995, заявл.02.06.2015; опубл. 20.11.2016, Бюл. 32. 11 с.
 22. Леонова И.Б. Ускоренный способ испытаний кондитерских изделий по микробиологическим критериям // Фундаментальные исследования. 2009. № 2. С. 74.
 23. Фролова А.Е. Исследование микробиологических показателей и показателей безопасности кондитерских изделий в процессе хранения // Ползуновский вестник. 2016. № 1. С. 40–42.
 24. Delgado M., Felix M., Bengoechea C. Development of bioplastic materials: from rapeseed oil industry by products to added-value biodegradable biocomposite materials // Ind. Crops Products. 2018. Vol. 125. P. 401–407. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.013>
 25. Calligaris S., Manzocco L., Anese M., Nicoli M.C. Accelerated shelf life testing. // Food Quality and Shelf Life / ed. C.M. Galanakis. Cambridge, MA : Academic Press, 2019. P. 359–392. ISBN 9780128171905. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817190-5.00012-4>

References

1. Digital nutrition: the use of information technologies in the development and improvement of food products: monograph. In: V.A. Tutel'yan, O.N. Musina, M.G. Balykhin et al. Moscow: MGUPP, 2020: 378 p. (in Russian)
2. Ingredients for innovative products. Russian Food & Drinks Market Magazine. 2018; (2). URL: <http://www.foodmarket.spb.ru/archive.php?year=2018&number=170&article=2501#> (date of access May 16, 2019) (in Russian)
3. Zdereva A.A., Shcherbakov A.M. Overview of the use of non-traditional types of raw materials in the manufacture of confectionery. 3i: intellect, idea, innovation – intellekt, ideya, innovatsiya [3i: Intellect, Idea, Innovation – Intelligence, Idea, Innovation]. 2017; (1): 151–6. (in Russian)
4. Egorova E.Yu., Reznichenko I.Yu., Bochkarev M.S., Dorn G.A. Development of new confectionery using unconventional raw materials. Tekhnika i tekhnologiya pischevykh proizvodstv [Technique and Technology of Food Production]. 2014; 3 (34): 31–8. (in Russian)
5. Arrutia F., Binner E., Williams P., Waldron K.W. Oilseeds beyond oil: Press cakes and meals supplying global protein requirements. Trends Food Sci Technol. 2020; 100: 88–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.03.044>
6. Vyakhaya D.J., Parvez R. Evaluation of the quality and sensory attributes of chocolate under different trials. Pharma Innov J. 2019; 8 (5): 729–33. URL: <https://www.thepharmajournal.com/archives/2019/vol8issue5/PartL/8-5-152-806.pdf>
7. Lee K.-Y., Shafiur Rahman M., Kim A.-N., Jeong E.-J., Kim B.-G., Lee M.-H., et al. Oil yield, physicochemical characteristics, oxidative stability and microbial safety of perilla seeds stored at different relative humidity. Ind Crops Products. 2021; 165: 113431. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113431>
8. Skurikhin I.M., Tutel'yan V.A. The chemical composition of Russian food. Moscow: DeLi Print, 2002: 235 p. (in Russian)
9. Lisin P.A., Musina O.N., Kister I.V., Chernopol'skaya N.L. Methodology for assessing the balance of the amino acid composition of multicomponent foods. Vestnik OmGAU [Bulletin of OmGAU]. 2013; 3 (11): 53–8. (in Russian)
10. Titov E.I. Expert system for optimizing the composition of foods and diets. Moscow: MGUPB, 2009: 129 p. (in Russian)
11. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. In: WHO Technical Report Series; No. 935. Geneva, 2002: 284 p.
12. Nechaev A.P., Trauberrberg S.E., Kochetkova A.A. Food Chemistry. Sain Petersburg: GIORD, 2007: 640 p. (in Russian)
13. Shcherbakov V.G., Lobanov V.G. Biochemistry and commodity science of oilseed raw materials. Moscow: KolosS, 2012: 392 p. (in Russian)
14. Shchetinin M.P., Frolova A.E., Meleshkina L.E. Influence of heat treatment modes on the physicochemical parameters of sunflower flour. Grand Altai Research & Education (Barnaul). 2014; (1): 129–32. URL: http://edu.secna.ru/media/f/01_1_.pdf (in Russian)
15. Shchetinin M.P., Frolova A.E., Meleshkina L.E. The study of consumer preferences for confectionery. Vestnik altayskoy nauki [Bulletin of Altai Science]. 2015; 1 (23): 502–5. (in Russian)
16. Bepalova O.V. Innovations in the technology of flour confectionery. Khleboprodukty [Bakery]. 2018; (3): 54–8. (in Russian)
17. Reznichenko I.Yu., Renzyaeva T.V., Tabarovich A.N. Formation of the assortment of flour confectionery products of a functional orientation. Tekhnika i tekhnologiya pischevykh proizvodstv [Technique and Technology of Food Production]. 2017; 45 (2): 149–62. (in Russian)
18. Fedotova O.B., Makarkin D.V., Sokolova O.V., Dunchenko N.I. Development and research of nutritional and biological value and consumer properties of a fermented milk product with gluten-free flour. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (2): 101–10. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10023> (in Russian)
19. Batashova N.V. Development and commodity assessment of enriched confectionery paste with the use of cedar nut cake: Diss. Kemerovo, 2009: 177 p. (in Russian)
20. Shchetinin M.P., Frolova A.E., Meleshkina L.E. The composition for confectionery paste. Patent RF No. 2015120991. 2016. (in Russian)
21. Shchetinin M.P., Frolova A.E., Meleshkina L.E. The composition for confectionery paste with fructose. Patent RF No. 2015120995. 2016. (in Russian)
22. Leonova I.B. Accelerated method of testing confectionery products according to microbiological criteria. Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Researches]. 2009; (2): 74. (in Russian)
23. Frolova A.E. Study of microbiological indicators and safety indicators of confectionery products during storage. Polzunovskiy vestnik. [Polzunovsky Bulletin]. 2016; (1): 40–2. (in Russian)
24. Delgado M., Felix M., Bengoechea C. Development of bioplastic materials: from rapeseed oil industry by products to added-value biodegradable biocomposite materials. Ind Crops Products. 2018; 125: 401–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.09.013>
25. Calligaris S., Manzocco L., Anese M., Nicoli M.C. Accelerated shelf life testing. In: C.M. Galanakis (ed.). Food Quality and Shelf Life. Cambridge, MA: Academic Press, 2019: 359–92. ISBN 9780128171905. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817190-5.00012-4>

COVID-19: реабилитация и питание Руководство

- В руководстве описаны актуальные алгоритмы реабилитации пациентов, перенесших COVID-19. Продемонстрирована роль питания в профилактике и лечении COVID-19 с акцентом на энергетическую ценность рациона, содержание в нем белка, полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3, витаминов и минеральных веществ. Подробно представлены принципы питания как неотъемлемого компонента реабилитации в условиях реабилитационного отделения, стационара, в амбулаторных и амбулаторно-поликлинических условиях, а также в санаторно-курортных организациях. В приложении приведены варианты меню рационов питания, применяемых на всех этапах реабилитации, а также для лиц, находящихся в режиме самоизоляции или карантина в домашних условиях в связи с COVID-19.
- Издание адресовано врачам различных специальностей — терапевтам, пульмонологам, диетологам, гигиенистам, физиотерапевтам, врачам по лечебной физкультуре, а также другим специалистам практического здравоохранения.



Руководство для врачей



В.А. Тутьельян,
Д.Б. Никитюк,
А.В. Погожева



2021 г., 256 с.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
geotar.ru

Где купить книгу

medknigaservis.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»: бесплатный номер телефона 8-800-555-999-2

Магазины в Москве:

м. «Новокузнецкая», м. «Третьяковская»
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11
тел. +7 (495) 921-39-07, доб. 602, 603
Пн. – Вс. с 9.00 – 20.00

м. «Фрунзенская»
Комсомольский просп., д. 28 (подъезд 3)
тел. +7 (916) 877-06-84
тел. +7 (499) 685-12-47
Пн. – Вс. с 9.00 – 20.00

м. «Савеловская»
ул. Сущевский Вал, д. 9, стр. 1
тел. +7 (985) 387-14-57
тел. +7 (495) 921-39-07, доб. 729
Пн. – Вс. с 9.00 – 20.00

Нужна информация
по лекарственному препарату?

Мы ее вам предоставим!

БЫСТРЫЙ • УМНЫЙ • ТОЧНЫЙ



ЛС ГЭ ОТАР

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
СПРАВОЧНИК

Научные публикации

Действующие вещества

Торговые названия

МКБ-10 | АТХ | КФУ | Компании

Непатентованные наименования от 'якорцев' до 'янтарная'

А Б В Г Д Ж З И Й К Л М Н О П Р С Т У Ф Х Ц Ч Ш Э Я

1 L R

Якорцев стелющихся травы экстракт

- Другие гиполипидемические средства
- Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию

МКБ-10 +

Входит в состав:

Трибестан® таблетки внутрь

Янтарная кислота

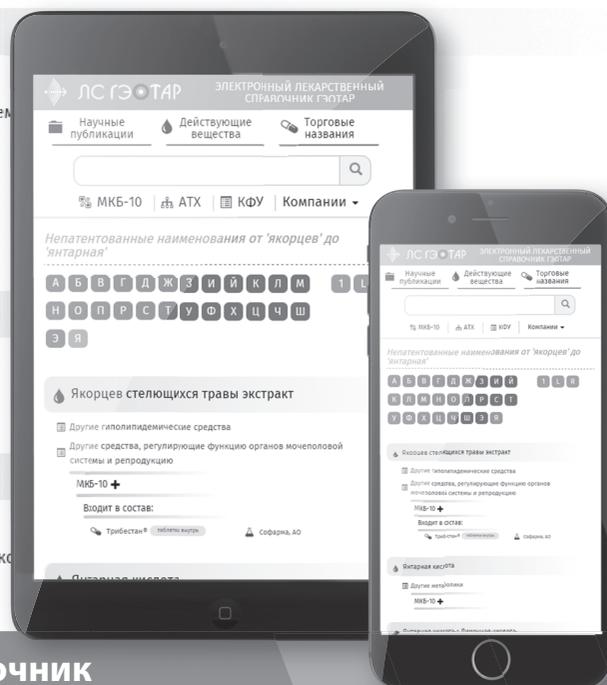
- Другие метаболиты

МКБ-10 +

Янтарная кислота + Лимонная кислота

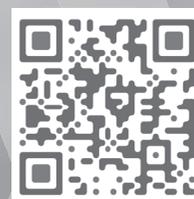
- Антигипоксанты и антиоксиданты
- Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркомании

МКБ-10 +



Самый полный и достоверный справочник
в свободном доступе для врачей:

- ✓ Официальные инструкции Минздрава РФ
- ✓ Полные описания всех зарегистрированных препаратов и действующих веществ
- ✓ Обновление информации в онлайн-режиме
- ✓ Бесплатный доступ для врачей и студентов
- ✓ Интеграция с образовательными модулями и библиотеками врача, студента



www.lsgeotar.ru

МЕД  **КНИГА**
С Е Р В И С
8-800-555-999-2
www.medknigaservis.ru

ГИПЕРМАРКЕТ ДЛЯ МЕДИКОВ

**ЭЛЕКТРОННЫЕ
БИБЛИОТЕКИ**

ИНСТРУМЕНТЫ

**МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА
(КНИГИ,
ЖУРНАЛЫ)**

**АНАТОМИЧЕСКИЕ
МОДЕЛИ**

**ОДЕЖДА,
ОБУВЬ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

- **Заказ товара 24 часа в сутки 7 дней в неделю**
- **Акции, скидки и подарки покупателям**
- **Быстрая доставка**
- **Разные способы оплаты**

ГДЕ И КАК КУПИТЬ КНИГИ

115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12

Отдел оптовых продаж (вузы + опт)

Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 109, 112, 192, 143, 152);

моб.: (916) 876-90-59;

e-mail: opt@geotar.ru, iragor@geotar.ru, sa@geotar.ru

Отдел продаж медицинским училищам и колледжам

Тел./факс: (495) 228-09-74, 921-39-07 (доб. 138, 207, 252);

моб.: (926) 817-51-50, (985) 339-53-01;

e-mail: sales2@geotar.ru, zhernova@geotar.ru

Отдел розничных продаж и выставок

Тел./факс: (495) 921-39-07 (доб. 255, 280); моб.: (926) 168-42-16;

e-mail: bobyleva@medknigaservis.ru, gnezdilov@medknigaservis.ru

Интернет-магазин «Медкнигасервис»

Тел.: 8 (800) 555-99-92; www.medknigaservis.ru;

e-mail: bookpost@medknigaservis.ru;

доставка по всей России

Фирменные магазины (Москва)

М. «Фрунзенская», Комсомольский пр-т, д. 28, подъезд 3 (здание Московского дворца молодежи, вход в магазин со стороны Комсомольского проспекта). Ежедневно с 9 до 20 ч.

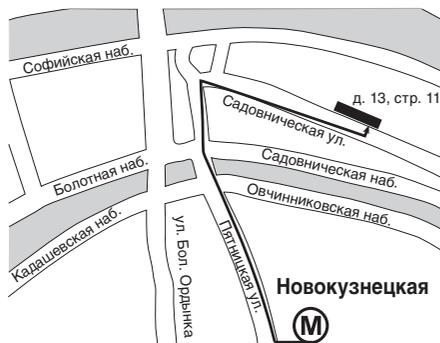
Тел.: (499) 685-12-47; моб.: (916) 877-06-84



М. «Новокузнецкая», «Третьяковская», ул. Садовническая, д. 13, стр. 11.

Ежедневно с 9 до 20 ч.

Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 602, 603)



М. «Савёловская», ул. Сущёвский Вал, д. 9, стр. 1 (вход справа от Мебельного центра).

Ежедневно с 9 до 20 ч.

Тел.: (495) 921-39-07 (доб. 729); моб.: (985) 387-14-57

