

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

---

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

---

# ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

---

VOPROSY PITANIYA  
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 91  
№ 3 (541), 2022

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА  
«ГЭОТАР-Медиа»

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

**Никитюк Дмитрий Борисович**, заместитель главного редактора, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией 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 им. ак. Е.И. Чазова» Минздрава России

**Бреда Жоао** (Копенгаген, Дания)

доктор медицинских наук, руководитель Европейского офиса по профилактике неинфекционных заболеваний и борьбе с ними и Программы по вопросам питания, физической активности и ожирения Европейского регионально го 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, научный руководитель ФГБУН «ГНЦ РФ ИМБП 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)

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

**Нареш Маган** (Лондон, Великобритания)

профессор факультета изучения окружающей среды и технологии Кренфильдского университета

**Онищенко Геннадий Григорьевич** (Москва, Россия)

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

**Попова Анна Юрьевна** (Москва, Россия)

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

**Савенкова Татьяна Валентиновна** (Москва, Россия)

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

**Салагай Олег Олегович** (Москва, Россия)

кандидат медицинских наук, заместитель министра здравоохранения РФ

**Стародубова Антонина Владимировна** (Москва, Россия)

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

**Тсатсакис Аристидис Михаил** (Крит, Греция)

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

**Хотимченко Сергей Анатольевич** (Москва, Россия)

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, 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)

**Полунин В.С.** (Москва, Россия)

**Попова Т.С.** (Москва, Россия)

**Римарева Л.В.** (Москва, Россия)

**Сазонова О.В.** (Самара, Россия)

**Симоненко С.В.** (Москва, Россия)

**Сон И.М.** (Москва, Россия)

**Сорвачева Т.Н.** (Москва, Россия)

**Сычик С.И.** (Минск, 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)

## Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 3 (541), 2022

Выходит 6 раз в год.

Основан в 1932 г.

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

ISSN 0042-8833 (print)

ISSN 2658-7440 (online)

Все права защищены.

Никакая часть издания  
не может быть воспроизведена  
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание  
рекламных материалов  
несут рекламодатели.

### Адрес редакции

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

### Научный редактор

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

### Подписной индекс

каталог «Пресса России»: **88007**

### Сайт журнала:

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

### Издатель

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

### Выпускающий редактор:

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

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 23.06.2022

Дата выхода в свет: 30.06.2022

Тираж 3000 экземпляров.  
Формат 60х90 <sup>1</sup>/<sub>8</sub>.  
Печать офсетная. Печ. л. 15.  
Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»  
109316, г. Москва,  
Волгоградский проспект, д. 42.  
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа  
«ГЭОТАР-Медиа», 2022

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

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

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

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

## Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 3 (541), 2022

6 times a year.  
Founded in 1932.

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

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

All rights reserved.

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

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

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

## Address of the editorial office

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

## Science editor

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

## Subscription index

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

## The journal's website:

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

## Publisher

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

## Desk editor:

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

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 23.06.2022  
Publication date: 30.06.2022

Circulation of 3000 copies.  
Format 60x90 1/8.  
Offset printing. 15 sh.  
LLC "Photoexpert"  
109316, Moscow,  
Volgogradsky Prospect, 42.  
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,  
2022

**Aleksander I. Archakov** (Moscow, Russia)

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

**Vugar A. Bagirov** (Moscow, Russia)

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

**Aleksander K. Baturin** (Moscow, Russia)

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

**Sergey A. Boytsov** (Moscow, Russia)

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

**Joao Breda** (Copenhagen, Denmark)

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

**Rudolf Valenta** (Vienna, Austria)

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, Scientific Supervisor of Institute of Biomedical Problems 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)

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

**Magan Naresh** (London, United Kingdom)

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

**Gennady G. Onishchenko** (Moscow, Russia)

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

**Anna Yu. Popova** (Moscow, Russia)

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

**Tatiana V. Savenkova** (Moscow, Russia)

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

**Oleg O. Salagay** (Moscow, Russia)

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

**Antonina V. Starodubova** (Moscow, Russia)

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

**Aristides M. Tsatsakis** (Crete, Greece)

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

**Sergey A. Khotimchenko** (Moscow, Russia)

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Laboratory of Food Toxicology and Safety Assessments of Nanotechnology, 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)

**Hensel A.** (Berlin, Germany)

**Kambarov A.O.** (Moscow, Russia)

**Kodentsova V.M.** (Moscow, Russia)

**Kuzmin S.V.** (Moscow, Russia)

**Mazo V.K.** (Moscow, Russia)

**Pogozheva A.V.** (Moscow, Russia)

**Polunin V.S.** (Moscow, Russia)

**Popova T.S.** (Moscow, Russia)

**Rimareva L.V.** (Moscow, Russia)

**Sazonova Olga V.** (Samara, Russia)

**Simonenko S.V.** (Moscow, Russia)

**Son I.M.** (Moscow, Russia)

**Sorvacheva T.N.** (Moscow, Russia)

**Sychik S.I.** (Minsk, Belarus)

**Turchaninov D.V.** (Omsk, Russia)

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

**Sharafetdinov Kh.Kh.** (Moscow, Russia)

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

**Sheveleva S.A.** (Moscow, Russia)

## ОБЗОРЫ

**Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Хотимченко С.А.**

Наноцеллюлозы в пищевой промышленности и медицине: структура, получение и применение

**Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г.**

Гиперинсулинемия и возрастзависимые заболевания: взаимосвязь и подходы к лечению

**Самойлов А.С., Жолинский А.В., Рылова Н.В., Большаков И.В.**

Относительный дефицит энергии в спорте: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

## ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Багрянцева О.В., Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Шевелева С.А., Ригер Н.А., Шумакова А.А., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Цурикова Н.В., Смотрина Ю.В., Соколов И.Е., Колобанов А.И., Хотимченко С.А.**

Оценка влияния ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из *Aspergillus awamori* Xyl T-15 на микробиом кишечника и иммунологические показатели крыс

## ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Федоренко Е.В., Коломиец Н.Д., Мохорт Т.В., Сычик С.И., Бelyшева Л.Л., Мохорт Е.Г., Петренко С.В.**

К вопросу интеграции программ ликвидации йоддефицита и снижения потребления соли

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

Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей

**Драпкина О.М., Дадаева В.А., Розанов В.Б., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Елиашевич С.О., Котова М.Б., Иванова Е.И.**

Изменения в питании лиц мужского пола с подросткового до взрослого возраста: результаты 28-летнего проспективного исследования

## ЛЕЧЕБНОЕ И ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

**Ших Е.В., Махова А.А., Ших Н.В., Никитин Е.Ю.**

Социальный джетлаг: возможности микронутриентной поддержки

## REVIEW

6 **Gmoshinski I.V., Shipelin V.A., Khotimchenko S.A.**

Nanocellulose in the food industry and medicine: structure, production and application

21 **Martyshev-Poklad A.V., Yankevich D.S., Petrova M.V., Savitskaya N.G.**

Hyperinsulinemia and age-related diseases: interrelations and approaches to treatment

32 **Samoilov A.S., Zholinsky A.V., Rylova N.V., Bolshakov I.V.**

Relative energy deficiency in sport: modern approaches to diagnostics, treatment and prevention

## PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

42 **Bagryantseva O.V., Gmoshinski I.V., Shipelin V.A., Sheveleva S.A., Riger N.A., Shumakova A.A., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Tsurikova N.V., Smotrina Yu.V., Sokolov I.E., Kolobanov A.I., Khotimchenko S.A.**

Assessment of the influence of an enzymal preparation – a complex of glucoamylase and xylanase from *Aspergillus awamori* Xyl T-15 on the intestinal microbiom and immunological indicators of rats

## HYGIENE OF NUTRITION

53 **Fedorenko E.V., Kolomiets N.D., Mokhort T.V., Sychik S.I., Belysheva L.L., Mokhort E.G., Petrenko S.V.**

On integration of the iodine deficiency elimination and salt reduction programs

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

Prevalence of overweight and obesity in children

73 **Drapkina O.M., Dadaeva V.A., Rozanov V.B., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., Eliashevich S.O., Kotova M.B., Ivanova E.I.**

Dietary changes in males from adolescence to adulthood: results of a 28-year prospective study

## CHEMICAL COMPOSITION OF FOODSTUFFS

85 **Shich E.V., Makhova A.A., Shikh N.V., Nikitin E.Yu.**

Social jetlag: possibilities of micronutrient support



**Сидорова Ю.С., Бирюлина Н.А.,  
Зилова И.С., Мазо В.К.**

Белки зерна амаранта: перспективы  
использования в специализированной  
пищевой продукции

#### **КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ**

**Зайцева Н.В., Уланова Т.С.,  
Нурисламова Т.В., Попова Н.А.,  
Мальцева О.А.**

Идентификация и количественное  
хромато-масс-спектрометрическое  
определение токсичных химических  
соединений (N-нитрозоамины, фталаты)  
в пищевых продуктах для детского питания

#### **КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ**

**Фролова Ю.В.**

Российский рынок ферментированных напитков  
на основе чайного гриба

96 **Sidorova Yu.S., Biryulina N.A.,  
Zilova I.S., Mazo V.K.**

Amaranth grain proteins: prospects for use  
in specialized food products

#### **CONTROL OF FOOD QUALITY AND SAFETY**

107 **Zaitseva N.V., Ulanova T.S.,  
Nurislamova T.V., Popova N.A.,  
Maltseva O.A.**

Identification and chromat-mass-spectrometry  
quantification of toxic chemicals (N-nitrosamines,  
phthalates) in baby foods

#### **BRIEF REPORTS**

115 **Frolova Yu.V.**

Russian market of fermented kombucha beverages

**Для корреспонденции**

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

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

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Хотимченко С.А.

# Наноцеллюлозы в пищевой промышленности и медицине: структура, получение и применение

Nanocellulose in the food industry and medicine: structure, production and application

Gmoshinski I.V., Shipelin V.A., Khotimchenko S.A.

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

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

*Целлюлоза является самым распространенным полимером биосферы и имеет множество технических приложений, включая производство пищевой продукции. Развитие технологий производства целлюлозы в XXI в. привело к появлению наноцеллюлозы (НЦ), обладающей варьирующими в широких пределах физико-химическими свойствами и имеющей в связи с этим принципиально новые области применения в биомедицине и пищевой промышленности.*

*Цель работы – обзор литературы о структуре, источниках, способах получения НЦ, включая способы их химической модификации, текущих и перспективных разработках для практического применения в пищевой промышленности, упаковочных материалах, биомедицине и др.*

*Материал и методы.* Для анализа были отобраны источники преимущественно за период с 2014 по 2022 г., содержащиеся в международных реферативных базах данных PubMed, WoS и Scopus и удовлетворяющие требованиям научной достоверности и полноты.

*Результаты.* Среди основных видов НЦ можно выделить нановолокнистую целлюлозу, состоящую из волокон длиной более 500 нм и толщиной порядка 10–20 нм, и нанокристаллическую целлюлозу с частицами длиной 100–500 нм и диаметром менее 100 нм. К особой группе материалов относится бактериальная НЦ, продуцируемая микроорганизмами и представляющая собой перепутанные клубки или пласты целлюлозных волокон толщиной менее 100 нм. Значительных изменений физико-химических и функциональных свойств НЦ можно достичь путем ее физико-химической и химической модификации, приводящей к измене-

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № 0410-2022-0003).

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

**Для цитирования:** Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Хотимченко С.А. Наноцеллюлозы в пищевой промышленности и медицине: структура, получение и применение // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 6–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-6-20>

**Статья поступила в редакцию** 17.02.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

**Funding.** The research was performed at the expense of subsidies from the Program of Basic Scientific Research (project of the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation No. 0410-2022-0003).

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

**For citation:** Gmoshinski I.V., Shipelin V.A., Khotimchenko S.A. Nanocellulose in the food industry and medicine: structure, production and application. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 6–20. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-6-20> (in Russian)

**Received** 17.02.2022. **Accepted** 04.05.2022.

нию набухаемости, повышению механической прочности и стабильности гидрогелей, совместимости с синтетическими полимерами. Различные формы НЦ предлагаются в качестве пищевых ингредиентов для включения как в продукты массового потребления, так и в специализированную диетическую профилактическую и лечебную пищевую продукцию, а также в так называемые функциональные продукты, для которых изготовителями декларируется способность активно влиять на состояние кишечной микрофлоры и функцию пищеварения. В биомедицинских приложениях большой интерес представляет биосовместимость НЦ с различными типами клеток в сочетании с биоразлагаемостью, что позволяет создавать новые типы материалов для реконструктивной хирургии, эффективные и безопасные перевязочные средства. При использовании в качестве упаковочных материалов изделия из НЦ успешно конкурируют с синтетическими полимерами, не вызывая долговременного загрязнения окружающей среды. Факторами, сдерживающими внедрение в практику контактирующих с человеком изделий из НЦ, являются недостаточная изученность ее биологического действия в сочетании с рисками, вызываемыми возможными остаточными количествами химикатов и биохимических реагентов, бактериальных токсинов, ферментных препаратов и микроорганизмов-продуцентов в составе НЦ.

**Заключение.** Необходима разработка системы регуляции НЦ и продукции с ее содержанием в соответствии с нормативными актами и техническими регламентами Таможенного союза и ЕАЭС.

**Ключевые слова:** бактериальная наноцеллюлоза; нановолокнистая целлюлоза; нанокристаллическая целлюлоза; нановолокна; наноматериалы; пищевая промышленность; упаковочные материалы; биомедицина; химическая модификация; нанокompозитные гидрогели

*Cellulose is the most abundant polymer in the biosphere and has many technical applications, including food production. The development of cellulose technology in the 21<sup>st</sup> century has led to the emergence of nanocellulose (NC), which has widely varying chemical and physical properties and, therefore, has fundamentally new areas of application in biomedicine and the food industry.*

**The aim** of this work is to review the literature on the structure, sources, methods for obtaining nanocelluloses, including methods for their chemical modification, current and prospective applications in the food industry, packaging materials, biomedicine, etc.

**Material and methods.** For the analysis, sources were selected mainly for the period from 2014 to 2022, contained in the international databases PubMed, WoS and Scopus and meeting the requirements of scientific reliability and completeness.

**Results.** Among the main types of NC there can be identified nanofibrous cellulose (NFC), consisting of fibers longer than 500 nm and about 10–20 nm thick, and nanocrystalline cellulose (NCC) with particles 100–500 nm long and less than 100 nm in diameter. A special group of materials includes bacterial NC (BNC) produced by microorganisms and representing entangled coils or layers of cellulose fibers with a thickness of less than 100 nm. Significant changes in the physical, chemical and functional properties of NC can be achieved by its physical and chemical modification, which leads to a change in swelling, an increase in the mechanical strength and stability of hydrogels, and compatibility with synthetic polymers. NFC, NCC and BNC are offered as food ingredients for inclusion both in mass consumption products and in specialized foods for dietary and therapeutic uses, as well as in the so-called «functional products», for which manufacturers declare the ability to influence actively on the state of intestinal microflora and digestive function. In biomedical applications, of great interest is the biocompatibility of BNC with various cell types in combination with biodegradability, which makes it possible to create new types of materials for reconstructive surgery, effective and safe dressings. When used as packaging materials, NC products successfully compete with synthetic polymers without causing long-term environmental pollution. Factors hindering the introduction of NC products into practice are the gaps of knowledge of NC biological action, combined with the risks caused by possible residual amounts of chemicals and biochemical reagents, bacterial toxins, enzyme preparations and microorganisms-producers in the composition of NC.

**Conclusion.** There is an important task to develop a system for regulating NCs and products with its content, in accordance with the technical regulations of the Customs Union of the EAEU.

**Keywords:** bacterial nanocellulose; nanofiber cellulose; nanocrystalline cellulose; nanofibers; nanomaterials; food industry; packaging materials; biomedicine; chemical modification; nanocomposite hydrogels

Целлюлоза является самым распространенным природным биополимером на Земле, ее годовое производство составляет порядка 7,5 млн тонн [1]. Наряду с лигнином целлюлоза составляет основу биомассы древесины и отходов обработки сельскохозяйственных культур (остовы початков кукурузы, рисовая шелуха, солома зерновых культур, кожура цитрусовых и бананов и др.) и даже панцирей животных (асцидий) [2]. Целлюлоза составляет от 40 до 50% от общей биомассы, представленной в биосфере [3].

Традиционной областью применения целлюлозы, выделенной из растительного сырья, является выработка бумаги и нетканых материалов; микрокристаллическая целлюлоза (МКЦ) и целлюлоза в порошке используются в качестве пищевых добавок E460i, E460ii, соответственно, с функциями эмульгатора, агента антислеживающего, носителя; ряд других пищевых добавок, раз-

решенных в соответствии с Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств», представляют собой химически модифицированные или ферментированные целлюлозы (E461–E469). Европейское агентство по безопасности продуктов питания (European Food Safety Authority, EFSA) в научном заключении оценивает общую пероральную экспозицию микрокристаллической, порошкообразной и модифицированной целлюлозой на человека в количестве 660–900 мг/кг массы тела в день [4]. Ацелированная целлюлоза на протяжении многих десятилетий использовалась при производстве искусственного текстильного волокна (вискоза), упаковочных материалов (целлофан), киноплёнки. Нитроцеллюлоза является основой производства бездымного пороха. Многовековой опыт использования тра-

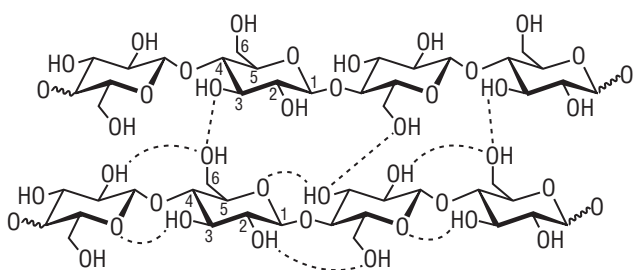


Рис. 1. Химическое строение целлюлозы [6]

Fig. 1. Chemical structure of cellulose (from [6])

диционных целлюлозных материалов в промышленности и быту свидетельствует об их безопасности для здоровья человека [5].

Первые десятилетия XXI в. ознаменовались разработкой технологии производства и применения целлюлозы в наноформе (наноцеллюлоза, НЦ). Согласно действующему определению (ГОСТ ISO/TS 80004-1 «Нанотехнологии. Часть 1. Основные термины и определения»), под нанообъектами подразумеваются дискретные части материалов, линейные размеры которых по одному, двум или трем измерениям находятся в нанодиапазоне, т.е. от 1 до 100 нм. Применительно к НЦ это нановолоконная (нановолокнистая) целлюлоза (НВЦ), состоящая из волокон длиной более 500 нм и толщиной менее 100 нм (типично 10–20 нм), нанокристаллическая целлюлоза (НКЦ) с частицами длиной типично 100–500 и диаметром менее 100 нм [6] и целлюлозные наночастицы, имеющие размер по всем трем измерениям менее 100 нм [7]. Последний вид НЦ, как можно понять из имеющейся литературы, в настоящее время не производится и не находит практического применения, что, тем не менее, не исключает возможности ее использования в будущем. Особую группу материалов представляет собой бактериальная наноцеллюлоза (БНЦ), продуцируемая микроорганизмами и представляющая собой перепутанные клубки или пласты целлюлозных волокон толщиной менее 100 нм [8].

Сообщается о множестве потенциальных областей практического использования НЦ и БНЦ, включая использование в пищевой продукции, упаковочных материалах, фармацевтических препаратах, изделиях медицинского назначения, производстве композиционных материалов и покрытий, в электронике и электротехнической промышленности [6, 9]. Существующие разработки указывают на высокую эффективность НЦ, наличие у нее многих особых полезных свойств при относительно невысокой стоимости [10]. В ряде приложений НЦ может заменять традиционную целлюлозу, другие сферы ее применения являются уникальными.

**Цель** настоящей работы – обзор литературы о структуре, источниках, способах получения НЦ, включая способы ее химической модификации, текущих и перспективных разработках для практического применения НЦ в пищевой промышленности, в составе нано-

композитных гидрогелей и упаковочных материалов, в биомедицине и др. Для анализа были отобраны источники преимущественно за 2010–2021 гг., содержащиеся в международных реферативных базах данных PubMed, WoS и Scopus и удовлетворяющие требованиям научной достоверности и полноты.

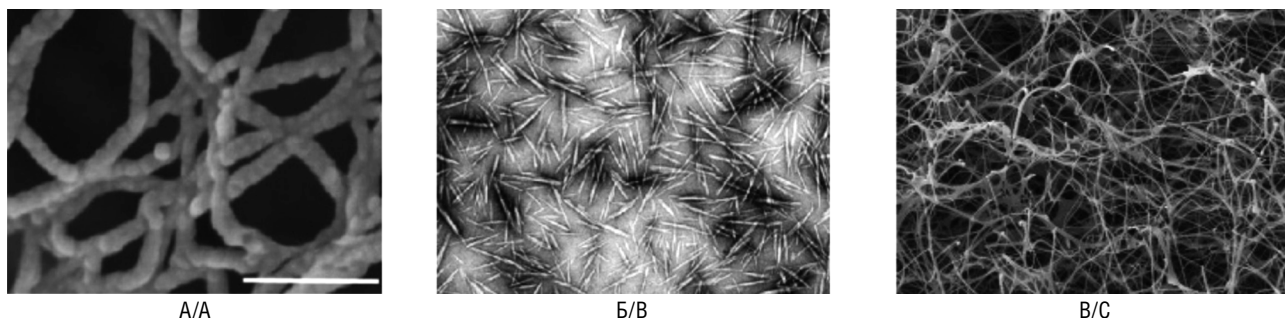
## Структура, источники и способы получения наноцеллюлозы

Целлюлоза представляет собой биополимер, состоящий из остатков глюкозы, соединенных гликозидными  $\beta(1\rightarrow4)$  связями (рис. 1). Благодаря пространственной ориентации остатков глюкозы в цепях между ними формируются прочные межмолекулярные водородные связи, делающие полимолекулярную структуру целлюлозы жесткой и стабильной.

Кристаллическая структура целлюлозы I представляет собой смесь двух различных кристаллических форм: целлюлозы I $\alpha$  (триклинной) и I $\beta$  (моноклинной), где моноклинный алломорф I $\beta$  является наиболее термодинамически стабильной формой. Установлено, что состав алломорфа видоспецифичен. Хотя основным источником целлюлозы является растительная клетчатка, целлюлозу в больших количествах способны производить бактерии, водоросли, простейшие и даже животные (асцидии). Целлюлоза, полученная из стеблей сельскохозяйственных растений, древесины и асцидий, состоит из алломорфа I $\beta$  [11]. Целлюлоза I $\alpha$  преобладает в примитивных организмах, таких как водоросли и бактерии. Длина цепей целлюлозы, а следовательно, ее механические характеристики, зависят от источника получения. Наиболее прочная целлюлоза получается из древесины. Активным продуцентом БНЦ является бактерия *Komagataeibacter xylinus*, выделяющая микрофибриллы целлюлозы в среду культивации, из которой они могут быть извлечены, причем качество получаемого продукта не уступает растительной целлюлозе [8].

НЦ, согласно общепринятой терминологии в области нанотехнологий, определяется как целлюлозный материал, у которого по крайней мере один из размеров (длина, ширина или диаметр) находится в пределах 1–100 нм. Она подразделяется на НВЦ, НКЦ и БНЦ [12]. Каждая из них, в зависимости от источника получения и условий обработки, имеет различные специфические свойства, включая кристалличность, термостабильность и морфологию [13]. Так, НВЦ из растительных источников, таких как древесная биомасса (древесина), демонстрируют тонкие и длинные волокна с высокой кристаллической упорядоченностью (рис. 2А). Их обычно получают путем дефибрилляции или гомогенизации [6].

НКЦ извлекают из клетчатки в результате многостадийных процессов, включающих щелочную обработку, отбеливание и кислотный гидролиз [6]. Перечисленные процессы выделения НЦ относятся к числу так назы-



**Рис. 2.** Типичные электронные микрофотографии нановолоконной целлюлозы (А), нанокристаллической целлюлозы (Б) и бактериальной наноцеллюлозы (В) из [14]

**Fig. 2.** Typical electronic micrographs of the nanofiber cellulose (A), nanocrystalline cellulose (B) and bacterial nanocellulose (C) from [14]

ваемых нисходящих, т.е. таких, в которых нанообъекты (нановолокна и нанокристаллы) возникают путем дробления более крупных структур, не находящихся в нанодиапазоне.

В отличие от НВЦ, частицы НКЦ (рис. 2Б) имеют гораздо меньшее аспектное соотношение (т.е. соотношение длины к диаметру), в силу чего имеют ограниченную гибкость, что сказывается на механических свойствах продукта [6]. Разложение целлюлозной массы до НКЦ обычно достигается гидролизом некристаллических доменов минеральными кислотами, такими как соляная, серная или фосфорная кислота [15]. В случае двух последних кислот часто наблюдаемой побочной реакцией является образование сульфатных или фосфатных сложноэфирных групп с поверхностными гидроксильными группами НЦ.

### **Бактериальная наноцеллюлоза**

БНЦ, в отличие от растительной НЦ, образуется по так называемой восходящей схеме, т.е. путем синтеза готовых наноструктур из отдельных растворимых молекул (в данном случае глюкозы, содержащейся в питательной среде для культивирования бактерий) [16]. Структура БНЦ формируется на границе раздела с воздухом в виде стабильной гидрогелевой сетки. Она состоит из перепутанных ветвящихся нановолокон диаметром от 20 до 100 нм, содержащих большое количество сорбированной воды [6, 16] (рис. 2В). В отличие от НВЦ и НКЦ, нативная БНЦ обычно не содержит остаточных количеств химикатов и поэтому позиционируется как «экологически чистая». Вместе с тем степень кристаллической упорядоченности БНЦ обычно ниже, чем у других форм НЦ растительного происхождения.

БНЦ впервые была обнаружена в кожуре ананаса в 1819 г. [8]. Позднее были предложены многочисленные методы ее получения с использованием микробной ферментации. БНЦ, производимая бактериями рода *Komagataeibacter*, характеризуется термической стабильностью, механической прочностью и набухаемостью в воде, обладает свойствами биосовместимости и биоразлагаемости [17, 18]. БНЦ, полученная ферментацией, оптически полупрозрачна из-за нанометрового

диаметра волокон, которые составляют матрицу и придают ей прочность, несмотря на наличие до 90% или больше пустот в надмолекулярной структуре [19, 20].

Углеводы, присутствующие в жидких отходах, получаемых при переработке лигноцеллюлозной биомассы, а также в гидролизатах клетчатки сельхозкультур, потенциально могут использоваться в качестве питательных сред для производства бактериальной целлюлозы [21–23]. Эффективность данных технологических процессов ограничена ингибирующим действием полифенольных соединений лигнина на рост бактерий. Данная проблема может быть преодолена как путем экстракции лигнина из ферментируемых биомасс, так и выведения высокоустойчивых к его действию микроорганизмов-продуцентов [8].

Традиционные методы производства БНЦ используют биореакторы с вращающимся диском и барботажные колонны [24]. Методы выращивания оказывают значительное влияние на морфологию продукта. Такие параметры, как pH, содержание кислорода и температура, требуют поддержания для получения стандартной продукции и оказывают значительное влияние на качество БНЦ [25]. Большое значение имеет и состав питательной среды, используемой при культивации [26, 27]. БНЦ, полученная путем ферментации, может содержать примеси, не допускающие ее применения, например, в медицине [28].

В последние несколько лет были проведены исследования по разработке инновационных методов синтеза БНЦ, включая метод синтеза с использованием столкновения водяных струй [29]. Наноцеллюлозное волокно, полученное после встречного столкновения в воде, демонстрирует кристаллическую структуру, т.е. целлюлозу I $\beta$  и целлюлозу I $\alpha$ . БНЦ, полученная водным встречным столкновением, имеет волокна типичной длины 4 мкм, диаметром 35 нм и удельную поверхность 55 м<sup>2</sup>/г, обладает высокой адсорбционной способностью и устойчивостью к ферментативной и химической деградации [6].

Главная сложность, возникающая при получении коммерческих продуктов всех форм НЦ, особенно БНЦ, состоит в том, что при сушке водных суспензий, пульп и паст НЦ наблюдается эффект ороговения, делающий

крайне затруднительным повторное диспергирование продукта [30]. Если же выпускать НЦ в виде смоченных водой или суспендированных продуктов, возникают проблемы, связанные с ограниченным сроком хранения из-за бактериального загрязнения. Компромиссом при разрешении этих проблем может быть сублимационная сушка с получением пористых криогелей с оптимальными характеристиками удержания воды и набухания [31]. Однако появление кристаллов льда во время лиофилизации может повлиять на структурные характеристики криогеля. Чтобы преодолеть влияние этого эффекта, при лиофилизации используют криозащитные средства, такие как сахароза, или проводят моментальное замораживание в жидком азоте [6]. Редиспергируемость также может быть достигнута химической модификацией целлюлозы, путем ферментативной обработки, карбоксиметилирования или окисления стабильным радикалом 2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (tetramethylpiperidin-1-oxyl, TEMPO).

### Химическая модификация наноцеллюлозы

НЦ является гидрофильным материалом, однако благодаря физико-химической модификации она приобретает совместимость с широким спектром неполярных матриц; при этом кристаллическая структура НВЦ и НКЦ не затрагивается. Для этого используются разнообразные методы, такие как плазменные разряды, привитая сополимеризация, физическая адсорбция, ацетилирование и модификация силанами [32]. Обработка НВЦ плазменным разрядом приводит к снижению содержания карбоксильных, карбонильных групп и атомов кислорода на поверхности фибрилл [33]. С другой стороны, сочетание таких методов, как ультразвуковое облучение и плазменный разряд, улучшает смачивание покрытий из НВЦ [34]. НВЦ с измененными характеристиками можно получить путем прививки боковых полимерных цепей. Однако такая обработка имеет недостаток, связанный с необходимостью использования больших количеств органических растворителей [35]. Ультрафиолетовое (УФ) облучение позволило получить в процессе прививки радикальные группы в составе молекул НЦ без необходимости использования внешнего инициатора [36].

Наиболее простой метод модификации НВЦ – это физическая адсорбция полиэлектролитов или неионных соединений [37]. При этом незаряженные полимеры могут связываться с целлюлозой посредством взаимодействий Ван-дер-Ваальса, а заряженные – путем электростатического взаимодействия с полярными ОН-группами. С целью усиления адгезии между полимерной матрицей эпоксидной смолы и микрофибриллами НЦ были предложены титанит, 3-глицидоксипропилтриметоксисилан, 3-аминопропилтриэтоксисилан и форамино-пропилтриэтоксисилан [6].

Предложены 3 подхода к модификации НВЦ с использованием гетерогенных реакций в органических растворителях и воде. Во-первых, это эпоксидирование

поверхности НВЦ путем окисления церием (IV) с последующей прививкой глицидилметакрилатом. Реактивные эпоксидные группы действуют как инициаторы для дальнейшей функционализации НЦ лигандами, которые не реагируют с естественными гидроксилами, присутствующими в составе целлюлозных молекул. Во-вторых, это прививка гексаметилендиизоцианата с последующим взаимодействием с аминами, что способствует большей гидрофобности НВЦ [6]. В-третьих, на поверхность НВЦ могут наноситься ксантановая камедь и карбоксиметилцеллюлоза в виде монослоя, чем достигается увеличение стабильности дисперсии и повышение совместимости с полимерами [38].

Одним из значимых результатов модификации является улучшение механических свойств НЦ, что важно при использовании в составе упаковочных и композиционных материалов. Карбоксилрование под действием TEMPO, карбоксиметилирование, ферментативная обработка различных НЦ значительно повышали их прочность на разрыв. В частности, в карбоксиметилированной НВЦ достигнуты модуль упругости 53 ГПа и прочность на разрыв 830 МПа, что довольно близко к теоретической прочности нанофибрилл в 1 ГПа [39, 40].

Важнейшим свойством, связанным с пригодностью БНЦ для использования в хирургии и тканевой инженерии, является биосовместимость и биоразлагаемость. Несмотря на то что БНЦ считается биосовместимой, она не проявляет в достаточной степени свойства клеточной адгезии. Чтобы решить эту проблему, на поверхность БНЦ наносили пептиды аргинил-глицил-аспарагиновой кислоты (RGD) или модифицировали гидрогель БНЦ с использованием ксилоглюкана, конъюгированного с трипептидом RGD (Arg-Gly-Asp). Модификация БНЦ этим пептидом и рекомбинантным углевод-связывающим белком CBM3 из целлюлосомы *Clostridium thermocellum*, а также гибридным белком RGD-CBM позволила создать биосовместимые, хорошо приживающиеся сосудистые трансплантаты на основе БНЦ. К аналогичным результатам привела конъюгация БНЦ с гепарином. Путем периодатного окисления БНЦ было получено ее диальдегидное производное, которое сохраняло исходную молекулярную конформацию, но обладало способностью к разложению в биологических жидкостях. Окисленная периодатом БНЦ способствовала минерализации при дефиците кальция в костях [6].

Большой интерес с точки зрения использования различных растительных биомасс представляет технология получения НЦ с использованием ферментов. В числе мультиферментных систем, наиболее часто применяемых при технологической обработке НЦ, выделяют гликозил-гидролазы, подразделяющиеся на 4 группы: а) мультиферментные комплексные (целлюлосомные) системы; б) некомплексные целлюлазные системы; в) гемицеллюлазные; г) лигниназные системы. Целлюлосомная система обнаруживается только у анаэробных микробов. Некомплексные гликозилгидролазы обнаруживаются у большинства микроорганизмов, включая обладающих целлюлосомными системами. Одним из

основных факторов, влияющих на скорость гидролиза целлюлозной массы, является синергический эффект гликозилгидролаз. Полиферментные системы, относящиеся к гемицеллюлазам и лигниназам, реже используются в технологических процессах [41]. При оценке качества и безопасности продукции из НЦ и БНЦ, таким образом, важно учитывать возможность наличия в них остаточных количеств как самих ферментных систем, так и других продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, многие из которых относятся к генетически модифицированным.

## Применение наноцеллюлозы

### Пищевая продукция

Различные формы НВЦ, НКЦ и БНЦ предлагаются в качестве пищевых ингредиентов для включения как в продукты массового потребления, так и в специализированную диетическую профилактическую и лечебную продукцию, применяемую, в частности, при диетической коррекции ожирения [6], а также в так называемые функциональные продукты, для которых изготовителями декларируется способность активно влиять на состояние кишечной микрофлоры и функцию пищеварения.

Добавки на основе НКЦ предлагаются в качестве натурального эмульгатора и стабилизатора в таких пищевых продуктах, как заправка для салатов, молочные продукты, мороженое и хлебобулочные изделия, для замещения в этой роли материалов с более высокой калорийностью, таких как крахмалы [42]. Включение НВЦ в количестве 0,3 мас. % в состав мороженого помогает сохранить первоначальную форму продукта на срок до 100 мин даже при комнатной температуре, а также повысить вязкость и улучшить органолептические свойства мороженого [43].

БНЦ предлагается добавлять в подливы и соусы, глазури, десерты, мороженое, а также использовать как модификатор текстуры и загуститель в качестве гидроколлоидной добавки [19]. Карбоксиметилированная БНЦ рекомендуется к использованию в качестве добавки, снижающей калорийность продукта, а также модификатора текстуры, стабилизатора и загустителя [44]. По своим функциональным характеристикам в этих приложениях она значительно превосходит традиционно используемую МКЦ [45]. НКЦ продемонстрировала свою эффективность в роли добавки к крахмалам с функцией ингибитора старения (ретроградации) при производстве пищевого концентрата с повышенным сроком хранения [46].

Достаточно много предложений по использованию НЦ в производстве специализированной диетической профилактической и лечебной продукции, например в составе применяемых при лечении кишечных заболеваний методом регидратации инстантных пищевых порошков, состоящих из НЦ, электролита (солей натрия и калия) и глюкозы [47]. Была предложена замена свиного шпика на наноцеллюлозный гидрогель при произ-

водстве колбас со сниженной энергетической ценностью, в результате чего был получен продукт с уменьшенным в 3 раза содержанием животного жира (79,7 вместо 243,4 г/кг) и повышенной устойчивостью к окислительной порче [48].

НВЦ и в меньшей степени НКЦ можно использовать в качестве источника пищевых волокон при производстве функциональных пищевых продуктов, чем достигаются такие полезные физиологические эффекты, как увеличение объема фекалий и степени выведения с ними вредных веществ, включая токсины и метаболиты холестерина, уменьшение перевариваемости липидов [49]. Для этого осуществляется прививка гидрофобных групп к поверхности НВЦ, что способствует связыванию и, соответственно, эвакуации с фекалиями больших количеств жира. Данный подход нашел применение при получении продукта, рекомендуемого для контроля массы тела [50]. НВЦ и НКЦ также предложено использовать в качестве функциональных пищевых ингредиентов-наполнителей для создания эффекта насыщения, что может способствовать снижению общей калорийности потребляемой пищи у пациентов с избытком массы тела [44, 45].

При использовании НЦ в пищевой продукции возникает вопрос о ее способности снижать абсорбцию и биодоступность микронутриентов вследствие высокой адсорбционной активности и развитой поверхности. Влияние целлюлозы традиционного вида на биодоступность витаминов и минеральных веществ интенсивно изучалось в работах 1970–1990-х гг. Полученные результаты были неоднозначными и указывали на возможность снижения в определенных условиях под действием целлюлозы в высокой дозе усвояемости витамина А, некоторых каротиноидов, цинка и железа; тогда как влияние на усвояемость водорастворимых витаминов отсутствовало. В исследовании *in vitro* [51] МКЦ обладала способностью адсорбировать витамин А и в меньшей степени витамин Е, особенно в кислой среде. В экспериментах *in vitro* и на мышах НКЦ и НВЦ обладали способностью снижать биодоступность железа и цинка [52, 53]. С другой стороны, в недавней работе [54] выявлена способность БНЦ повышать усвояемость коэнзима Q<sub>10</sub> у крыс. Влияние НЦ на биодоступность микронутриентов заслуживает систематического исследования.

### Нанокompозитные гидрогели

Гидрогели НЦ представляют собой гетерогенные смеси двух или более фаз (водных и масляных), стабилизированных трехмерной сеткой целлюлозных волокон. В сфере пищевого производства гидрогели предлагаются в качестве средств доставки пищевых веществ в желудочно-кишечном тракте [55] и для 3D-печати пищевых продуктов. Имеющиеся на поверхности модифицированной НЦ функциональные группы (такие, как карбоксильная) определяют реакцию макромолекул целлюлозы на меняющиеся факторы (pH, температура) в желудочно-кишечной среде, что позволяет управ-

лять скоростью высвобождения переносимых нутриентов [43]. Композитный гидрогель из НВЦ был предложен в качестве носителя для доставки пробиотических микроорганизмов в толстую кишку [56]. При пористости 93% данный гидрогель был способен высвобождать жизнеспособные *Lactobacillus plantarum* в количестве до  $2,68 \times 10^8$  КОЕ/мл. Макросферы геля с альгинатом натрия и НВЦ можно использовать для защиты пробиотиков в среде желудка с последующим таргетным высвобождением в кишечной жидкости; при этом более 90% клеток были жизнеспособными, а макросферы могли выделять более  $10^7$  КОЕ/мл *L. plantarum* в течение 6 ч [57].

3D-печать – это процесс из сферы так называемых аддитивных технологий, состоящий в изготовлении изделий определенной формы путем нанесения твердеющей жидкости (называемой в данном случае чернилами) с помощью специального устройства (3D-принтера), находящегося под управлением компьютера. С помощью 3D-печати всевозможным пищевым массам можно придать форму, имитирующую натуральные пищевые продукты, без затруднений из-за сложности их структуры и конфигурации. Технология 3D-печати заключается в экструзии материалов из сопла. Различные типы НЦ обеспечивают хорошую внутреннюю механическую прочность «чернил» для 3D-печати, что улучшает как характеристики печатаемого изделия, так и сохранение формы после печати [58–60]. Показано, что 3,6% дисперсия НВЦ, смешанная с ксиланом (молекулярная масса 12,7 кД), образует «чернила», которые можно сшивать с образованием стабильных гелей после 3D-печати [61]. Композитный гидрогель из 4,76 мас. % пектина и 1,19 мас. % карбоксилированной НВЦ продемонстрировал желаемое вязкоупругое поведение и мог быть нагружен белковыми материалами [62]. Гидрогель с 0,8 мас. % НВЦ был способен удерживать до 50 мас. % полуобезжиренного сухого молока для 3D-печати без засорения инжектора [63]. Использование НКЦ в качестве упрочняющего агента в «чернилах», предназначенных для 3D-печати, обусловлено тем, что кристаллы НКЦ способны предпочтительно ориентироваться в направлении движения головки для печати, повышая прочность изделия [59].

### Упаковочные материалы

Упаковка играет важную роль в защите пищевых продуктов на этапах производства, хранения, транспортировки, предпродажной подготовки и распределения, пока они не достигнут конечного потребителя. В настоящее время пищевая упаковка составляет наибольшую долю в общем секторе упаковки (85%) [9]. Выручка мирового рынка упаковки увеличилась с 42,5 млрд долларов в 2014 г. до почти 48,3 млрд долларов к 2020 г. [64]. Наиболее популярными упаковочными материалами являются пластмассы благодаря их низкой плотности, хорошей обрабатываемости, низкой стоимости производства, превосходным механическим и барьерным свойствам [65]. Однако растет озабоченность по поводу массового

использования пластмасс на нефтяной основе, требующих многих столетий для разложения. Механическая и физико-химическая диспергация остатков пластиковой упаковки приводит к появлению частиц микропластика, ставших в последнее время приоритетными загрязнителями окружающей среды [66]. Большинство синтетических пластмасс, используемых в упаковке, подлежат вторичной переработке. Однако даже в промышленно развитых странах уровень рециклинга все еще довольно низок. Так, в 2017 г. в Европейском союзе уровень рециклинга пластиковой упаковки составлял 41,7% [67]. Кроме того, переработка отрицательно влияет на конечные свойства пластмасс [68], делая их менее востребованными. Считается, что с 1950 г. в мире образовалось 6,3 млрд тонн пластиковых отходов, из которых 5 млрд тонн скопилось на свалках и в водоемах, включая Мировой океан [69].

В этой связи особую актуальность приобретает разработка инновационных упаковочных материалов на основе НЦ, сочетающих высокие механические и барьерные характеристики с биоразлагаемостью в окружающей среде [9]. Поэтому промышленность работает над разработкой возобновляемых конкурентоспособных и устойчивых альтернатив пластику [70]. По существующим оценкам, на мировом рынке биоразлагаемых полимеров выручка выросла с 3,1 млрд долларов в 2016 г. до 7,1 млрд долларов к 2021 г., т.е. ежегодные темпы роста составили 18% [9].

Прозрачные пленки на основе НВЦ используются в технологии нанесения покрытий и упаковки пищевых продуктов. Толстые пленки могут действовать как кислородный барьер, что играет важную роль в пищевой и консервной промышленности. Со своей стороны, введение НКЦ позволяет получать композиционные материалы с биополимерами, такими как соевый белок, латекс натурального каучука, термореактивные смолы и матрицы на основе крахмала, со значительно улучшенными механическими свойствами, допускающими их использование в качестве покрытий и пленок в упаковке пищевых продуктов [71]. Оптимальный выбор НЦ соответствующего происхождения, структуры и химической модификации позволяет получить широкую гамму упаковочных материалов в виде пленок для упаковки пищевых продуктов [72, 73], сочетающих биоразлагаемость с высокими механическими и барьерными свойствами [74].

В качестве одного из многообещающих достижений нанотехнологий рассматривается получение так называемой активной и интеллектуальной упаковки, сочетающей антимикробные и антиоксидантные свойства с наличием встроенных сенсорных систем [75–77]. НЦ сама по себе не обладает этими функциями, но является подходящей поддерживающей средой для веществ, которые могут играть активную или «интеллектуальную» роль в системе упаковки пищевых продуктов. Сообщалось о комбинациях НЦ с различными активными веществами, например с флавоноидом силимарином (SMN) [78], феруловой кислотой и ее производными [79], дубиль-



ными веществами [80], диоксидом титана ( $\text{TiO}_2$ ) [81], серебром [82], лактоферрином [83] и сорбиновой кислотой [84]. Дозированное высвобождение перечисленных активных компонентов из упаковочной пленки в приповерхностный слой продукта позволяет создать длительный антиоксидантный эффект и блокировать развитие таких приоритетных патогенных микроорганизмов, как *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* и *Pseudomonas aeruginosa* [9].

При упаковке продукции из лососевых рыб показатель перекисной порчи (содержание веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) снижался на 40%, а уровни летучих аминов (в расчете на общие аминокислоты) – на 30% при использовании композиционного упаковочного материала из НВЦ и зеина (белка кукурузы) с добавкой силимарина [78]. Нанокмпозитные пленки на основе арабиноксиланов, содержащие 50% НВЦ, функционализированные феруловой кислотой и ферулоилированными арабиноксилоолигосахаридами, показали антиоксидантную активность в реакции с 2,2-дифенил-1-пикрилгидразилгидратом, и одновременно продемонстрировали бактерицидный эффект против *S. aureus*, бактериостатическую активность против *E. coli* и противогрибковую активность в отношении *Candida albicans* [79].

Пленки с антимикробной активностью, синтезированные с помощью свободнорадикальной полимеризации сульфобетаинметакрилата внутри влажной объемной сети НВЦ, могут применяться в качестве датчиков, контролирующих уровень влажности пищевых продуктов [77].

Пленки НВЦ с танинами, полученные путем механического фибриллирования, сохраняли антиоксидантные свойства в течение 2 дней после контакта с водой [80].

Композиционные пленки 7,5% НКЦ с пшеничным глютенном, содержащие 0,6% наночастиц  $\text{TiO}_2$ , нанесенные в качестве покрытий на небеленую бумагу, проявляли антимикробную активность в отношении *S. aureus* и *E. coli* после воздействия УФ-света. Этот эффект объяснялся генерацией активных форм кислорода под действием УФ-излучения в присутствии наночастиц  $\text{TiO}_2$  как катализатора [81].

Антимикробные пленки были также получены путем включения в НВЦ наночастиц серебра, образующихся в реакции химического, биохимического или УФ-индуцированного восстановления  $\text{Ag}^+$  до металла. Затем суспензии  $\text{AgNP/НВЦ}$  были смешаны с растворами поливинилового спирта, из которых получали активные композитные пленки осаждением из раствора. Противомикробная активность таких пленок против *E. coli* наблюдалась на сырой и инокулированной патогеном говядине [82].

Пленки НВЦ с лактоферрином представляют собой съедобную антимикробную упаковку. Их подвергали загрязнению кишечной палочкой или *S. aureus*, после чего ими обертывали свежие колбасы, чтобы оценить эффективность при прямом контакте со скоропортящимися

пищевыми продуктами. Модифицированные пленки показали снижение на 93,6% количества жизнеспособных *E. coli*, однако эффект в отношении *S. aureus* составил всего 39,7% [83]. Сорбиновую кислоту (Е200) вводили путем осаждения из раствора в композитные пленки, состоящие из НВЦ и поливинилацетата. Такие пленки показали противомикробный эффект в отношении *E. coli* [84].

Создание индикаторов свежести с целью обнаружения порчи пищевых продуктов основано на использовании веществ, изменяющих цвет под действием pH или состава газовой среды [75]. В работах [85, 86] сообщается о разработке таких систем на основе НВЦ, модифицированной метиловым красным, и ТЕМПО-окисленной НВЦ со смесью бромтимолового синего/метилового красного в качестве индикаторов. Композиты реагировали на количество летучих биогенных аминов, и было обнаружено, что изменение цвета как следствие сдвига pH реагирует на уровни  $\text{CO}_2$  в ходе порчи продукции из курицы.

### Биомедицина

Низкая токсичность, биоразлагаемость и биосовместимость НЦ делают ее перспективным материалом в изделиях для медицинского применения, включая гидрогели и аэрогели/нанокмпозиты на основе НЦ для перевязки ран, доставки лекарств, тканевой инженерии, изготовления каркасов и биомедицинских имплантатов [87]. Обсуждается также использование НЦ в создании биосенсоров для определения уровней холестерина, активности различных ферментов, содержания ионов тяжелых металлов в крови, поте и моче человека в целях клинической диагностики и мониторинга функционального состояния систем организма [88, 89]. Флуоресцентные производные НЦ, модифицированные квантовыми точками, предлагаются в качестве меток для визуализации различных биологических процессов *in vivo*, в том числе в онкологии [90].

Гели НЦ и ее композитов с хитозаном рассматриваются как удобная основа для создания микрокапсул для адресной доставки лекарственных средств. Посредством модификации НЦ различными биомолекулами эти капсулы могут избирательно захватываться клетками определенного фенотипа, в которых происходит биodeградация НЦ-основы с высвобождением действующего начала. При этом применении совмещаются свойства биоперсистенции, биodeградации и биосовместимости НЦ и ее композиционных материалов в зависимости от конкретного биологического окружения. Важной областью применения НЦ является ее использование (часто в сочетании с хитозаном) для изготовления гидрогелей, пленок и покрытий с антимикробными свойствами. При этом предполагается модификация НЦ такими компонентами с антимикробными свойствами, как лизоцим, низин, розин, аллицин, природные и синтетические антибиотики, повидон-йод и др. [6].

Все области медицинского применения НЦ, за исключением систем для диагностики *in vitro*, подразумевают максимально тесный контакт НЦ с организмом больного, включая пероральное и внутривенное введение, контакт

с раневыми поверхностями, что предъявляет наиболее жесткие требования к безопасности используемых при этом наноматериалов.

### Другие области использования

Растительная целлюлоза и ее производные широко используются для производства бумаги [6]. НЦ (включая НВЦ, НКЦ и БНЦ) стала сравнительно недавно промышленно доступной для использования в этих приложениях и благодаря уникальным характеристикам, таким как высокая удельная площадь поверхности и, следовательно, высокая концентрация активных групп для модификации поверхности, обещает значительное улучшение механических характеристик продукции [91–93]. Исследуется возможность применения НЦ в текстиле [65], оптико-электронных устройствах [94].

НЦ используется и в качестве покрытия, и в роли наполнителя для производства нанокомпозитов. Сообщалось об использовании покрытий на основе НЦ, наносимых на бумагу и картон [95, 96]. Для снижения проницаемости для водяного пара была предложена, в частности, композиция НЦ с полипирролом и полимолочной кислотой (PLA) [97]. Прозрачные многослойные пленки получали из тонких слоев НВЦ, чередующихся с аморфными и полукристаллическими подложками PLA. Была достигнута сильная адгезия между слоями, что дало улучшенные механические свойства [98]. Технология нанесения НВЦ на многослойную пленку из полиэтилена высокой плотности (HDPE) позволила получить материал, не проницаемый одновременно для кислорода, влаги и жиров [99].

Использование НЦ в качестве наполнителя для объемной полимерной фазы позволяет значительно улучшить механические свойства многих полимеров и изделий из них, в том числе получаемых с помощью 3D-печати. Однако такой подход ограничен совместимостью между НЦ и гидрофобными матриксами. В настоящее время разработаны эффективные технологии диспергирования химически модифицированных НВЦ и НКЦ в жидких полимерных смолах [100–102].

Целлюлозные наноматериалы предлагаются как адсорбенты для очистки воды ввиду их высокой удельной поверхности, стойкости к истиранию, биосовместимости и доступности. Легко функционализируемая поверхность целлюлозного наноматериала позволяет улучшить адсорбционную способность к таким загрязняющим веществам, как ионы металлов и органические загрязнители [103].

НЦ может найти пассивное применение в качестве каркаса или стабилизатора катализаторов на основе наночастиц или для повышения прочности мембран на разрыв, гидрофильности поверхности, проницаемости, селективности и устойчивости к биообрастанию. Инновационные системы доставки удобрений на основе пористой наноразмерной целлюлозы могут снизить потери азота, способствуя увеличению поглощения азота растениями [103]. Биосовместимые каркасы из модифицированной НЦ предлагаются для производства не тре-

бующих использования убойных животных клеточных имитаторов мясных пищевых продуктов (так называемое мясо *in vitro*) [103].

Другие известные области применения наноцеллюлозных волокон включают получение покрытий для незапотевающих стекол в автомобилестроении, гибких экранов, оптически прозрачных пленок, легких материалов для баллистической защиты, токопроводимых волокон и пленок для микроэлектроники [10].

### Заключение

Наноцеллюлоза, выпускаемая современной промышленностью в таких формах, как НВЦ, НКЦ и БНЦ, имеет разнообразные и все более расширяющиеся области применения, включая не только такие традиционные для целлюлозы направления, как производство бумаги, текстиля, упаковочных материалов, перевязочных средств и пищевых добавок, но и инновационные сферы внедрения, включая создание функциональных пищевых ингредиентов, транспортных систем для нутриентов и лекарственных препаратов, хирургических имплантатов и каркасов для клеточной и тканевой инженерии, а также изделий, применяемых в машиностроении, микроэлектронике и других отраслях. Перспективы применения НЦ в медицине связаны с ее уникальными свойствами, включающими биосовместимость, способность замещаться собственными тканями организма. Многочисленные методы химической и физико-химической модификации НЦ позволяют управлять в широких пределах такими ее свойствами, как механическая прочность, заряд молекул, набухаемость в воде, совместимость с органическими полимерными фазами (при получении композиционных материалов), способность к биodeградации в окружающей среде.

Применение НЦ в пищевой промышленности и медицине сдерживается тем обстоятельством, что вследствие особенностей своего строения и состава НЦ может обладать свойствами, отличающими ее от целлюлозы, полученной по традиционной технологии, причем не все эти свойства в достаточной степени изучены с позиции предполагаемого неблагоприятного воздействия на организм человека и связанных с этим рисков. Применительно к НВЦ и НКЦ, получаемым из растительного сырья, такие свойства могут быть связаны с особенностями надмолекулярной структуры этих продуктов, а именно с наличием в них волокон и, вероятно, частиц в нанометровом диапазоне размеров. Существенную роль в оценке безопасности НЦ играет учет остаточных количеств несвязавшихся химикатов и различных биологически активных молекул, используемых в процессах ее химической и биотехнологической модификации. В случае БНЦ к этому добавляется и то обстоятельство, что данный продукт, получаемый ферментативным синтезом, преимущественно с использованием генно-модифицированных микроорганизмов, может содержать

остаточные количества токсичных бактериальных метаболитов и следы рекомбинантной ДНК. В этой связи следует отметить, что в Европейском союзе в настоящее время EFSA ограничивает использование в качестве пищевой добавки МКЦ (E460i) с размером частиц менее 5 мкм [4]; в число такой продукции должно быть включено большинство существующих форм НКЦ. В России на использование НЦ всех видов в пищевых производствах распространяются требования ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» в части продукции нового вида, которая определяется как «...ранее не использовавшаяся человеком в пищу на таможенной территории Таможенного союза, а именно: с новой или преднамеренно измененной первичной молекулярной структурой; состоящая или выделенная из микроорга-

низмов... полученная из ГМО или с их использованием, наноматериалов и продуктов нанотехнологий»<sup>1</sup>. Для получения на такую продукцию разрешительных документов и последующего выпуска в оборот необходимо, согласно ст. 28 указанного Технического регламента, представление результатов исследований и испытаний, подтверждающих безопасность такой продукции для здоровья человека. Следует отметить, что для большинства выпускаемых промышленностью видов НЦ такие исследования все еще не проведены в полном объеме. Анализ имеющихся в литературе данных относительно действия различных НЦ на биологические объекты в системах *in vitro* и *in vivo*, возможной токсичности НЦ и связанных с этим рисков будет предметом нашей следующей обзорной статьи.

## Сведения об авторах

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

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

E-mail: gmosh@ion.ru

<https://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

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

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

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

E-mail: hotimchenko@ion.ru

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

## Литература

1. Wu W., Yu Q., You L., Chen K., Tang H., Liu J. Global cropping intensity gaps: Increasing food production without cropland expansion // *Land Use Policy*. 2018. Vol. 76. P. 515–525. URL: <https://doi.org/10.1016/J.LANDUSEPOL.2018.02.032>
2. Kumar R., Sharma R.K., Singh A. Grafted cellulose: a bio-based polymer for durable applications // *Polym. Bull.* 2017. Vol. 75. P. 2213–2242. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00289-017-2136-6>
3. Senthil Muthu Kumar T., Rajini N., Obi Reddy K., Varada Rajulu A., Siengchin S., Ayilimis N. All-cellulose composite films with cellulose matrix and Napier grass cellulose fibril fillers // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. Vol. 112. P. 1310–1315. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.01.167>
4. Younes M., Aggett P., Aguilar F., Crebelli R., Di Domenico A., Dusemund B. et al. Re-evaluation of celluloses E 460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives // *EFSA J.* 2018. Vol. 16, N 1. Article ID e05047. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5047>
5. Abdul Khalil H.P.S., Davoudpour Y., Saurabh C.K., Hossain Md S., Adnan A.S., Dungani R. et al. A review on nanocellulosic fibres as new material for sustainable packaging: process and applications // *Renew. Sustain. Energy Rev.* 2016. Vol. 64. P. 823–836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2016.06.072>
6. Thomas P., Duolikhun T., Rumjit N.P., Moosavi S., Lai C.W., Bin Johan M.R., Fen L.B. Comprehensive review on nanocellulose: Recent developments, challenges and future prospects // *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.* 2020. Vol. 110. Article ID 103884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103884>
7. Michelin M., Gomes D.G., Romaní A., Polizeli M.L.T.M., Teixeira J.A. Nanocellulose production: exploring the enzymatic route and residues of pulp and paper industry // *Molecules*. 2020. Vol. 25, N 15. P. 3411. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25153411>
8. Vasconcellos V.M., Farinas C.S., Ximenes E., Slininger P., Ladisch M. Adaptive laboratory evolution of nanocellulose-producing bacterium // *Biotechnol. Bioeng.* 2019. Vol. 116, N 8. P. 1923–1933. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.26997>
9. Silva F.A.G.S., Dourado F., Gama M., Poças F. Nanocellulose bio-based composites for food packaging // *Nanomaterials (Basel)*. 2020. Vol. 10, N 10. P. 2041. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano10102041>
10. Sharma A., Thakur M., Bhattacharya M., Mandal T., Goswami S. Commercial application of cellulose nano-composites – a review // *Biotechnol. Rep.* 2019. Vol. 21. Article ID e00316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00316>
11. Dunlop M.J., Acharya B., Bissessur R. Isolation of nanocrystalline cellulose from tunicates // *J. Environ. Chem. Eng.* 2018. Vol. 6, N 4. P. 4408–4412. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.06.056>
12. Carreño N.L.V., Barbosa A.M., Noremborg B.S., Salas M.M.S., Fernandes S.C.M., Labidi J. Advances in nanostructured cellulose-based biomaterials. *Cham : Springer International Publishing*, 2017. P. 1–32. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-58158-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-58158-3_1)
13. Kim J.H., Shim B.S., Kim H.S., Lee Y.J., Min S.K., Jang D. et al. Review of nanocellulose for sustainable future materials // *Int. J. Precis. Eng. Manuf. Technol.* 2015. Vol. 2, N 2. P. 197–213. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40684-015-0024-9>
14. Kupnik K., Primožič M., Kokol V., Leitgeb M. Nanocellulose in drug delivery and antimicrobially active materials // *Polymers (Basel)*. 2020. Vol. 12, N 12. P. 2825. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12122825>
15. Endes C., Camarero-Espinosa S., Mueller S., Foster E.J., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B. et al. A critical review of the current knowledge

<sup>1</sup> ТР ТС 021/2011, ст. 4.

- regarding the biological impact of nanocellulose // *J. Nanobiotechnol.* 2016. Vol. 14, N 1. P. 78. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0230-9>
16. Jalili Tabaii M., Emtiazi G. Transparent nontoxic antibacterial wound dressing based on silver nano particle/bacterial cellulose nano composite synthesized in the presence of tripolyphosphate // *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 2018. Vol. 44. P. 244–253. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2017.12.019>
  17. Esa F., Tasirin S.M., Rahman N.A. Overview of bacterial cellulose production and application // *Agric. Agric. Sci. Procedia.* 2014. Vol. 2. P. 113–119. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2014.11.017>
  18. Islam M.U., Ullah M.W., Khan S., Shah N., Park J.K. Strategies for cost-effective and enhanced production of bacterial cellulose // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. Vol. 102. P. 1166–1173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.110>
  19. Portela da Gama F.M., Dourado F. Bacterial nanocellulose: what future? // *Bioimpacts.* 2018. Vol. 8, N 1. P. 1–3. DOI: <https://doi.org/10.15171/bi.2018.01>
  20. Ullah H., Wahid F., Santos H.A., Khan T. Advances in biomedical and pharmaceutical applications of functional bacterial cellulose-based nanocomposites // *Carbohydr. Polym.* 2016. Vol. 150. P. 330–352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.05.029>
  21. Skiba E.A., Budaeva V.V., Ovchinnikova E.V., Gladysheva E.K., Kashcheyeva E.I., Pavlov I.N. et al. A technology for pilot production of bacterial cellulose from oat hulls // *Chem. Eng. J.* 2020. Vol. 383. Article ID e123128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.123128>
  22. Erbas Kiziltas E., Kiziltas A., Gardner D.J. Synthesis of bacterial cellulose using hot water extracted wood sugars // *Carbohydr. Polym.* 2015. Vol. 124. P. 131–138. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01>
  23. Cheng Z., Yang R., Liu X., Chen H. Green synthesis of bacterial cellulose via acetic acid pre-hydrolysis liquor of agricultural corn stalk used as carbon source // *Bioresour. Technol.* 2017. Vol. 234. P. 8–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.02.131>
  24. Dourado F., Fontão A., Leal M., Rodrigues A.C., Miguel G. Chapter 12 – Process modeling and techno-economic evaluation of an industrial bacterial nanocellulose fermentation process // *Bacterial Nanocellulose: from Biotechnology to Bio-Economy* / eds M. Gama, F. Dourado, S. Bielecki. Amsterdam : Elsevier, 2016. P. 199–214. ISBN 9780444634580. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63458-0.00012-3>
  25. Kubiak K., Jedrzejczak-Krzepkowska M., Ludwicka K., Bielecki S. Chapter 3 – Molecular control over BNC biosynthesis // *Bacterial Nanocellulose: from Biotechnology to Bio-Economy* / eds M. Gama, F. Dourado, S. Bielecki. Amsterdam : Elsevier, 2016. P. 47–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63458-0.00003-2>
  26. Cacicedo M.L., Castro M.C., Servetas I., Bosnea L., Boura K., Tsafarakidou P. et al. Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications // *Bioresour. Technol.* 2016. Vol. 213. P. 172–180. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2016.02.071>
  27. Jozala A.F., de Lencastre-Novais L.C., Lopes A.M., de Carvalho Santos-Ebinuma V., Mazzola P.G., Pessoa A. et al. Bacterial nanocellulose production and application: a 10-year overview // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2016. Vol. 100, N 5. P. 2063–2072. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7243-4>
  28. Klemm D., Cranston E.D., Fischer D., Gama M., Kedzior S.A., Kralisch D. et al. Nanocellulose as a natural source for groundbreaking applications in materials science: today's state // *Mater. Today.* 2018. Vol. 21, N 7. P. 720–748. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.MAT-TOD.2018.02.001>
  29. Kondo T., Kose R., Naito H., Kasai W. Aqueous counter collision using paired water jets as a novel means of preparing bio-nanofibers // *Carbohydr. Polym.* 2014. Vol. 112. P. 284–290. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.05.064>
  30. Kekäläinen K., Liimatainen H., Illikainen M., Maloney T.C., Niinimäki J. The role of hornification in the disintegration behaviour of TEMPO-oxidized bleached hardwood fibres in a high-shear homogenizer // *Cellulose.* 2014. Vol. 21, N 3. P. 1163–1174. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10570-014-0210-x>
  31. Jiang F., Hsieh Y.-L. Amphiphilic superabsorbent cellulose nanofibril aerogels // *J. Mater. Chem. A.* 2014. Vol. 2, N 18. P. 6337–6342. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4ta00743c>
  32. Rol F., Belgacem M.N., Gandini A., Bras J. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils // *Prog. Polym. Sci.* 2019. Vol. 88. P. 241–264. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2018.09.002>
  33. Kusano Y., Madsen B., Berglund L., Oksman K. Modification of cellulose nanofibre surfaces by He/NH<sub>3</sub> plasma at atmospheric pressure // *Cellulose.* 2019. Vol. 26, N 12. P. 7185–7194. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02594-8>
  34. Kusano Y., Madsen B., Berglund L., Aitomäki Y., Oksman K. Dielectric barrier discharge plasma treatment of cellulose nanofibre surfaces // *Surf. Eng.* 2018. Vol. 34, N 11. P. 825–831. DOI: <https://doi.org/10.1080/002670844.2017.1334411>
  35. Chuensangjun C., Kanomata K., Kitaoka T., Chisti Y., Sirisansaneeaykul S. Surface-modified cellulose nanofibers-graft-poly(lactic acid)s made by ring-opening polymerization of L-lactide // *J. Polym. Environ.* 2019. Vol. 27, N 4. P. 847–861. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10924-019-01398-y>
  36. Yang X., Ku T.H., Biswas S.K., Yano H., Abe K. UV grafting: surface modification of cellulose nanofibers without the use of organic solvents // *Green Chem.* 2019. Vol. 21, N 17. P. 4619–4624. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9gc02035g>
  37. Hatton F.L., Malmström E., Carlmark A. Tailor-made copolymers for the adsorption to cellulosic surfaces // *Eur. Polym. J.* 2015. Vol. 65. P. 325–339. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.01.026>
  38. Sorvari A., Saarinen T., Haavisto S., Salmela J., Vuoriluoto M., Seppälä J. Modifying the flocculation of microfibrillated cellulose suspensions by soluble polysaccharides under conditions unfavorable to adsorption // *Carbohydr. Polym.* 2014. Vol. 106. P. 283–292. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.CARBPOL.2014.02.032>
  39. Håkansson K.M.O., Fall A.B., Lundell F., Yu S., Krywka C., Roth S.V. et al. Hydrodynamic alignment and assembly of nanofibrils resulting in strong cellulose filaments // *Nat. Commun.* 2014. Vol. 5, N 1. P. 4018. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5018>
  40. Mittal N., Jansson R., Widhe M., Benselfelt T., Håkansson K.M.O., Lundell F. et al. Ultrastrong and bioactive nanostructured bio-based composites // *ACS Nano.* 2017. Vol. 11, N 5. P. 5148–5159. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b02305>
  41. Karim Z., Afrin S., Husain Q., Danish R. Necessity of enzymatic hydrolysis for production and functionalization of nanocelluloses // *Crit. Rev. Biotechnol.* 2017. Vol. 37, N 3. P. 355–370. DOI: <https://doi.org/10.3109/07388551.2016.1163322>
  42. Zanchetta G., Rocchi E., Piazza L. Seeing is believing: coupling between liquid crystalline ordering and rheological behaviour in cellulose nanocrystals suspensions // *Chem. Eng. Trans.* 2017. Vol. 57. P. 1933–1938. DOI: <https://doi.org/10.3303/CET1757323>
  43. Velasquez-Cock J., Serpa A., Veles L., Ganan P., Hoyos C.G., Castro C. et al. Influence of cellulose nanofibrils on the structural elements of ice cream // *Food Hydrocoll.* 2019. Vol. 87. P. 204–213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.07.035>
  44. Nascimento D.M., Nunes Y.L., Figueirêdo M.C.B., De Azevedo H.M.C., Aouada F.A., Feitosa J.P.A. et al. Nanocellulose nanocomposite hydrogels: technological and environmental issues // *Green Chem.* 2018. Vol. 20, N 11. P. 2428–2448. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8gc00205c>
  45. Azeredo H.M.C., Barud H., Farinas C.S., Vasconcellos V.M., Claro A.M. Bacterial cellulose as a raw material for food and food packaging applications // *Front. Sustain. Food Syst.* 2019. Vol. 3. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00007>
  46. Cui S., Li M., Zhang S., Liu J., Sun Q., Xiong L. Physicochemical properties of maize and sweet potato starches in the presence of cellulose nanocrystals // *Food Hydrocoll.* 2018. Vol. 77. P. 220–227. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.09.037>
  47. Serpa A., Velasquez-Cock J., Gañan P., Castro C., Velez L., Zuluaga R. Vegetable nanocellulose in food science: a review // *Food Hydrocoll.* 2016. Vol. 57. P. 178–186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.01.023>
  48. Hu H., Pereira J., Xing L., Hu Y., Qiao C., Zhou G. et al. Effects of regenerated cellulose emulsion on the quality of emulsified sausage // *LWT Food Sci. Technol.* 2016. Vol. 70. P. 315–321. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.02.055>
  49. Ma T., Hu X., Lu S., Liao X., Song Y., Hu X. Nanocellulose: a promising green treasure from food wastes to available food materials // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2022. Vol. 62, N 4. P. 989–1002. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1832440>
  50. Liu L., Kong F. Influence of nanocellulose on *in vitro* digestion of whey protein isolate // *Carbohydr. Polym.* 2019. Vol. 210. P. 399–411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.071>
  51. Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Исаева В.А., Рудой Б.А. и др. Оценка способности некоторых пищевых волокон адсорбировать *in vitro* витамины А, Е, С, В<sub>1</sub> и В<sub>2</sub> // *Вопросы питания.* 2010. Т. 79, № 2. С. 47–53.
  52. Liu L., Kong F. In vitro investigation of the influence of nano-cellulose on starch and milk digestion and mineral adsorption // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. Vol. 137. P. 1278–1285. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.194>
  53. Gonçalves J.P., Pipek L.Z., Donaghey T.C., DeLoid G.M., Demokritou P., Brain J.D. et al. Effects of ingested nanomaterials on tissue distribution of co-ingested zinc and iron in normal and zinc-deficient mice // *NanoImpact.* 2021. Vol. 21. Article ID 100279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100279>
  54. Li Y., Yang Q., Liu B., Zhang Q., Liu Y., Zhao X., Li S. Improved water dispersion and bioavailability of coenzyme Q10 by bacterial cellulose nanofibers // *Carbohydr. Polym.* 2022. Vol. 276. Article ID 118788. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118788>
  55. Benshitrit R.C., Levi C.S., Tal S.L., Shimoni E., Lesmes U. Development of oral food-grade delivery systems: current knowledge and future challenges // *Food Funct.* 2012. Vol. 3, N 1. P. 10–21. DOI: <https://doi.org/10.1039/C1FO10068H>

56. Luan Q., Zhou W., Zhang H., Bao Y., Zheng M., Shi J. et al. Cellulose-based composite macrogels from cellulose fiber and cellulose nanofiber as intestine delivery vehicles for probiotics // *J. Agric. Food Chem.* 2018. Vol. 66, N 1. P. 339–345. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04754>
57. Zhang H., Yang C., Zhou W., Luan Q., Li W., Deng X. et al. A pH-responsive gel macrosphere based on sodium alginate and cellulose nanofiber for potential intestinal delivery of probiotics // *ACS Sustain. Chem. Eng.* 2018. Vol. 6, N 11. P. 13 924–13 931. DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b02237>
58. Chinga-Carrasco G. Potential and limitations of nanocelluloses as components in biocomposite inks for three-dimensional bioprinting and for biomedical devices // *Biomacromolecules.* 2018. Vol. 19, N 3. P. 701–711. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00053>
59. Sultan S., Mathew A.P. 3D printed scaffolds with gradient porosity based on a cellulose nanocrystal hydrogel // *Nanoscale.* 2018. Vol. 10, N 9. P. 4421–4431. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7nr08966j>
60. Leppiniemi J., Lahtinen P., Paajanen A., Mahlberg R., Metsä Kortelainen S., Pinomaa T. et al. 3D-printable bioactivated nanocellulose–alginate hydrogels // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 9, N 26. P. 21 959–21 970. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b02756>
61. Markstedt K., Escalante A., Toriz G., Gatenholm P. Biomimetic inks based on cellulose nanofibrils and cross-linkable xylans for 3d printing // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2017. Vol. 9, N 46. P. 40 878–40 886. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b13400>
62. Cernescu A.I., Lungu A., Stancu I., Serafim A., Heggset E.B., Syverud K. et al. Bioinspired 3D printable pectin–nanocellulose ink formulations // *Carbohydr. Polym.* 2019. Vol. 220. P. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.05.026>
63. Abitbol T., Rivkin A., Cao Y., Nevo Y., Abraham E., Ben-Shalom T. et al. Nanocellulose, a tiny fiber with huge applications // *Curr. Opin. Biotechnol.* 2016. Vol. 39. P. 76–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.01.002>
64. Huang J., Dufresne A., Lin N. Nanocellulose: from fundamentals to advanced materials. Hoboken, NJ : John Wiley & Sons, 2019. 504 p.
65. Sangroniz A., Zhu J.B., Tang X., Etxeberria A., Chen E.Y.X., Sardon H. Packaging materials with desired mechanical and barrier properties and full chemical recyclability // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 3559. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11525-x>
66. Rahman A., Sarkar A., Yadav O.P., Achari G., Slobodnik J. Potential human health risks due to environmental exposure to nano- and microplastics and knowledge gaps: a scoping review // *Sci. Total Environ.* 2021. Vol. 757. Article ID 143872. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143872>
67. Eurostat. URL: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Packaging\\_waste\\_statistics#Recycling\\_and\\_recovery\\_rates](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Packaging_waste_statistics#Recycling_and_recovery_rates) (date of access October 16, 2022)
68. Geyer R., Jambeck J.R., Law K.L. Production, use, and fate of all plastics ever made // *Sci. Adv.* 2017. Vol. 3. P. 25–29. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700782>
69. De Souza Machado A.A., Kloas W., Zarfl C., Hempel S., Rillig M.C. Microplastics as an emerging threat to terrestrial ecosystems // *Glob. Chang. Biol.* 2018. Vol. 24, N 4. P. 1405–1416. DOI: <https://doi.org/10.1111/gcb.14020>
70. Mondal S. Review on nanocellulose polymer nanocomposites // *Polym. Plast. Technol.* 2018. Vol. 57, N 13. P. 1377–1391. DOI: <https://doi.org/10.1080/03602559.2017.1381253>
71. Mu R., Hong X., Ni Y., Li Y., Pang J., Wang Q. et al. Recent trends and applications of cellulose nanocrystals in food industry // *Trends Food Sci. Technol.* 2019. Vol. 93. P. 136–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.013>
72. Vilarinho F., Silva A.S., Vaz M.F., Farinha J.P. Nanocellulose in green food packaging // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2018. Vol. 58, N 9. P. 1526–1537. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1270254>
73. Ferrer A., Pal L., Hubbe M. Nanocellulose in packaging: advances in barrier layer technologies // *Ind. Crops Prod.* 2017. Vol. 95. P. 574–582. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.11.012>
74. Bonwick G., Bradley E., Lock I., Romero R. Bio-based materials for use in food contact applications // Report to the Food Standards Agency. York, UK : Fera Science, 2019. 41 p.
75. Fuertes G., Soto I., Carrasco R., Vargas M., Sabattin J., Lagos C. Intelligent packaging systems: sensors and nanosensors to monitor food quality and safety // *J. Sensors.* 2016. Vol. 2016. Article ID 4046061. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/4046061>
76. Biji K.B., Ravishanker C.N., Mohan C.O., Srinivasa Gopal T.K. Smart packaging systems for food applications: a review // *J. Food Sci. Technol.* 2015. Vol. 52, N 10. P. 6125–6135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1766-7>
77. Vilela C., Moreirinha C., Domingues E.M. Figueiredo F.M.L., Almeida A., Freire C.S.R. Antimicrobial and conductive nanocellulose-based films for active and intelligent food packaging // *Nanomaterials.* 2019. Vol. 9, N 7. P. 980. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano9070980>
78. Tsai Y.H., Yang Y.N., Ho Y.C., Tsai, M.L., Mi F.L. Drug release and antioxidant/antibacterial activities of silymarin–zein nanoparticle/bacterial cellulose nanofiber composite films // *Carbohydr. Polym.* 2018. Vol. 180. P. 286–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.100>
79. Moreirinha C., Vilela C., Silva N.H.C.S., Pinto R.J.B., Almeida A., Rocha M.A.M. et al. Antioxidant and antimicrobial films based on brewers spent grain arabinoxylans, nanocellulose and feruloylated compounds for active packaging // *Food Hydrocoll.* 2020. Vol. 108. Article ID 105836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105836>
80. Missio A.L., Mattos B.D., Ferreira D.F., Magalhães W.L.E., Bertuol D.A., Gatto D.A. et al. Nanocellulose–tannin films: from trees to sustainable active packaging // *J. Clean. Prod.* 2018. Vol. 184. P. 143–151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.02.205>
81. El-Wakil N.A., Hassan E.A., Abou-Zeid R.E., Kong F., Lin M., Mustapha A. Development of wheat gluten/nanocellulose/titanium dioxide nanocomposites for active food packaging // *Carbohydr. Polym.* 2015. Vol. 124. P. 337–346. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.076>
82. Wang W., Yu Z., Alsammarraie F.K., Kong F., Lin M., Mustapha A. Properties and antimicrobial activity of polyvinyl alcohol-modified bacterial nanocellulose packaging films incorporated with silver nanoparticles // *Food Hydrocoll.* 2020. Vol. 100. Article ID 105411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105411>
83. Padrão J., Gonçalves S., Silva J.P., Sencadas V., Lanceros-Mendez S., Pinheiro A.C. et al. Bacterial cellulose–lactoferrin as an antimicrobial edible packaging // *Food Hydrocoll.* 2016. Vol. 58. P. 126–140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.02.019>
84. Jipa I.M., Stoica-Guzun A., Stroescu M. Controlled release of sorbic acid from bacterial cellulose based mono and multilayer antimicrobial films // *LWT Food Sci. Technol.* 2012. Vol. 47, N 2. P. 400–406. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.01.039>
85. Kuswandi B., Oktaviana R., Abdullah A., Heng L.Y. A novel on-package sticker sensor based on methyl red for real-time monitoring of broiler chicken cut freshness // *Packag. Technol. Sci.* 2014. Vol. 27, N 1. P. 69–81. DOI: <https://doi.org/10.1002/pts.2016>
86. Lu P., Yang Y., Liu R., Liu X., Ma J., Wu M. et al. Preparation of sugar-cane bagasse nanocellulose hydrogel as a colourimetric freshness indicator for intelligent food packaging // *Carbohydr. Polym.* 2020. Vol. 249. Article ID 116831. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116831>
87. Subhedar A., Bhaduria S., Ahankari S., Kargarzadeh H. Nanocellulose in biomedical and biosensing applications: a review // *Int. J. Biol. Macromol.* 2021. Vol. 166. P. 587–600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.217>
88. Abdi M.M., Razalli R.L., Tahir P.M., Chaibakhsh N., Hassani M., Mir M. Optimized fabrication of newly cholesterol biosensor based on nanocellulose // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. Vol. 126. P. 1213–1222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.001>
89. Gomes N.O., Carrilho E., Machado S.A.S., Sgobbi L.F. Bacterial cellulose-based electrochemical sensing platform: a smart material for miniaturized biosensors // *Electrochim. Acta.* 2020. Vol. 349. Article ID 136341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.136341>
90. Zhang Z., Liu G., Li X., Zhang S., Lü X., Wang Y. Design and synthesis of fluorescent nanocelluloses for sensing and bioimaging applications // *Chempluschem.* 2020. Vol. 85, N 3. P. 487–502. DOI: <https://doi.org/10.1002/cplu.201900746>
91. Lee K.Y., Aitomäki Y., Berglund L.A., Oksman K., Bismarck A. On the use of nanocellulose as reinforcement in polymer matrix composites // *Compos. Sci. Technol.* 2014. Vol. 105. P. 15–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2014.08.032>
92. Fang Z., Hou G., Chen C., Hu L. Nanocellulose-based films and their emerging applications // *Curr. Opin. Solid State Mater. Sci.* 2019. Vol. 23, N 4. Article ID 100764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2019.07.003>
93. Soykeabkaew N., Tawichai N., Thanomsilp C., Suwantong O. Nanocellulose-reinforced «green» composite materials // *Walailak J. Sci. Technol.* 2016. Vol. 14, N 5. P. 353–368.
94. Kargarzadeh H., Mariano M., Huang J., Lin N., Ahmad I., Dufresne A. et al. Recent developments on nanocellulose reinforced polymer nanocomposites: a review // *Polymer (Guildf.)* 2017. Vol. 132. P. 368–393. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.09.043>
95. Bideau B., Loranger E., Daneault C. Nanocellulose–polypyrrole-coated paperboard for food packaging application // *Prog. Org. Coatings.* 2018. Vol. 123. P. 128–133. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2018.07.003>
96. Tyagi P., Lucia L.A., Hubbe M.A., Pal L. Nanocellulose-based multilayer barrier coatings for gas, oil, and grease resistance // *Carbohydr. Polym.* 2019. Vol. 206. P. 281–288. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.10.114>
97. Koppolu R., Lahti J., Abitbol T., Swerin A., Kuusipalo J., Toivakka M. Continuous processing of nanocellulose and polylactic acid into multilayer barrier coatings // *ACS Appl. Mater. Interfaces.* 2019. Vol. 11, N 12. P. 11 920–11 927. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b00922>
98. Meriçer Ç., Minelli M., de Angelis M.G., Baschetti M.G., Stancampiano A., Laurita R. et al. Atmospheric plasma assisted PLA/microfibril-

- lated cellulose (MFC) multilayer biocomposite for sustainable barrier application // *Ind. Crops Prod.* 2016. Vol. 93. P. 235–243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.03.020>
99. Vähä-Nissi M., Koivula H.M., Raisanen H.M., Vartiainen J., Ragni P., Kentta E. et al. Cellulose nanofibrils in biobased multilayer films for food packaging // *J. Appl. Polym.* 2017. Vol. 134, N 19. DOI: <https://doi.org/10.1002/app.44830>
  100. Panaitescu D.M., Frone A.N., Chiulan I., Gabor R.A., Spataru I.C., Casarica A. Biocomposites from polylactic acid and bacterial cellulose nanofibers obtained by mechanical treatment // *BioResources*. 2017. Vol. 12, N 1. P. 662–672. DOI: <https://doi.org/10.15376/biores.12.1.662-672>
  101. Arrieta M.P., Fortunati E., Dominici F., López J., Kenny J.M. Bionanocomposite films based on plasticized PLA-PHB/cellulose nanocrystal blends // *Carbohydr. Polym.* 2015. Vol. 121. P. 265–275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.12.056>
  102. Montero B., Rico M., Rodríguez-Llamazares S., Barral L., Bouza R. Effect of nanocellulose as a filler on biodegradable thermoplastic starch films from tuber, cereal and legume // *Carbohydr. Polym.* 2017. Vol. 157. P. 1094–1104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.10.073>
  103. Iavicoli I., Leso V., Beezhold D.H., Shvedova A.A. Nanotechnology in agriculture: opportunities, toxicological implications, and occupational risks // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2017. Vol. 329. P. 96–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.025>

## References

1. Wu W., Yu Q., You L., Chen K., Tang H., Liu J. Global cropping intensity gaps: Increasing food production without cropland expansion. *Land Use Policy*. 2018; 76: 515–25. URL: <https://doi.org/10.1016/J.LANDUSEPOL.2018.02.032>
2. Kumar R., Sharma R.K., Singh A. Grafted cellulose: a bio-based polymer for durable applications. *Polym Bull.* 2017; 75: 2213–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00289-017-2136-6>
3. Senthil Muthu Kumar T., Rajini N., Obi Reddy K., Varada Rajulu A., Siengchin S., Ayilimis N. All-cellulose composite films with cellulose matrix and Napier grass cellulose fibril fillers. *Int J Biol Macromol.* 2018; 112: 1310–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.01.167>
4. Younes M., Aggett P., Aguilar F., Crebelli R., Di Domenico A., Dusemund B., et al. Re-evaluation of celluloses E 460(i), E 460(ii), E 461, E 462, E 463, E 464, E 465, E 466, E 468 and E 469 as food additives. *EFSA J.* 2018; 16 (1): e05047. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5047>
5. Abdul Khalil H.P.S., Davoudpour Y., Saurabh C.K., Hossain Md S., Adnan A.S., Dungani R., et al. A review on nanocellulosic fibres as new material for sustainable packaging: process and applications. *Renew Sustain Energy Rev.* 2016; 64: 823–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rser.2016.06.072>
6. Thomas P., Duolukun T., Rumjit N.P., Moosavi S., Lai C.W., Bin Johan M.R., Fen L.B. Comprehensive review on nanocellulose: Recent developments, challenges and future prospects. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2020; 110: 103884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2020.103884>
7. Michelin M., Gomes D.G., Romani A., Polizeli M.L.T.M., Teixeira J.A. Nanocellulose production: exploring the enzymatic route and residues of pulp and paper industry. *Molecules.* 2020; 25 (15): 3411. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25153411>
8. Vasconcellos V.M., Farinas C.S., Ximenes E., Slininger P., Ladisch M. Adaptive laboratory evolution of nanocellulose-producing bacterium. *Biotechnol Bioeng.* 2019; 116 (8): 1923–33. DOI: <https://doi.org/10.1002/bit.26997>
9. Silva F.A.G.S., Dourado F., Gama M., Poças F. Nanocellulose bio-based composites for food packaging. *Nanomaterials (Basel).* 2020; 10 (10): 2041. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano10102041>
10. Sharma A., Thakur M., Bhattacharya M., Mandal T., Goswami S. Commercial application of cellulose nano-composites – a review. *Biotechnol Rep.* 2019; 21: e00316. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.btre.2019.e00316>
11. Dunlop M.J., Acharya B., Bissessur R. Isolation of nanocrystalline cellulose from tunicates. *J Environ Chem Eng.* 2018; 6 (4): 4408–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jece.2018.06.056>
12. Carreño N.L.V., Barbosa A.M., Noremberg B.S., Salas M.M.S., Fernandes S.C.M., Labidi J. Advances in nanostructured cellulose-based biomaterials. Cham: Springer International Publishing, 2017: 1–32. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-58158-3\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-58158-3_1)
13. Kim J.H., Shim B.S., Kim H.S., Lee Y.J., Min S.K., Jang D., et al. Review of nanocellulose for sustainable future materials. *Int J Precis Eng Manuf Technol.* 2015; 2 (2): 197–213. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40684-015-0024-9>
14. Kupnik K., Primožič M., Kokol V., Leitgeb M. Nanocellulose in drug delivery and antimicrobially active materials. *Polymers (Basel).* 2020; 12 (12): 2825. DOI: <https://doi.org/10.3390/polym12122825>
15. Endes C., Camarero-Espinosa S., Mueller S., Foster E.J., Petri-Fink A., Rothen-Rutishauser B., et al. A critical review of the current knowledge regarding the biological impact of nanocellulose. *J Nanobiotechnol.* 2016; 14 (1): 78. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12951-016-0230-9>
16. Jalili Tabaii M., Emtiazi G. Transparent nontoxic antibacterial wound dressing based on silver nano particle/bacterial cellulose nano composite synthesized in the presence of tripolyphosphate. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2018; 44: 244–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2017.12.019>
17. Esa F., Tasirin S.M., Rahman N.A. Overview of bacterial cellulose production and application. *Agric Agric Sci Procedia.* 2014; 2: 113–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aaspro.2014.11.017>
18. Islam M.U., Ullah M.W., Khan S., Shah N., Park J.K. Strategies for cost-effective and enhanced production of bacterial cellulose. *Int J Biol Macromol.* 2017; 102: 1166–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.04.110>
19. Portela da Gama F.M., Dourado F. Bacterial nanocellulose: what future? *Bioimpacts.* 2018; 8 (1): 1–3. DOI: <https://doi.org/10.15171/bi.2018.01>
20. Ullah H., Wahid F., Santos H.A., Khan T. Advances in biomedical and pharmaceutical applications of functional bacterial cellulose-based nanocomposites. *Carbohydr Polym.* 2016; 150: 330–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.05.029>
21. Skiba E.A., Budaeva V.V., Ovchinnikova E.V., Gladysheva E.K., Kashcheyeva E.I., Pavlov I.N., et al. A technology for pilot production of bacterial cellulose from oat hulls. *Chem Eng J.* 2020; 383: e123128. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cej.2019.123128>
22. Erbas Kiziltas E., Kiziltas A., Gardner D.J. Synthesis of bacterial cellulose using hot water extracted wood sugars. *Carbohydr Polym.* 2015; 124: 131–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01>
23. Cheng Z., Yang R., Liu X., Chen H. Green synthesis of bacterial cellulose via acetic acid pre-hydrolysis liquor of agricultural corn stalk used as carbon source. *Bioresour Technol.* 2017; 234: 8–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.02.131>
24. Dourado F., Fontão A., Leal M., Rodrigues A.C., Miguel G. Chapter 12 – Process modeling and techno-economic evaluation of an industrial bacterial nanocellulose fermentation process. In: M. Gama, F. Dourado, S. Bielecki (eds). *Bacterial Nanocellulose: from Biotechnology to Bio-Economy*. Amsterdam: Elsevier, 2016: 199–214. ISBN 9780444634580. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63458-0.00012-3>
25. Kubiak K., Jedrzejczak-Krzepkowska M., Ludwicka K., Bielecki S. Chapter 3 – Molecular control over BNC biosynthesis. In: M. Gama, F. Dourado, S. Bielecki (eds). *Bacterial Nanocellulose: from Biotechnology to Bio-Economy*. Amsterdam: Elsevier, 2016: 47–58. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63458-0.00003-2>
26. Cacicado M.L., Castro M.C., Servetas I., Bosnea L., Boura K., Tsafarakidou P., et al. Progress in bacterial cellulose matrices for biotechnological applications. *Bioresour Technol.* 2016; 213: 172–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.BIORTECH.2016.02.071>
27. Jozala A.F., de Lencastre-Novas L.C., Lopes A.M., de Carvalho Santos-Ebinuma V., Mazzola P.G., Pessoa A., et al. Bacterial nanocellulose production and application: a 10-year overview. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016; 100 (5): 2063–72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-015-7243-4>
28. Klemm D., Cranston E.D., Fischer D., Gama M., Kedzior S.A., Kralisch D., et al. Nanocellulose as a natural source for groundbreaking applications in materials science: today's state. *Mater Today.* 2018; 21 (7): 720–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.MATTOD.2018.02.001>
29. Kondo T., Kose R., Naito H., Kasai W. Aqueous counter collision using paired water jets as a novel means of preparing bio-nanofibers. *Carbohydr Polym.* 2014; 112: 284–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.05.064>
30. Kekäläinen K., Liimatainen H., Illikainen M., Maloney T.C., Niinimäki J. The role of hornification in the disintegration behaviour of TEMPO-oxidized bleached hardwood fibres in a high-shear homogenizer. *Cellulose.* 2014; 21 (3): 1163–74. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10570-014-0210-x>
31. Jiang F., Hsieh Y.-L. Amphiphilic superabsorbent cellulose nanofibril aerogels. *J Mater Chem A.* 2014; 2 (18): 6337–42. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4ta00743c>
32. Rol F., Belgacem M.N., Gandini A., Bras J. Recent advances in surface-modified cellulose nanofibrils. *Prog Polym Sci.* 2019; 88: 241–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.PROGPOLYMSCI.2018.09.002>

33. Kusano Y., Madsen B., Berglund L., Oksman K. Modification of cellulose nanofiber surfaces by He/NH<sub>3</sub> plasma at atmospheric pressure. *Cellulose*. 2019; 26 (12): 7185–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10570-019-02594-8>
34. Kusano Y., Madsen B., Berglund L., Aitomäki Y., Oksman K. Dielectric barrier discharge plasma treatment of cellulose nanofiber surfaces. *Surf Eng*. 2018; 34 (11): 825–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/02670844.2017.1334411>
35. Chuensangjun C., Kanomata K., Kitaoka T., Chisti Y., Sirisana-neeyakul S. Surface-modified cellulose nanofibers-graft-poly(lactic acid)s made by ring-opening polymerization of L-lactide. *J Polym Environ*. 2019; 27 (4): 847–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10924-019-01398-y>
36. Yang X., Ku T.H., Biswas S.K., Yano H., Abe K. UV grafting: surface modification of cellulose nanofibers without the use of organic solvents. *Green Chem*. 2019; 21 (17): 4619–24. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9gc02035g>
37. Hatton F.L., Malmström E., Carlmark A. Tailor-made copolymers for the adsorption to cellulosic surfaces. *Eur Polym J*. 2015; 65: 325–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.01.026>
38. Sorvari A., Saarinen T., Haavisto S., Salmela J., Vuoriluoto M., Sepälä J. Modifying the flocculation of microfibrillated cellulose suspensions by soluble polysaccharides under conditions unfavorable to adsorption. *Carbohydr Polym*. 2014; 106: 283–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.02.032>
39. Håkansson K.M.O., Fall A.B., Lundell F., Yu S., Krywka C., Roth S.V., et al. Hydrodynamic alignment and assembly of nanofibrils resulting in strong cellulose filaments. *Nat Commun*. 2014; 5 (1): 4018. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms5018>
40. Mittal N., Jansson R., Widhe M., Benselfelt T., Håkansson K.M.O., Lundell F., et al. Ultrastrong and bioactive nanostructured bio-based composites. *ACS Nano*. 2017; 11 (5): 5148–59. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b02305>
41. Karim Z., Afrin S., Husain Q., Danish R. Necessity of enzymatic hydrolysis for production and functionalization of nanocelluloses. *Crit Rev Biotechnol*. 2017; 37 (3): 355–70. DOI: <https://doi.org/10.3109/07388551.2016.1163322>
42. Zanchetta G., Rocchi E., Piazza L. Seeing is believing: coupling between liquid crystalline ordering and rheological behaviour in cellulose nanocrystals suspensions. *Chem Eng Trans*. 2017; 57: 1933–8. DOI: <https://doi.org/10.3303/CET1757323>
43. Velasquez-Cock J., Serpa A., Veles L., Ganan P., Hoyos C.G., Castro C., et al. Influence of cellulose nanofibrils on the structural elements of ice cream. *Food Hydrocoll*. 2019; 87: 204–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.07.035>
44. Nascimento D.M., Nunes Y.L., Figueirêdo M.C.B., De Azevedo H.M.C., Aouada F.A., Feitosa J.P.A., et al. Nanocellulose nanocomposite hydrogels: technological and environmental issues. *Green Chem*. 2018; 20 (11): 2428–48. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8gc00205c>
45. Azeredo H.M.C., Barud H., Farinas C.S., Vasconcellos V.M., Claro A.M. Bacterial cellulose as a raw material for food and food packaging applications. *Front Sustain Food Syst*. 2019; 3. DOI: <https://doi.org/10.3389/fsufs.2019.00007>
46. Cui S., Li M., Zhang S., Liu J., Sun Q., Xiong L. Physicochemical properties of maize and sweet potato starches in the presence of cellulose nanocrystals. *Food Hydrocoll*. 2018; 77: 220–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2017.09.037>
47. Serpa A., Velasquez-Cock J., Gañan P., Castro C., Velez L., Zuluaga R. Vegetable nanocellulose in food science: a review. *Food Hydrocoll*. 2016; 57: 178–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.01.023>
48. Hu H., Pereira J., Xing L., Hu Y., Qiao C., Zhou G., et al. Effects of regenerated cellulose emulsion on the quality of emulsified sausage. *LWT Food Sci Technol*. 2016; 70: 315–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.02.055>
49. Ma T., Hu X., Lu S., Liao X., Song Y., Hu X. Nanocellulose: a promising green treasure from food wastes to available food materials. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022; 62 (4): 989–1002. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1832440>
50. Liu L., Kong F. Influence of nanocellulose on *in vitro* digestion of whey protein isolate. *Carbohydr Polym*. 2019; 210: 399–411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.01.071>
51. Beketova N.A., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Isayeva V.A., Rudy B.A., et al. The estimation of several dietary fibers possibility to absorb *in vitro* vitamins A, E, C, B<sub>1</sub> and B<sub>2</sub>. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2010; 79 (2): 47–53 (in Russian)
52. Liu L., Kong F. In vitro investigation of the influence of nanocellulose on starch and milk digestion and mineral adsorption. *Int J Biol Macromol*. 2019; 137: 1278–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.194>
53. Gonçalves J.P., Pipek L.Z., Donaghey T.C., DeLoid G.M., Demokritou P., Brain J.D., et al. Effects of ingested nanomaterials on tissue distribution of co-ingested zinc and iron in normal and zinc-deficient mice. *NanoImpact*. 2021; 21: 100279. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100279>
54. Li Y., Yang Q., Liu B., Zhang Q., Liu Y., Zhao X., Li S. Improved water dispersion and bioavailability of coenzyme Q10 by bacterial cellulose nanofibers. *Carbohydr Polym*. 2022; 276: 118788. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118788>
55. Benschitrit R.C., Levi C.S., Tal S.L., Shimoni E., Lesmes U. Development of oral food-grade delivery systems: current knowledge and future challenges. *Food Funct*. 2012; 3 (1): 10–21. DOI: <https://doi.org/10.1039/C1FO10068H>
56. Luan Q., Zhou W., Zhang H., Bao Y., Zheng M., Shi J., et al. Cellulose-based composite macrogels from cellulose fiber and cellulose nanofiber as intestine delivery vehicles for probiotics. *J Agric Food Chem*. 2018; 66 (1): 339–45. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04754>
57. Zhang H., Yang C., Zhou W., Luan Q., Li W., Deng X., et al. A pH-responsive gel macrosphere based on sodium alginate and cellulose nanofiber for potential intestinal delivery of probiotics. *ACS Sustain Chem Eng*. 2018; 6 (11): 13 924–31. DOI: <https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.8b02237>
58. Chinga-Carrasco G. Potential and limitations of nanocelluloses as components in biocomposite inks for three-dimensional bioprinting and for biomedical devices. *Biomacromolecules*. 2018; 19 (3): 701–11. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00053>
59. Sultan S., Mathew A.P. 3D printed scaffolds with gradient porosity based on a cellulose nanocrystal hydrogel. *Nanoscale*. 2018; 10 (9): 4421–31. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7nr08966j>
60. Leppiniemi J., Lahtinen P., Paajanen A., Mahlberg R., Metsä Korte-lainen S., Pinomaa T., et al. 3D-printable bioactivated nanocellulose–alginate hydrogels. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017; 9 (26): 21 959–70. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b02756>
61. Markstedt K., Escalante A., Toriz G., Gatenholm P. Biomimetic inks based on cellulose nanofibrils and cross-linkable xylans for 3d printing. *ACS Appl Mater Interfaces*. 2017; 9 (46): 40 878–86. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.7b13400>
62. Cernescu A.I., Lungu A., Stancu I., Serafim A., Heggset E.B., Syverud K., et al. Bioinspired 3D printable pectin-nanocellulose ink formulations. *Carbohydr Polym*. 2019; 220: 12–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2019.05.026>
63. Abitbol T., Rivkin A., Cao Y., Nevo Y., Abraham E., Ben-Shalom T., et al. Nanocellulose, a tiny fiber with huge applications. *Curr Opin Biotechnol*. 2016; 39: 76–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2016.01.002>
64. Huang J., Dufresne A., Lin N. Nanocellulose: from fundamentals to advanced materials. Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, 2019: 504 p.
65. Sangroniz A., Zhu J.B., Tang X., Etxeberria A., Chen E.Y.X., Sardon H. Packaging materials with desired mechanical and barrier properties and full chemical recyclability. *Nat Commun*. 2019; 10 (1): 3559. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11525-x>
66. Rahman A., Sarkar A., Yadav O.P., Achari G., Slobodnik J. Potential human health risks due to environmental exposure to nano- and microplastics and knowledge gaps: a scoping review. *Sci Total Environ*. 2021; 757: 143872. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.143872>
67. Eurostat. URL: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Packaging\\_waste\\_statistics#Recycling\\_and\\_recovery\\_rates](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Packaging_waste_statistics#Recycling_and_recovery_rates) (date of access October 16, 2022)
68. Geyer R., Jambeck J.R., Law K.L. Production, use, and fate of all plastics ever made. *Sci Adv*. 2017; 3: 25–9. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.1700782>
69. De Souza Machado A.A., Kloas W., Zarfl C., Hempel S., Rillig M.C. Microplastics as an emerging threat to terrestrial ecosystems. *Glob Chang Biol*. 2018; 24 (4): 1405–16. DOI: <https://doi.org/10.1111/gcb.14020>
70. Mondal S. Review on nanocellulose polymer nanocomposites. *Polym Plast Technol*. 2018; 57 (13): 1377–91. DOI: <https://doi.org/10.1080/03602559.2017.1381253>
71. Mu R., Hong X., Ni Y., Li Y., Pang J., Wang Q., et al. Recent trends and applications of cellulose nanocrystals in food industry. *Trends Food Sci Technol*. 2019; 93: 136–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.09.013>
72. Vilarinho F., Silva A.S., Vaz M.F., Farinha J.P. Nanocellulose in green food packaging. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018; 58 (9): 1526–37. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1270254>
73. Ferrer A., Pal L., Hubbe M. Nanocellulose in packaging: advances in barrier layer technologies. *Ind Crops Prod*. 2017; 95: 574–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.11.012>
74. Bonwick G., Bradley E., Lock I., Romero R. Bio-based materials for use in food contact applications. In: Report to the Food Standards Agency. York, UK: Fera Science, 2019: 41 p.
75. Fuertes G., Soto I., Carrasco R., Vargas M., Sabattin J., Lagos C. Intelligent packaging systems: sensors and nanosensors to monitor food quality and safety. *J Sensors*. 2016; 2016: 4046061. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/4046061>

76. Biji K.B., Ravishankar C.N., Mohan C.O., Srinivasa Gopal T.K. Smart packaging systems for food applications: a review. *J Food Sci Technol.* 2015; 52 (10): 6125–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1766-7>
77. Vilela C., Moreirinha C., Domingues E.M., Figueiredo F.M.L., Almeida A., Freire C.S.R. Antimicrobial and conductive nanocellulose-based films for active and intelligent food packaging. *Nanomaterials.* 2019; 9 (7): 980. DOI: <https://doi.org/10.3390/nano9070980>
78. Tsai Y.H., Yang Y.N., Ho Y.C., Tsai, M.L., Mi F.L. Drug release and antioxidant/antibacterial activities of silymarin-zein nanoparticle/bacterial cellulose nanofiber composite films. *Carbohydr Polim.* 2018; 180: 286–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2017.09.100>
79. Moreirinha C., Vilela C., Silva N.H.C.S., Pinto R.J.B., Almeida A., Rocha M.A.M., et al. Antioxidant and antimicrobial films based on brewers spent grain arabinoxylans, nanocellulose and feruloylated compounds for active packaging. *Food Hydrocoll.* 2020; 108: 105836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105836>
80. Missio A.L., Mattos B.D., Ferreira D.F., Magalhães W.L.E., Bertuol D.A., Gatto D.A., et al. Nanocellulose-tannin films: from trees to sustainable active packaging. *J Clean Prod.* 2018; 184: 143–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jclepro.2018.02.205>
81. El-Wakil N.A., Hassan E.A., Abou-Zeid R.E., Kong F., Lin M., Mustapha A. Development of wheat gluten/nanocellulose/titanium dioxide nanocomposites for active food packaging. *Carbohydr Polym.* 2015; 124: 337–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2015.01.076>
82. Wang W., Yu Z., Alsammarraie F.K., Kong F., Lin M., Mustapha A. Properties and antimicrobial activity of polyvinyl alcohol-modified bacterial nanocellulose packaging films incorporated with silver nanoparticles. *Food Hydrocoll.* 2020; 100: 105411. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105411>
83. Padrão J., Gonçalves S., Silva J.P., Sencadas V., Lanceros-Mendez S., Pinheiro A.C., et al. Bacterial cellulose-lactoferrin as an antimicrobial edible packaging. *Food Hydrocoll.* 2016; 58: 126–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2016.02.019>
84. Jipa I.M., Stoica-Guzun A., Stroescu M. Controlled release of sorbic acid from bacterial cellulose based mono and multilayer antimicrobial films. *LWT Food Sci Technol.* 2012; 47 (2): 400–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.01.039>
85. Kuswandi B., Oktaviana R., Abdullah A., Heng L.Y. A novel on-package sticker sensor based on methyl red for real-time monitoring of broiler chicken cut freshness. *Packag Technol Sci.* 2014; 27 (1): 69–81. DOI: <https://doi.org/10.1002/pts.2016>
86. Lu P., Yang Y., Liu R., Liu X., Ma J., Wu M., et al. Preparation of sugarcane bagasse nanocellulose hydrogel as a colourimetric freshness indicator for intelligent food packaging. *Carbohydr Polym.* 2020; 249: 116831. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116831>
87. Subhedar A., Bhadauria S., Ahankari S., Kargarzadeh H. Nanocellulose in biomedical and biosensing applications: a review. *Int J Biol Macromol.* 2021; 166: 587–600. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.217>
88. Abdi M.M., Razalli R.L., Tahir P.M., Chaibakhsh N., Hassani M., Mir M. Optimized fabrication of newly cholesterol biosensor based on nanocellulose. *Int J Biol Macromol.* 2019; 126: 1213–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.01.001>
89. Gomes N.O., Carrilho E., Machado S.A.S., Sgobbi L.F. Bacterial cellulose-based electrochemical sensing platform: a smart material for miniaturized biosensors. *Electrochim Acta.* 2020; 349: 136341. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.electacta.2020.136341>
90. Zhang Z., Liu G., Li X., Zhang S., Lü X., Wang Y. Design and synthesis of fluorescent nanocelluloses for sensing and bioimaging applications. *Chempluschem.* 2020; 85 (3): 487–502. DOI: <https://doi.org/10.1002/cplu.201900746>
91. Lee K.Y., Aitomäki Y., Berglund L.A., Oksman K., Bismarck A. On the use of nanocellulose as reinforcement in polymer matrix composites. *Compos Sci Technol.* 2014; 105: 15–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.compscitech.2014.08.032>
92. Fang Z., Hou G., Chen C., Hu L. Nanocellulose-based films and their emerging applications. *Curr Opin Solid State Mater Sci.* 2019; 23 (4): 100764. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cossms.2019.07.003>
93. Soykeabkaew N., Tawichai N., Thanomsilp C., Suwantong O. Nanocellulose-reinforced «green» composite materials. *Walailak J Sci Technol.* 2016; 14 (5): 353–68.
94. Kargarzadeh H., Mariano M., Huang J., Lin N., Ahmad I., Dufresne A., et al. Recent developments on nanocellulose reinforced polymer nanocomposites: a review. *Polymer (Guildf).* 2017; 132: 368–93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.polymer.2017.09.043>
95. Bideau B., Loranger E., Daneault C. Nanocellulose-polypropylene-coated paperboard for food packaging application. *Prog Org Coatings.* 2018; 123: 128–33. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.porgcoat.2018.07.003>
96. Tyagi P., Lucia L.A., Hubbe M.A., Pal L. Nanocellulose-based multilayer barrier coatings for gas, oil, and grease resistance. *Carbohydr Polym.* 2019; 206: 281–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.10.114>
97. Koppolu R., Lahti J., Abitbol T., Swerin A., Kuusipalo J., Toivakka M. Continuous processing of nanocellulose and polylactic acid into multilayer barrier coatings. *ACS Appl Mater Interfaces.* 2019; 11 (12): 11 920–7. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsami.9b00922>
98. Meriçer Ç., Minelli M., de Angelis M.G., Baschetti M.G., Stancampiano A., Laurita R., et al. Atmospheric plasma assisted PLA/microfibrillated cellulose (MFC) multilayer biocomposite for sustainable barrier application. *Ind Crops Prod.* 2016; 93: 235–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2016.03.020>
99. Vähä-Nissi M., Koivula H.M., Raisanen H.M., Vartiainen J., Ragni P., Kentta E., et al. Cellulose nanofibrils in biobased multilayer films for food packaging. *J Appl Polym.* 2017; 134 (19). DOI: <https://doi.org/10.1002/app.44830>
100. Panaitescu D.M., Frone A.N., Chiulan I., Gabor R.A., Spataru I.C., Casarica A. Biocomposites from polylactic acid and bacterial cellulose nanofibers obtained by mechanical treatment. *BioResources.* 2017; 12 (1): 662–72. DOI: <https://doi.org/10.15376/biores.12.1.662-672>
101. Arrieta M.P., Fortunati E., Dominici F., López J., Kenny J.M. Bionanocomposite films based on plasticized PLA-PHB/cellulose nanocrystal blends. *Carbohydr Polym.* 2015; 121: 265–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.12.056>
102. Montero B., Rico M., Rodríguez-Llamazares S., Barral L., Bouza R. Effect of nanocellulose as a filler on biodegradable thermoplastic starch films from tuber, cereal and legume. *Carbohydr Polym.* 2017; 157: 1094–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2016.10.073>
103. Iavicoli I., Leso V., Beezhold D.H., Shvedova A.A. Nanotechnology in agriculture: opportunities, toxicological implications, and occupational risks. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2017; 329: 96–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.05.025>



**Для корреспонденции**

Мартюшев-Поклад Андрей Васильевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории инновационно-реабилитационных технологий ФНКЦ РР

Адрес: 107031, Российская Федерация, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Телефон: (495) 641-30-06 доб. 1080

E-mail: avmp2007@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1193-1287>

Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г.

## Гиперинсулинемия и возрастзависимые заболевания: взаимосвязь и подходы к лечению

Hyperinsulinemia  
and age-related diseases:  
interrelations and approaches  
to treatment

Martyushev-Poklad A.V., Yankevich D.S.,  
Petrova M.V., Savitskaya N.G.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, г. Москва, Российская Федерация

Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 107031, Moscow, Russian Federation

*Гиперинсулинемия (ГИ) тесно взаимосвязана с развитием инсулинорезистентности (ИР) – ключевого механизма прогрессирования возрастзависимых заболеваний. В отечественной литературе недостаточно освещены различные аспекты ГИ и взаимосвязи между перечисленными состояниями, выявленные в последние 10 лет.*

*Цель обзора – восполнить пробелы в понимании причинно-следственных связей между ГИ, ИР, возрастзависимыми заболеваниями и факторами образа жизни.*

*Материал и методы.* На основе литературы из баз данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам “hyperinsulinemia” + “chronic disease” ИЛИ “age-related disease” проанализированы причины ГИ, механизмы ее влияния на разные аспекты ИР, роль ГИ в развитии широкого спектра клинических синдромов и возрастзависимых заболеваний. Рассмотрено влияние факторов образа жизни на развитие ГИ, что открывает возможности для ее коррекции.

*Результаты.* ГИ обусловлена преимущественно неоптимальным рационом и режимом питания (частое и избыточное потребление пищи с высоким гликемическим индексом, короткая пищевая пауза), а также другими факторами,

**Финансирование.** Аналитическое исследование выполнено в рамках государственного задания № 075-00483-21-01 «Превентивные технологии персонализированной геропroteкции».

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

**Вклад авторов.** Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

**Для цитирования:** Мартюшев-Поклад А.В., Янкевич Д.С., Петрова М.В., Савицкая Н.Г. Гиперинсулинемия и возрастзависимые заболевания: взаимосвязь и подходы к лечению // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 21–31. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-21-31>

**Статья поступила в редакцию** 07.04.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

**Funding.** The analytical study was carried out within the framework of the state assignment No. 075-00483-21-01 “Preventive technologies for personalized geroprotection”.

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

**Contribution.** All authors approved the final version of the article before publication, agreed to be responsible for all aspects of the work, implying the proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

**For citation:** Martyushev-Poklad A.V., Yankevich D.S., Petrova M.V., Savitskaya N.G. Hyperinsulinemia and age-related diseases: interrelations and approaches to treatment. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 21–31. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-21-31> (in Russian)

**Received** 07.04.2022. **Accepted** 04.05.2022.

вызывающими гиперреактивность  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (фруктоза, системное воспаление, окислительный стресс, низкий уровень витамина D и др.). ГИ нарушает энергетический гомеостаз клеток (прежде всего печени, мышц, мозга, жировой ткани), в том числе в связи с угнетением 5'-аденозинмонофосфат-активируемой киназы (АМРК) при одновременной стимуляции митоген-активируемой киназы. ИР – это адаптивная реакция, являющаяся следствием угнетения АМРК и направленная на сохранение клеточного гомеостаза.

**Заключение.** Ожирение, метаболический синдром, хроническое системное воспаление, возрастзависимые синдромы и заболевания (включая артериальную гипертензию, атеросклероз, нейродегенеративные заболевания, новообразования, остеоартрит, саркопению и др.) можно рассматривать как клинические проявления единого системного процесса адаптации организма к ГИ, при этом адаптация принимает форму ИР. На ИР можно повлиять через коррекцию факторов образа жизни, направленную на устранение ГИ и восстановление активности АМРК. Выявленные причинно-следственные связи могут стать основой персонализированной стратегии профилактики и лечения возрастзависимых заболеваний через устранение ИР и коррекцию энергетического гомеостаза.

**Ключевые слова:** возрастзависимые заболевания; гиперинсулинемия; ожирение; инсулинорезистентность; воспалительное старение; метаболический синдром; АМФ-активируемая протеинкиназа

*Hyperinsulinemia is closely related with insulin resistance, that is the key mechanism for the progression of age-related diseases. A lot of aspects of hyperinsulinemia and interrelations between the mentioned conditions are very scarcely covered in Russian publications.*

*The present review is designed to fill the gaps in understanding the causal relationships between hyperinsulinemia, insulin resistance, age-related diseases and lifestyle factors.*

**Material and methods.** Based on sources from PubMed and Google Scholar, using the keywords “hyperinsulinemia” + “chronic disease” OR “age-related disease” the authors analyzed the causes of hyperinsulinemia, the mechanisms of its influence on various aspects of insulin resistance, and the role of hyperinsulinemia in pathogenesis of a wide range of clinical syndromes and age-related diseases. Consideration of the effects that lifestyle factors produce on hyperinsulinemia opens up opportunities for its correction.

**Results.** The major causes of hyperinsulinemia are improper diet and nutrition regime (frequent meals and excess of highly glycemic food, too short fasting window), along with other factors causing hyperreactivity of pancreatic beta-cells (fructose, systemic inflammation, oxidative stress, low vitamin D level, etc.). Hyperinsulinemia affects cellular energy balance (primarily, in liver, muscle, brain and adipose tissue); a major factor is suppression of 5'AMP-activated protein kinase (AMPK) along with stimulation of mitogen-activated protein kinase. Insulin resistance is a consequence of AMPK inhibition, an adaptive response designed to preserve cellular homeostasis.

**Conclusion.** Obesity, metabolic syndrome, chronic systemic inflammation, age-related syndromes and diseases (including arterial hypertension, atherosclerosis, neurodegenerative diseases, tumors, osteoarthritis, sarcopenia, etc.) can be considered as clinical manifestations of the body's systemic adaptation to hyperinsulinemia in the form of insulin resistance. Available approach to reduce insulin resistance is correction of lifestyle factors to mitigate hyperinsulinemia and restore AMPK activity. The revealed causal relationships can provide background for personalized strategy of prevention and treatment for age-related diseases through reduction of insulin resistance and correction of energy homeostasis.

**Keywords:** age-related diseases; hyperinsulinemia; obesity; insulin resistance; inflammation; metabolic syndrome; AMP-activated protein kinase

Инсулинорезистентность (ИР) признана ключевым патогенетическим механизмом развития многих возрастзависимых заболеваний (ВЗЗ): более 40 лет назад это было выявлено в отношении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа (СД2) [1], относительно недавно – в отношении злокачественных новообразований (ЗНО) [2–4], нейродегенерации [5], саркопении [6], остеоартрита (ОА) [7] и др.

На практике оценка наличия и выраженности ИР затруднительна, а преобладающая модель развития ИР не дает ключей к ее эффективной профилактике и устранению [8].

Среди причин развития патологической ИР ведущее место занимает хроническая гиперинсулинемия (ГИ), и соответствующую модель развития ИР можно рассматривать как жизнеспособную альтернативу доминирующей модели [9].

Модель развития ИР как результат ГИ имеет ряд практических преимуществ:

1. Как правило, ГИ предшествует развитию ИР и других патологических состояний, т.е. может рассматриваться как их ранний предиктор.
2. ГИ имеет достаточно ясный патогенез (причины, факторы развития) и подходы к коррекции.
3. ГИ может быть количественно оценена (путем измерения уровня как инсулина, так и С-пептида).

В профессиональном сообществе недостаточно освещены различные аспекты ГИ, ее взаимосвязи с ИР и ВЗЗ. Превалирует мнение о бесполезности оценки уровня инсулина. Ряд аспектов ГИ доступен только в разрозненных зарубежных публикациях последних 5–7 лет. Между тем модель развития ИР в результате ГИ имеет большое практическое значение при выборе стратегии борьбы с ВЗЗ.

**Цель** исследования – проанализировать публикации, посвященные связям между ГИ и ИР, а также наиболее распространенными ВЗЗ (хроническими заболеваниями), чтобы оценить потенциал профилактики этих заболеваний через раннее выявление и коррекцию ГИ через факторы образа жизни (ФОЖ).

## Материал и методы

Для целей данного обзора была проанализирована литература из баз данных PubMed и Google Scholar по ключевым словам “hyperinsulinemia” + “chronic disease” ИЛИ “age-related disease”. Статьи выбирали на основе значимости для понимания роли ГИ в развитии ВЗЗ.

Окончательный выбор источников был основан на суждении авторов о значимости для решения поставленных задач.

## Результаты

Поиск по ключевым словам в Google Scholar выявил 5000 источников, в PubMed – более 1400. Для анализа в данном обзоре были выбраны 60 статей.

Результаты поиска были структурированы следующим образом:

1. Причины и механизмы развития хронической ГИ.
2. Молекулярные и клеточные эффекты хронической ГИ и их роль в развитии ВЗЗ.
3. Важнейшие клинические синдромы, которые развиваются вследствие хронической ГИ.
4. Хронические заболевания, в развитии которых ГИ играет значимую роль.

### Факторы, вызывающие гиперинсулинемию

Разбор влияния ГИ на развитие ВЗЗ логично начинать с определения ГИ, хронической ГИ и причин ее развития. ГИ определяется как повышение базальной и/или стимулированной секреции инсулина [10].

Естественным стимулятором выработки инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы (ПЖ) служит глюкоза. Соответственно, избыток пищи с высоким гликемическим индексом должен быть ключевой причиной хронической ГИ. Однако существует множество факторов, влияющих на выработку инсулина в конкретных условиях и вызывающих гиперреактивность  $\beta$ -клеток [11]:

1) **инсулиновый индекс (ИИ) пищи** (способность конкретной пищи вызывать выработку инсулина) [12]: в целом максимальным ИИ обладают глюкоза и крахмал, промежуточным – белковые продукты, низким – жиры. Описана высокая вариабельность выработки инсулина не только у разных людей на стандартное количество глюкозы [13], но и одного человека в ответ на разные нутриенты [14], на их сочетания и время приема в течение суток. Так, жиры повышают ИИ крахмалистых продуктов, но снижают ИИ белковых продуктов [15]. Полиненасыщенные жирные кислоты сильнее повышают выработку инсулина на углеводную пищу, чем насыщенные жиры [16]. ИИ продукта, съеденного вечером, может быть в 1,5–2 раза выше, чем утром [17, 18]. Фруктоза сама по себе не стимулирует выработку инсулина, но повышает секрецию  $\beta$ -клетками ПЖ инсулина в ответ на глюкозу; этот эффект опосредован рецепторами сладкого вкуса на  $\beta$ -клетках [19]. Выработка инсулина в ответ на пищу начинается с цефалической фазы, поэтому ГИ может возникать даже при потреблении пищи с низким гликемическим индексом, но сладким вкусом (подсластители) [20];

2) **наличие системного или локального воспаления или окислительного стресса**. В его начальном периоде реактивность  $\beta$ -клеток ПЖ может быть компенсаторно повышена (в том числе за счет гипертрофии и гиперплазии), позже она неизбежно снижается. Цикл подобных структурно-функциональных изменений в ПЖ может занимать многие годы и даже десятилетия [21]. Важнейшими потенциальными источниками для хронического воспаления считаются метаболическая эндотоксемия и кишечный дисбиоз [22], при этом эндотоксины вызывают ГИ [23];

3) **уровень витамина D**. Он служит важным фактором как нормального функционирования  $\beta$ -клеток, так и чувствительности тканей к инсулину. Недостаток витамина D [концентрация 25(OH)D в крови <50 нмоль/л] повышает риск ИР; восполнение дефицита витамина D снижает риск СД2, ССЗ, метаболического синдрома. Оптимальная концентрация витамина D для снижения ИР – 80–119 нмоль/л [24–28]. Адекватная обеспеченность витамином D необходима для нормального функционирования митохондрий, поддержания оптимального равновесия активных форм кислорода (АФК), снижения активности воспаления, этот витамин регулирует уровень кальция в клетках [29];

4) **режим питания**: частое дробное питание и короткая пищевая пауза не позволяют  $\beta$ -клеткам ПЖ достаточное время находиться в состоянии физиологического покоя, а тканям-мишеням – восстановить чувствительность рецепторов инсулина [30];

5) *нарушение деградации инсулина в печени*: в норме от 20 до 80% инсулина, выработанного в ПЖ, инактивируется при первом прохождении печени [10, 31]. Деградация зависит от числа и активности рецепторов инсулина на гепатоцитах. Поэтому даже на начальных этапах развития ИР печени возможна выраженная системная ГИ. Этот механизм ГИ может лежать в основе токсического действия фруктозы [32]. Показано, что фруктоза вызывает обратимую ИР, синтез и накопление липидов в печени, ГИ [33];

6) *наличие хронического психоэмоционального дистресса* может способствовать гиперинсулинемическому ответу на глюкозу [34].

### **Молекулярные и клеточные эффекты хронической гиперинсулинемии и их роль в развитии возрастзависимых заболеваний**

Спектр эффектов инсулина на органы, ткани и клетки организма очень широк: он является универсальным регулятором клеточного метаболизма и контролирует экспрессию и активность более 150 генов во многих тканях организма [35].

Для развития хронических заболеваний наиболее важны молекулярные механизмы, находящиеся под контролем инсулина и опосредованные двумя сигнальными путями [36].

1. *PI3K (фосфоинозитид-3-киназа)/Akt (протеинкиназа B) регулирует:*

- запасание, доступность для различных тканей и утилизацию глюкозы как ключевого энергетического субстрата (стимулирует инсулинзависимое поглощение глюкозы и синтез гликогена, тормозит гликогенолиз и глюконеогенез);
- запасание, доступность для тканей и утилизацию жирных кислот как ключевого энергетического субстрата (липогенез, липолиз, транспорт липидов, поглощение липидов тканями,  $\beta$ -окисление липидов);
- синтез белков (через активацию сигнального пути mTOR);
- активность ключевого сенсора энергетического состояния клетки – 5'-аденозинмонофосфат (АМФ)-активируемой протеинкиназы (АМРК) и сигнальных систем, находящихся под ее контролем.

2. *Митоген-активируемая протеинкиназа (МАРК) опосредует влияние инсулина на пролиферацию, дифференцировку и рост клеток.*

Эволюционно предусмотрено циклическое чередование двух метаболических состояний организма, которые различаются по ведущим гормональным сигналам и энергетическим субстратам [31]:

- 1) усвоение и запасание энергии – основным субстратом служит глюкоза, основным сигналом – инсулин; этот период длится в течение 4–6 ч после приема пищи;
- 2) расходование энергии (и поиск новых ее источников) – основным субстратом служат жиры, основным сигналом – гормон роста и его посредник – инсулиноподобный фактор роста-1.

Проблема большинства представителей современного общества состоит в дисбалансе между двумя фазами, со смещением в сторону ГИ.

### **Влияние гиперинсулинемии на внутриклеточные процессы**

1) *Нарушение обмена глюкозы при гиперинсулинемии*

Глюкоза в высоких концентрациях опасна для организма (из краткосрочных угроз можно выделить риск обезвоживания, из средне- и долгосрочных – гликирование белков), и важнейшая роль инсулина состоит в том, чтобы предотвращать гипергликемию. Особенно актуально это после приема пищи. Примерно 80% потребления глюкозы после приема пищи приходится на скелетные мышцы. В условиях физической нагрузки они способны поглощать глюкозу без участия инсулина (этот механизм опосредован АМРК), а в покое – только инсулинзависимо. Кроме мышц от инсулина в части поглощения глюкозы зависит жировая ткань (переносчик GLUT4), а в части запасаания углеводов – печень (ферменты гликогенеза и липогенеза).

Нарушение инсулинзависимого механизма поглощения и утилизации клетками глюкозы при ГИ можно кратко представить следующим образом [9]:

- поступление глюкозы с пищей стимулирует выработку  $\beta$ -клетками ПЖ инсулина пропорционально гликемической нагрузке и другим факторам (см. выше);
- инсулин взаимодействует с рецепторами (на всех клетках, не только мышечных), происходит их интернализация, позже рецептор возвращается на поверхность. Скелетные мышцы и печень в присутствии инсулина активно поглощают и запасают глюкозу, ее концентрация в крови постепенно снижается;
- если сохраняется гипергликемия или наступает следующий прием пищи, то инсулиновые рецепторы исчезают с поверхности клетки быстрее, чем возвращаются. Для нормализации уровня глюкозы в крови требуется больше инсулина, чем обычно. Это так называемая острая ГИ, она вызывает краткосрочную ИР из-за временного обратимого снижения числа рецепторов инсулина на поверхности клетки. Такая ИР устраняется при низком уровне инсулина (например, при пищевой паузе). Особенно нежелательны для нормального оборота рецепторов инсулина резкие пики гликемии (потребление легкоусвояемых углеводов);
- если действует набор факторов, способствующий частой и/или длительной ГИ, то временная ИР (десенситизация рецепторов) принимает стойкий и привычный, хронический характер. В результате такой ИР нарушаются инсулинзависимое поглощение глюкозы скелетными мышцами и синтез гликогена, снимается блок с глюконеогенеза в печени – все это способствует гипергликемии и служит сигналом для активной выработки  $\beta$ -клетками ПЖ инсулина, т.е. усиливает ГИ (запускается патологический

круг). Кроме того, накопление глюкозы в клетке способствует развитию глюкотоксичности – источника ИР и митохондриальной дисфункции (МД).

Размыкается описанный патологический круг путем устранения ФОЖ, способствующих ГИ: коррекцией рациона и режима питания, выявлением и устранением источников хронического воспаления, восполнением дефицита витамина D, физической активностью и т.д.

## 2) Нарушение обмена жиров при гиперинсулинемии

Обмен жиров определяется равновесием процессов их накопления (липогенеза) и мобилизации и утилизации (липолиза, глюконеогенеза,  $\beta$ -окисления в митохондриях), а также транспорта жиров в ткани и из тканей. Инсулин контролирует все эти процессы, смещая равновесие в сторону накопления жиров [10]: подавляет липолиз (гормон-чувствительную липазу) во всех тканях, стимулирует захват жирных кислот (путем повышения активности липопротеинлипазы), синтез жирных кислот из глюкозы (липогенез *de novo* в печени) и триглицеридов из жирных кислот [14].

В норме за счет чередования питания с пищевой паузой примерно 50% всего времени организм должен находиться в условиях низкого уровня инсулина, когда происходит активная мобилизация и утилизация накопленных жиров [31]. Однако в условиях ГИ, даже если отсутствует ИР, утилизация жиров затруднена, клетки не имеют возможности активно получать энергию через  $\beta$ -окисление жиров. Возникает парадоксальная ситуация: в организме большие запасы энергии (жиров), но доступ к ним заблокирован инсулином. Это сильно влияет на пищевое поведение: вызывает голод и тягу к углеводным продуктам. Развивается патологический замкнутый круг ожирения, представленный в его углеводно-инсулиновой модели [37].

При ГИ в печени нарушается равновесие между образованием жиров (захват жирных кислот, липогенез) и их мобилизацией (липолиз,  $\beta$ -окисление) в пользу первого процесса. За счет этого в клетках накапливаются токсичные полупродукты – диацилглицерин и керамиды, вызывающие ИР и МД (липотоксичность). Это один из ведущих механизмов развития жирового гепатоза при ГИ. Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) – эквивалент метаболического синдрома для печени – выявляется примерно у 25% населения, в том числе в 95% случаев морбидного ожирения [38, с. 16].

В жировой ткани на фоне ГИ происходит накопление липидов в адипоцитах путем подавления липолиза и стимуляции липогенеза (захвата жирных кислот и синтеза триглицеридов). Инсулин повышает активность липопротеинлипазы в жировой ткани. После достижения пределов роста в адипоцитах начинаются дистрофические процессы, «утечка» жирных кислот, происходит запуск воспаления, изменяется секреторный профиль (в сторону выработки провоспалительных цитокинов) [39]. В первую очередь подобную трансформацию проходит висцеральный жир. Такая жировая ткань (наряду с печенью) становится источником хронического системного воспаления и дислипидемии.

3) Активность 5'-аденозинмонофосфат-активируемой протеинкиназы при гиперинсулинемии (данные суммированы на основании ряда обзоров [11, 40–43])

5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа – это главный энергетический сенсор («топливный датчик») и регулятор энергетического гомеостаза у эукариот. В клетке АМРК служит интегратором информации о нутриентах и об энергетическом состоянии; регуляция ее активности происходит через посттрансляционные модификации более чем 150 изоформ-специфичных аминокислотных остатков различными другими ферментами (киназами и др.) и кофакторами, включая углеводы и АФК. АМРК играет центральную роль в регуляции общего энергетического равновесия организма, в том числе опосредует эффекты гормонов, действующих на гипоталамус.

5'-аденозинмонофосфат-активируемая протеинкиназа активируется при повышенном потреблении аденозинтрифосфата (АТФ) (физическая нагрузка, пролиферация клеток, анаболизм) или сниженной выработке АТФ (низкий уровень глюкозы, окислительный стресс, гипоксия), что выражается в снижении отношения АТФ к АМФ и аденозиндифосфату. При активации АМРК фосфорилирует свои мишени, прямо или косвенно модулирует активность скорость-лимитирующих метаболических ферментов, факторов транскрипции и трансляции, сигнальные пути пролиферации и роста, эпигенетические регуляторы.

Активация АМРК имеет широкий спектр положительных эффектов на клеточный метаболизм и состояние в целом: улучшает функции и биогенез митохондрий, усиливает окислительное фосфорилирование, аутофагию, стимулирует окисление жирных кислот и снижает их синтез, снижает окислительный стресс и воспаление (через снижение экспрессии универсального транскрипционного фактора NF- $\kappa$ B), снижает выделение хемокинов и накопление токсичных липидных метаболитов.

В клетках гипоталамуса АМРК служит сенсором глюкозы и влияет на пищевое поведение, в  $\beta$ -клетках ПЖ она регулирует секрецию инсулина. В центральной нервной системе активация АМРК регулирует активность симпатической нервной системы, циркадные ритмы, нейропластичность.

В целом АМРК активирует катаболические процессы, ведущие к выработке АТФ (окисление жиров, поглощение глюкозы, аутофагия) и тормозит анаболические, связанные с затратой АТФ (синтез белков и жиров).

В скелетных мышцах активация АМРК стимулирует инсулиннезависимое поглощение глюкозы и повышает чувствительность к инсулину. Физические упражнения активируют АМРК не только в мышцах, но и в других органах и тканях (жировой ткани, эндотелии, печени,  $\beta$ -клетках ПЖ). Разные изоформы АМРК активируются в мышцах при разных видах физической нагрузки (короткая высокоинтенсивная, длительная низкоинтенсивная).

Активация АМРК сопровождается снижением активности одного из сигнальных путей клеточного старения –

mTOR; при этом снижается синтез жирных кислот, холестерина, белков и рибосомальных РНК, замедляются рост и размножение клеток.

Состояние сигнального пути AMPK играет ключевую роль в развитии ВЗЗ и процессов старения, а его дисрегуляция признается центральным механизмом развития ИР. Регуляция AMPK нарушена при диабете, ожирении, ССЗ и ЗНО.

*При хронической ГИ активность AMPK снижена.* Возможно, это один из ключевых механизмов провоспалительного действия ГИ и глубинная причина возникновения ИР в ответ на ГИ, поскольку биологический смысл ИР – ограничить негативные эффекты ГИ на клеточный метаболизм [11, 42, 43].

Одним из фармакологических активаторов AMPK является метформин; он делает это опосредованно: через подавление транспорта электронов в митохондриях, угнетение энергетического состояния клетки и накопление АМФ. Подобное действие оказывают и тиазолидиндионы. Фермент также активируется салицилатами (это возможный механизм противовоспалительного действия). Естественным активатором AMPK является адипонектин. Угнетают активность AMPK глюкокортикоиды.

Пример того, как включается AMPK-зависимый механизм: в хондроцитах при ОА наблюдается снижение активности AMPK (ввиду избытка АТФ), что усиливает их катаболический ответ на воспалительные медиаторы. В модели ОА на мышах показано, что активация AMPK сдерживает развитие ОА, поскольку повышение активности AMPK тормозит деградацию коллагена [7].

#### *Влияние гиперинсулинемии на активность сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы*

При ГИ и ИР происходит избирательное подавление эффектов инсулина, опосредуемых Akt. При этом активность MAPK остается неизменной, поэтому ГИ способствует неспецифическому повышению пролиферативной активности и росту клеток. Как следствие, повышается риск ЗНО [44].

#### *Выводы о влиянии гиперинсулинемии на молекулярные эффекты инсулина*

- 1) Влияние инсулина на клеточный метаболизм во многом опосредовано ферментом AMPK – главным регулятором энергетического гомеостаза, в том числе жизненного цикла митохондрий.
- 2) Угнетающее действие ГИ на активность AMPK лежит в основе развития ИР и МД при ВЗЗ.
- 3) Хроническая активация процессов, связанных с Akt, отрицательно влияет на клеточный метаболизм (через угнетение AMPK), в частности вызывает накопление в клетке липидов, глюкозы, АФК, активацию сигнальных путей воспаления, клеточного стресса. Поэтому за счет отрицательной обратной связи она вызывает индукцию ИР.
- 4) Для восстановления активности AMPK целесообразно устранять источники ГИ (прежде всего

оптимизировать рацион и режим питания) и использовать естественные пути активации (физические упражнения).

- 5) В условиях ГИ сигналы, опосредованные MAPK, не угнетаются, что ведет к системному повышению пролиферации клеток.

#### **Важнейшие клинические синдромы, которые развиваются вследствие хронической гиперинсулинемии**

Если принять во внимание весь спектр клеточных эффектов ГИ, то становится понятен биологический смысл ИР: снижение неблагоприятного воздействия ГИ на энергетический гомеостаз клеток – снижение угрозы того, что ГИ через снижение активности AMPK затормозит все процессы катаболизма, произойдет «перегрев» митохондрий из-за избытка АТФ в клетке [43]. В связи с этим все проявления ИР следует рассматривать как защитный адаптивный ответ организма на избыточную выработку инсулина [11].

Набор клинических синдромов, которые развиваются на фоне ГИ, определяется тем, в каких тканях, органах и системах, в какой последовательности проявляются последствия ГИ и включаются механизмы ИР. Обзоры последних лет указывают, что имеет смысл рассматривать эти синдромы не как коморбидные, а как клинические маски **единого системного процесса**, в рамках биологического старения [9, 11]. Некоторые авторы предлагают для него название «диабетический синдром» [45], «метаболический сосудистый синдром» [46].

Для старой парадигмы характерна дискуссия о том, где начинается ИР: в мозге, жировой ткани или в печени. Метапозиция может заключаться в следующем: первичной является ГИ, которая способна вызывать декомпенсацию в виде ИР в разных органах, при этом последовательность их вовлечения определяется индивидуальными особенностями организма. У разных пациентов ведущую роль может играть ИР в печени (и тогда в первую очередь может развиваться НАЖБП), в жировой ткани (с развитием выраженного ожирения), в головном мозге (с изменением пищевого поведения, развитием когнитивных нарушений).

Самые распространенные ранние последствия ГИ затрагивают системы и органы, не столь критичные для выживания: жировую ткань (ожирение), суставы (ОА), эндотелий сосудов (артериальная гипертензия). Позже развиваются наиболее грозные последствия ГИ, связанные с ИР в жизненно важных органах: печень (НАЖБП, стеатогепатит, цирроз), ПЖ (сахарный диабет), центральная нервная система (нейродегенеративные заболевания), сердце (ишемическая болезнь сердца), почки [47]. Хроническое системное воспаление – результат угнетения сигнального пути AMPK – истощает ресурсы иммунной системы и создает предпосылки для заболеваний, связанных с «воспалительным старением» [48], включая атеросклероз, ЗНО, аутоиммунные заболевания, саркопению, остеопороз и др.

**Таблица 1.** Характерные клинические проявления гиперинсулинемии (инсулинорезистентности) и их возможные молекулярные механизмы**Table 1.** Characteristic clinical manifestations of hyperinsulinemia (insulin resistance) and their possible molecular mechanisms

Синдром <i>Syndrome</i>	Вероятные молекулярные механизмы <i>Probable molecular mechanisms</i>	Литература <i>References</i>
Избыточная масса тела/ ожирение	Индукция захвата липидов жировой тканью (липопротеинлипаза) и липогенеза, торможение мобилизации (гормон-чувствительной липазы) и утилизации ( $\beta$ -окисления) жиров. Изменение пищевого поведения (действие на гипоталамус)	[10, 11, 31, 39, 49]
Дислипидемия	Индукция липогенеза <i>de novo</i> в печени (триглицериды) и транспорта липидов из печени (ЛПНП); снижение транспорта липидов в печень (ЛПВП) из-за торможения их мобилизации. «Утечка» СЖК из жировой ткани при ее гипертрофии	То же
Хроническое системное воспаление	Системная недостаточность сигнального пути AMPK, индукция NF- $\kappa$ B, повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов	[22, 40, 41]
Эндотелиальная дисфункция	Гликозилирование eNOS (глюкоза, фруктоза*), накопление АФК, повышение уровня провоспалительных цитокинов, СЖК, нарушение равновесия между выработкой NO и эндотелина-1	[50, 51]
Артериальная гипертензия	Дисбаланс инсулинзависимых сигнальных систем: угнетение Akt и стимуляция MAPK	[46]
Атеросклероз	Дисбаланс инсулинзависимых сигнальных систем (Akt, MAPK); системное хроническое воспаление; эндотелиальная дисфункция; гиперкоагуляция, нарушение фибринолиза; гликирование (повышение жесткости) межклеточного матрикса	[46]
Когнитивные и нейродегенеративные нарушения	Резкие колебания в доступности энергетических субстратов; нейровоспаление; снижение выработки нейротрофинов, нарушение нейропластичности; эндотелиальная дисфункция и атеросклеротические изменения сосудов; микротромбоз; повышение глутаматергической и снижение дофаминергической передачи	[38, 44, 52, 53]

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; eNOS – эндотелиальная синтаза оксида азота; СЖК – свободные жирные кислоты; \* – влияние фруктозы на эндотелиальную функцию также опосредовано повышением уровня мочевой кислоты [32].

Вероятные молекулярные механизмы некоторых синдромов, связанных с ГИ, приведены в табл. 1.

### Хронические заболевания, в развитии которых гиперинсулинемия играет значимую роль

Программная статья, в которой проанализирована роль избыточной выработки инсулина в патогенезе ВЗЗ, вышла в 2015 г., в ней ГИ была определена как «объединяющее звено» в теории развития хронических неинфекционных заболеваний [9]. Каждый год появляются новые публикации, подтверждающие, что ГИ прямо и/или опосредованно вносит вклад в развитие большинства ВЗЗ и метаболических нарушений. Перечень этих заболеваний и вероятные механизмы влияния приведены в табл. 2, основанной на обзоре [9], с учетом более поздних данных.

Перечень заболеваний, представленный в табл. 2, далеко не полон: его следует рассматривать, скорее, как иллюстрацию важнейшей роли, которую ГИ играет в развитии широкого спектра патологических состояний и заболеваний, с которыми встречаются представители практически всех медицинских специальностей.

### Обсуждение

В настоящем обзоре, возможно, впервые в отечественной литературе подробно проиллюстрирована активно исследуемая в последние годы за рубежом углеводно-инсулиновая модель патогенеза ИР как следствия

хронической («привычной») избыточной выработки инсулина (ГИ) [37]. Сопоставление этой модели патогенеза ИР с преобладающей сегодня моделью развития ИР [8] предпринято в отдельном обзоре.

В данной статье проведен анализ всех логических элементов углеводно-инсулиновой модели:

- 1) факторов, вызывающих ГИ (и, соответственно, ключей к профилактике или снижению ИР);
- 2) молекулярных и клеточных механизмов патогенеза последствий ГИ (в том числе биологического смысла ИР как компенсации внутриклеточных дисбалансов, вызванных ГИ);
- 3) логики развития клинических проявлений – последствий ГИ;
- 4) хронических заболеваний, в развитии которых ГИ играет значимую роль.

В результате подробного рассмотрения всех аспектов новой модели патогенеза ИР и связанных с ней ВЗЗ у читателя должна сложиться целостная и непротиворечивая картина тесных взаимосвязей между:

- нормальной физиологией клетки (регуляцией ее энергетического баланса);
- влиянием на нее неблагоприятных ФОЖ (избыточного поступления определенных энергетических субстратов, прежде всего глюкозы и фруктозы);
- адаптивными реакциями на уровне клетки и организма в целом (попыткой сохранить равновесие путем снижения чувствительности к избыточному гормональному сигналу – инсулину);
- логикой клинических проявлений и естественного развития соответствующих хронических заболева-

Таблица 2. Заболевания, на развитие которых влияет гиперинсулинемия, и механизмы этого влияния (по [9], с дополнениями)

Table 2. Diseases affected by hyperinsulinemia, and the mechanism of influence (according to [9], with additions)

Заболевание <i>Disease</i>	Механизм <i>Mechanism</i>	Прямой/непрямой <i>Direct/indirect</i>
Ожирение	Снижение мобилизации и утилизации жиров, стимуляция синтеза и накопления триглицеридов в жировой ткани. Влияние на центр насыщения в гипоталамусе	Прямой
Хроническое воспаление	Системное снижение активности AMPK [40]. Стимуляция MAPK; колебания уровня глюкозы; гипергликемия и ожирение влияют на выработку провоспалительных цитокинов	Непрямой
СД2	Снижение утилизации глюкозы (экспрессии GLUT4 в мышцах), повышение глюконеогенеза в печени (ИР печени). Истощение β-клеток ПЖ и их функциональная недостаточность	Прямой
Метаболический синдром	Повышение выработки триглицеридов печенью <i>de novo</i>	Прямой
Неалкогольный жировой гепатоз, НАЖБП	Нарушение равновесия между продукцией (захватом, синтезом) и утилизацией (β-окислением, экспортом) жиров в печени; усугубляется воспалением и окислительным стрессом (угнетением AMPK) [54], избытком фруктозы	Прямой
Гестационный диабет	Физиологическая ИР в сочетании с предрасполагающей ИР	Прямой
Эндотелиальная дисфункция	Снижение биодоступности оксида азота, повышение уровня эндотелина и тромбосана вызывает сужение сосудов и способствует развитию атеросклероза. Эффекты усугубляются повышением выработки АФК и конечных продуктов гликирования	Оба
Тромбоз	ГИ нарушает фибринолиз, а гипергликемия повышает свертываемость крови	Непрямой
Артериальная гипертензия	Задержка натрия и воды, гипертрофия резистивных сосудов, активация симпатической нервной системы, эндотелиальная дисфункция, автономная нейропатия и связанная с ней кальцификация артериальной стенки = метаболический сосудистый синдром [46]	Оба
Атеросклероз	Повреждение артериальной стенки вследствие воспаления, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток. Стимуляция MAPK. Повреждение микрососудов, в том числе изменение проницаемости капилляров, формирование микроаневризм, вазоконстрикция и микротромбоз [46]	Оба
Кардиомиопатия	Фиброз миокарда вследствие повышения уровня АФК, нарушение выработки коллагена; диабетическая нейропатия вызывает изменения в уровне катехоламинов (вегетативную дисфункцию), что нарушает функцию миокарда; ухудшение энергообеспечения миокарда из-за подавления β-окисления жиров	Оба
Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция	Эндотелиальная дисфункция приводит к поражению микрососудов, метаболическим нарушениям и повреждению нейронов [55]. Повышение свертываемости крови и/или фибринолиза вызывает множественный микротромбоз. Снижение синаптической пластичности в гиппокампе, МД, окислительный стресс [5], нейровоспаление [52]	Прямой Оба Прямой
Периферическая невропатия	Повышение выработки АФК и конечных продуктов гликирования, усиленное гипергликемией. ИР нейронов дорзальных ганглиев	Непрямой Оба
Ретинопатия	Гипергликемия и эндотелиальная дисфункция способствуют нарушению гематоретинального барьера. Усугубляется накоплением продуктов конечного гликирования	Прямой
Глаукома	Снижение выработки оксида азота, МД, глутаматная эксайтотоксичность [56]	Непрямой
Макулярная дегенерация	МД, хроническое системное воспаление [57]	Непрямой
Опухоли: рак молочной железы, яичников, толстой кишки, мочевого пузыря, ПЖ, печени	Повышение активности MAPK и уровня инсулиноподобный фактор роста-1 усиливает рост и размножение клеток. Повышение поглощения и утилизации глюкозы усиливает рост и размножение клеток. Усиление выработки АФК вызывает повреждение ДНК и ферментов, связанных с репарацией (усиливается при гипергликемии). Повышение выработки половых гормонов и снижение уровня глобулина, связывающего половые гормоны, усиливает рост и размножение клеток (усиливается при ожирении) [4, 31]	Прямой Оба Непрямой Прямой
Синдром поликистозных яичников	Активация избыточной выработки андрогенов в яичниках, хроническое воспаление, дисрегуляция выработки адипокинов, повышение выработки АФК, МД, эндотелиальная дисфункция [58]	Оба
Остеопороз	Повышение уровня АФК и гликемия вызывают распад коллагена, нарушают синтез коллагена и функции мезенхимальных клеток	Непрямой
Саркопения (саркопеническое ожирение)	Накопление жира в мышцах по мере развития ИР (миостеатоз). МД в мышцах (нарушение β-окисления), снижение числа митохондрий. Эндотелиальная дисфункция, окислительный стресс. Медиаторы хронического воспаления (в том числе миокины) снижают мышечную силу. Снижение уровня анаболических гормонов (тестостерон, эстрогены) [6]	Непрямой
Остеоартрит	Прямой: усиление деградации хряща. Непрямой: адипокины (резистин) нарушают питание хряща, активируют матриксные металлопротеиназы; активация TLR под действием СЖК; последствия гипергликемии (гликирование); хроническое системное воспаление; повышение болевой чувствительности [7]	Оба



Окончание табл. 2

Заболевание <i>Disease</i>	Механизм <i>Mechanism</i>	Прямой/непрямой <i>Direct/indirect</i>
Нефропатия	Поражение микрососудов, в том числе нарушение эндотелиальной функции и проницаемости капилляров, формирование микроаневризм, вазоконстрикция и микротромбоз. Повышение выработки АФК и конечных продуктов гликирования вследствие гипергликемии [47]	Прямой Непрямой
Хронические заболевания легких	Обструктивное ночное апноэ: висцеральное ожирение [59]. Бронхиальная астма: повышение реактивности бронхов (прямое); хроническое системное воспаление [60]	Непрямой Оба
Депрессия	Хроническое вялотекущее нейровоспаление, усиление глутаматергической передачи [61]. НАЖБП часто сопровождается тревогой и депрессией – через хроническое системное воспаление [52]	Непрямой
Биполярное расстройство	МД [62]	Непрямой
Гастроэзофагеальный рефлюкс	Висцеральный жир создает повышенное давление в желудке. Хроническое воспаление и гиперактивация симпатической нервной системы снижают секрецию желудочного сока и тонус пищевого сфинктера [63]	Непрямой
Акне, псориаз, атопический дерматит	Хроническое системное воспаление и пролиферация клеток кожи, которые развиваются на фоне гиперинсулинемии [64]	Оба
Осложнения после COVID-19	Повышенное тромбообразование, дефицит витамина D, окислительный стресс [65]. Гиперстимуляция ПЖ, приводящая к ее истощению и гипергликемии [66]	Непрямой
Гипотиреоз	Гипотиреоз является одной из причин развития ГИ и ИР за счет действия на $\beta$ -клетки ПЖ и влияния на чувствительность тканей к инсулину [67]. Снижение уровня трийодтиронина ( $T_3$ ) возможно вследствие НАЖБП при ИР (снижение конверсии из тироксина ( $T_4$ ) в $T_3$ , конверсия из $T_3$ в реверсивный $T_3 - rT_3$ ) [68]	Непрямой

Примечание. GLUT4 – инсулинзависимый белок-переносчик глюкозы типа 4; TLR – толл-подобные рецепторы; СЖК – свободные жирные кислоты; расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.

ний (вовлечение различных органов и систем и возникновение болезней вследствие адаптации и декомпенсации).

Углеводно-инсулиновая модель позволяет выстроить логические взаимосвязи между ключевыми процессами, лежащими в основе большинства возрастзависимых заболеваний: хроническим воспалением, МД и ИР.

В контексте этой модели многообразие ВЗЗ можно представить в том числе как проявления и исходы единого процесса индивидуальной адаптации к неблагоприятным ФОЖ. Такой целостный подход позволяет по-новому взглянуть на все разнообразие хронических неинфекционных заболеваний, с которыми приходится иметь дело врачам различных специальностей, помогает развитию системного клинического мышления и в значительной мере соответствует принципам 4П-медицины: предиктивной, превентивной, персонализированной и партисипативной.

В части предикции: описанная здесь модель развития ГИ позволяет выявлять первые признаки дезадаптации задолго до развития конкретного заболевания, уже на этапе гиперсекреции инсулина в ответ на прием пищи, сопоставляя их с ФОЖ.

В части превенции: модель позволяет проводить как первичную, так и вторичную профилактику хронических заболеваний путем коррекции ФОЖ, вызывающих ГИ, снижающих чувствительность к инсулину и ухудшающих функции митохондрий.

В части персонализации: целостное понимание всего разнообразия клинических проявлений ГИ и ИР у конкретного пациента позволяет индивидуально подобрать доступные ему режимные мероприятия и лечение

с учетом индивидуальных рисков и ФОЖ. Это может включать коррекцию рациона и режима питания, восполнение микронутриентов, коррекцию микробиоты, необходимую двигательную активность, управление хроническим стрессом и т.д.

В части партисипативности: данная модель позволяет донести до пациента четкие причинно-следственные связи между признаками неблагополучия и ФОЖ, зависимость прогноза от необходимых изменений привычного поведения. Это повышает вероятность мотивирования и осознанного вовлечения пациента в активную коррекцию образа жизни.

Данная модель развития ГИ и ИР не исключает, а дополняет существующие стандарты диагностики и лечения ВЗЗ, связанных с развитием ИР. В клинической практике она позволяет рассматривать различные хронические заболевания как следствия единого комплекса патофизиологических процессов, а значит, формировать более целостный подход к профилактике, раннему выявлению и лечению хронических заболеваний, что улучшит взаимопонимание и взаимодействие между врачами различных специальностей.

## Заключение

Важнейшим аспектом сохранения здоровья является поддержание энергетического баланса на уровне клетки, равновесие между процессами усвоения, накопления и утилизации двух важнейших энергетических субстратов клетки – глюкозы и жиров. Ключевую роль в этом равновесии играют инсулин и его адекватная выработка  $\beta$ -клетками ПЖ.

Современный образ жизни (прежде всего рацион и режим питания) способствует привычной избыточной секреции инсулина – ГИ, которая вызывает долгосрочный энергетический дисбаланс в клетках и адаптационные реакции в виде ИР.

Хроническая ГИ запускает и ускоряет ряд процессов, лежащих в основе ВЗЗ: ИР, хроническое системное воспаление, МД. Вовлечение различных органов и систем в эти процессы у пациентов индивидуально и определяется их (эпигенетическими особенностями и ФОЖ.

Устранение ГИ и повышение чувствительности к инсулину через коррекцию ФОЖ способно обеспечить наиболее эффективную профилактику и борьбу с ВЗЗ в парадигме 4П-медицины. Оптимален комплексный подход, сочетающий в себе коррекцию рациона (снижение доли продуктов с высоким инсулиновым индексом, снижение потребления фруктозы) и режима питания (по возможности, отказ от частого дробного питания, удлинение пищевой паузы, исключение позднего приема пищи), нормализацию микробиоты, адаптивную физическую нагрузку, управление хроническим стрессом, нормализацию сна.

## Сведения об авторах

ФНКЦ РР (Москва, Российская Федерация):

*Мартюшев-Поклад Андрей Васильевич (Andrey V. Martyushev-Poklad)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории инновационно-реабилитационных технологий

E-mail: avmp2007@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1193-1287>

*Янкевич Дмитрий Станиславович (Dmitry S. Yankevich)* – кандидат медицинских наук, заместитель руководителя НИИ реабилитологии по инновациям, заведующий лабораторией двигательной реабилитации, восстановления глотания и речи

E-mail: yanson\_d@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5143-7366>

*Петрова Марина Владимировна (Marina V. Petrova)* – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научно-клинической работе

E-mail: mail@petrovamv.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4272-0957>

*Савицкая Наталия Геннадьевна (Nataliya G. Savitskaya)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической нейрофизиологии

E-mail: elirom@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8674-1632>

## Литература/References

1. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988; 37 (12): 1595–607. DOI: <https://doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>
2. Gallagher E.J., LeRoith D. Hyperinsulinaemia in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2020; 20 (11): 629–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0295-5>
3. 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>
4. Zhang A.M.Y., Wellberg E.A., Kopp J.L., Johnson J.D. Hyperinsulinemia in obesity, inflammation, and cancer. *Diabetes Metab J*. 2021; 45 (3): 285–311. DOI: <https://doi.org/10.4093/dmj.2020.0250>
5. Berlanga-Acosta J., Guillén-Nieto G., Rodríguez-Rodríguez N., Bríngas-Vega M.L., García-Del-Barco-Herrera D., Berlanga-Saez J.O., et al. Insulin resistance at the crossroad of alzheimer disease pathology: a review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 560375. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.560375>
6. Cleasby M.E., Jamieson P.M., Atherton P.J. Insulin resistance and sarcopenia: mechanistic links between common co-morbidities. *J Endocrinol*. 2016; 229 (2): R67–81. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0533>
7. Tchétina E.V., Markova G.A., Sharapova E.P. Insulin resistance in osteoarthritis: similar mechanisms to type 2 diabetes mellitus. *J Nutr Metab*. 2020; 2020: 4143802. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4143802>
8. 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>
9. Crofts C.A.P., Zinn C., Wheldon M., Schofield G. Hyperinsulinemia: a unifying theory of chronic disease? *Diabetes*. 2015; 1 (4): 34–43. DOI: <https://doi.org/10.15562/diabetes.2015.19>
10. Saltiel A.R. Insulin signaling in health and disease. *J Clin Invest*. 2021; 131 (1): e142241. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI142241>
11. Nolan C.J., Prentki M. Insulin resistance and insulin hypersecretion in the metabolic syndrome and type 2 diabetes: time for a conceptual framework shift. *Diab Vasc Dis Res*. 2019; 16 (2): 118–27. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164119827611>
12. Holt S.H., Miller J.C., Petocz P. An insulin index of foods: the insulin demand generated by 1000-kJ portions of common foods. *Am J Clin Nutr*. 1997; 66 (5): 1264–76. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.5.1264>
13. Kraft J.R. Detection of diabetes mellitus in situ (occult diabetes). *Lab Med*. 1975; 6 (2): 10–22. DOI: <https://doi.org/10.1093/labmed/6.2.10>
14. Templeman N.M., Skovso S., Page M.M., Lim G.E., Johnson J.D. A causal role for hyperinsulinemia in obesity. *J Endocrinol*. 2017; 232 (3): R173–83. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0449>
15. Bell K.J., Gray R., Munns D., Petocz P., Howard G., Colagiuri S., et al. Estimating insulin demand for protein-containing foods using the food insulin index. *Eur J Clin Nutr*. 2014; 68 (9): 1055–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejcn.2014.126>
16. Dubnov G., Berry E.M. Omega-6 fatty acids and coronary artery disease: the pros and cons. *Curr Atheroscler Rep*. 2004; 6 (6): 441–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-004-0084-8>
17. Van Cauter E., Shapiro E.T., Tillil H., Polonsky K.S. Circadian modulation of glucose and insulin responses to meals: relationship to cortisol rhythm. *Am J Physiol*. 1992; 262 (4 pt 1): E467–75. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1992.262.4.E467>
18. Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J., Froy O. High caloric intake at breakfast vs. dinner differentially influences weight loss of overweight and obese women. *Obesity (Silver Spring)*. 2013; 21 (12): 2504–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20460>
19. Kyriazis G.A., Soundarapandian M.M., Tyrberg B. Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2012; 109 (8): E524–32. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115183109>
20. Güemes A., Herrero P., Bondia J., Georgiou P. Modeling the effect of the cephalic phase of insulin secretion on glucose metabolism. *Med*

- Biol Eng Comput. 2019; 57 (6): 1173–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11517-019-01950-x>
21. Weir G.C., Bonner-Weir S. Five stages of evolving beta-cell dysfunction during progression to diabetes. *Diabetes*. 2004; 53 (suppl 3): S16–21. DOI: [https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl\\_3.s16](https://doi.org/10.2337/diabetes.53.suppl_3.s16)
22. Cani P.D., Amar J., Iglesias M.A., Poggi M., Knauf C., Bastelica D., et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007; 56 (7): 1761–72. DOI: <https://doi.org/10.2337/db06-1491>
23. Baumgard L.H., Hausman G.J., Sanz Fernandez M.V. Insulin: pancreatic secretion and adipocyte regulation. *Domest Anim Endocrinol*. 2016; 54: 76–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2015.07.001>
24. Teegarden D., Donkin S.S. Vitamin D: emerging new roles in insulin sensitivity. *Nutr Res Rev*. 2009; 22 (1): 82–92. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0954422409389301>
25. Sung C.C., Liao M.T., Lu K.C., Wu C.C. Role of vitamin D in insulin resistance. *J Biomed Biotechnol*. 2012; 2012: 634195. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/634195>
26. Chiu K.C., Chu A., Go V.L., Saad M.F. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (5): 820–5. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.5.820>
27. Deleskog A., Hilding A., Brismar K., Hamsten A., Efendic S., Östenson C.G. Low serum 25-hydroxyvitamin D level predicts progression to type 2 diabetes in individuals with prediabetes but not with normal glucose tolerance. *Diabetologia*. 2012; 55 (6): 1668–78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2529-x>
28. Forouhi N.G., Ye Z., Rickard A.P., Khaw K.T., Luben R., Langenberg C., et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D concentration and the risk of type 2 diabetes: results from the European Prospective Investigation into Cancer (EPIC)-Norfolk cohort and updated meta-analysis of prospective studies. *Diabetologia*. 2012; 55 (8): 2173–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2544-y>
29. Szymczak-Pajor I., Drzewoski J., Śliwińska A. The Molecular mechanisms by which vitamin D prevents insulin resistance and associated disorders. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (18): 6644. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21186644>
30. Kahleova H., Belinova L., Malinska H., Oliarynyk O., Trnovska J., Skop V., et al. Eating two larger meals a day (breakfast and lunch) is more effective than six smaller meals in a reduced-energy regimen for patients with type 2 diabetes: a randomised crossover study. *Diabetologia*. 2014; 57 (8): 1552–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-014-3253-5>
31. Janssen J.A.M.J.L. Hyperinsulinemia and its pivotal role in aging, obesity, type 2 diabetes, cardiovascular disease and cancer. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (15): 7797. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22157797>
32. Mortera R.R., Bains Y., Gugliucci A. Fructose at the crossroads of the metabolic syndrome and obesity epidemics. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2019; 24: 186–211. DOI: <https://doi.org/10.2741/4713>
33. Schwarz J.M., Noworolski S.M., Erkin-Cakmak A., Korn N.J., Wen M.J., Tai V.W., et al. Effects of dietary fructose restriction on liver fat, de novo lipogenesis, and insulin kinetics in children with obesity. *Gastroenterology*. 2017; 153 (3): 743–52. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.05.043>
34. Rao M.N., Chau A., Madden E., Inslicht S., Talbot L., Richards A., et al. Hyperinsulinemic response to oral glucose challenge in individuals with posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2014; 49: 171–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.07.006>
35. Mounier C., Posner B.I. Transcriptional regulation by insulin: from the receptor to the gene. *Can J Physiol Pharmacol*. 2006; 84 (7): 713–24. DOI: <https://doi.org/10.1139/y05-152>
36. Rahman M.S., Hossain K.S., Das S., Kundu S., Adegoke E.O., Rahman M.A., et al. Role of insulin in health and disease: an update. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (12): 6403. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22126403>
37. Ludwig D.S., Ebbeling C.B. The carbohydrate-insulin model of obesity: beyond «calories in, calories out». *JAMA Intern Med*. 2018; 178 (8): 1098–103. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.2933>
38. Non-alcoholic Fatty Liver Disease: a 360-degree Overview. In: E. Bugianesi (ed.). Springer Nature, 2020: 362 p. ISBN 978-3-319-95827-9 DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-95828-6>
39. Reyes-Farias M., Fos-Domenech J., Serra D., Herrero L., Sánchez-Infantes D. White adipose tissue dysfunction in obesity and aging. *Biochem Pharmacol*. 2021; 192: 114723. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114723>
40. Ruderman N.B., Carling D., Prentki M., Cacicedo J.M. AMPK, insulin resistance, and the metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2013; 123 (7): 2764–72. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI67227>
41. Graham Hardie D. AMP-activated protein kinase: a key regulator of energy balance with many roles in human disease. *J Intern Med*. 2014; 276 (6): 543–59. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.12268>
42. Boucher J., Kleinridders A., Kahn C.R. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014; 6 (1): a009191. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
43. Ye J. Mechanism of insulin resistance in obesity: a role of ATP. *Front Med*. 2021; 15 (3): 372–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11684-021-0862-5>
44. Barber T.M., Kyrou I., Randeva H.S., Weickert M.O. Mechanisms of insulin resistance at the crossroad of obesity with associated metabolic abnormalities and cognitive dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (2): 546. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22020546>
45. Rachfal A.W., Grant S.F.A., Schwartz S.S. The diabetes syndrome – a collection of conditions with common, interrelated pathophysiologic mechanisms. *Int J Gen Med*. 2021; 14: 923–36. DOI: <https://doi.org/10.2147/IJGM.S305156>
46. Scholz G.H., Hanefeld M. Metabolic vascular syndrome: new insights into a multidimensional network of risk factors and diseases. *Visc Med*. 2016; 32 (5): 319–26. DOI: <https://doi.org/10.1159/000450866>
47. Whaley-Connell A., Sowers J.R. Insulin resistance in kidney disease: is there a distinct role separate from that of diabetes or obesity? *Cardiorenal Med*. 2017; 8 (1): 41–9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000479801>
48. Furman D., Campisi J., Verdin E., Carrera-Bastos P., Targ S., Franceschi C., et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med*. 2019; 25 (12): 1822–32. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0675-0>
49. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain. *Diabetes Care*. 2009; 32 (suppl 2): S174–7. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc09-S305>
50. Barrett E.J., Liu Z. The endothelial cell: an «early responder» in the development of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord*. 2013; 14 (1): 21–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9232-6>
51. Kwaifa I.K., Bahari H., Yong Y.K., Noor S.M. Endothelial dysfunction in obesity-induced inflammation: molecular mechanisms and clinical implications. *Biomolecules*. 2020; 10 (2): 291. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10020291>
52. Colognesi M., Gabbia D., De Martin S. Depression and cognitive impairment-extrahepatic manifestations of NAFLD and NASH. *Bio-medicines*. 2020; 8 (7): 229. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines8070229>
53. Spinelli M., Fusco S., Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front Neurosci*. 2019; 13: 788. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00788>
54. Geisler C.E., Renquist B.J. Hepatic lipid accumulation: cause and consequence of dysregulated glucoregulatory hormones. *J Endocrinol*. 2017; 234 (1): R1–21. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0513>
55. Buie J.J., Watson L.S., Smith C.J., Sims-Robinson C. Obesity-related cognitive impairment: the role of endothelial dysfunction. *Neurobiol Dis*. 2019; 132: 104580. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2019.104580>
56. Dada T. Is glaucoma a neurodegeneration caused by central insulin resistance: diabetes type 4? *J Curr Glaucoma Pract*. 2017; 11 (3): 77–9. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10028-1228>
57. Roddy G.W., Rosa R.H., Viker K.B., Holman B.H., Hann C.R., Krishnan A., et al. Diet mimicking «fast food» causes structural changes to the retina relevant to age-related macular degeneration. *Curr Eye Res*. 2020; 45 (6): 726–32. DOI: <https://doi.org/10.1080/02713683.2019.1694156>
58. Rudnicka E., Suchta K., Grymowicz M., Calik-Ksepka A., Smolarczyk K., Duszczyńska A.M., et al. Chronic low grade inflammation in pathogenesis of PCOS. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (7): 3789. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073789>
59. Borel A.L. Sleep apnea and sleep habits: relationships with metabolic syndrome. *Nutrients*. 2019; 11 (11): 2628. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112628>
60. Pite H., Aguiar L., Morello J., Monteiro E.C., Alves A.C., Bourbon M., Morais-Almeida M. Metabolic dysfunction and asthma: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020; 13: 237–47. DOI: <https://doi.org/10.2147/JAA.S208823>
61. Hamer J.A., Testani D., Mansur R.B., Lee Y., Subramaniapillai M., McIntyre R.S. Brain insulin resistance: A treatment target for cognitive impairment and anhedonia in depression. *Exp Neurol*. 2019; 315: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2019.01.016>
62. Calkin C.V. Insulin resistance takes center stage: a new paradigm in the progression of bipolar disorder. *Ann Med*. 2019; 51 (5–6): 281–93. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1659511>
63. Nam S.Y. Obesity-related digestive diseases and their pathophysiology. *Gut Liver*. 2017; 11 (3): 323–334. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl15557>
64. Hu Y., Zhu Y., Lian N., Chen M., Bartke A., Yuan R. Metabolic syndrome and skin diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019; 10: 788. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00788>
65. Cooper I.D., Crofts C.A.P., DiNicolantonio J.J., Malhotra A., et al. Relationships between hyperinsulinaemia, magnesium, vitamin D, thrombosis and COVID-19: rationale for clinical management. *Open Heart*. 2020; 7 (2): e001356. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2020-001356>
66. Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., Loretelli C., et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021; 3 (6): 774–85. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-021-00407-6>
67. Tanase D.M., Gosav E.M., Neculae E., Costea C.F., et al. hypothyroidism-induced nonalcoholic fatty liver disease (hin): mechanisms and emerging therapeutic options. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (16): 5927. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21165927>
68. Li A.A., Ahmed A., Kim D. Extrahepatic manifestations of nonalcoholic fatty liver disease. *Gut Liver*. 2020; 14 (2): 168–78. DOI: <https://doi.org/10.5009/gnl19069>

**Для корреспонденции**

Рылова Наталья Викторовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна  
 Адрес: 123098, Российская Федерация, г. Москва, ул. Живописная, д. 46, к. 8  
 Телефон: (917) 397-33-93  
 E-mail: rilovanv@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-9248-6292>

Самойлов А.С.<sup>1</sup>, Жолинский А.В.<sup>2</sup>, Рылова Н.В.<sup>1</sup>, Большаков И.В.<sup>1</sup>

## Относительный дефицит энергии в спорте: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике

Relative energy deficiency in sport: modern approaches to diagnostics, treatment and prevention

Samoilov A.S.<sup>1</sup>, Zholinsky A.V.<sup>2</sup>, Rylova N.V.<sup>1</sup>, Bolshakov I.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства, 123098, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-клинический центр спортивной медицины и реабилитации Федерального медико-биологического агентства», 121059, г. Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup> State Scientific Center – Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of Federal Medical Biological Agency, 123098, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal Scientific and Clinical Center for Sports Medicine and Rehabilitation FMBA of Russia, 121059, Moscow, Russian Federation

*В последние годы пристальное внимание уделяется вопросу недостаточного питания у профессиональных спортсменов. Все больше исследований подтверждают широкую распространенность синдрома относительного дефицита энергии в спорте и его взаимосвязь с различными патологическими состояниями, которые ведут к снижению уровня спортивных результатов. На данный момент изучаются возможности ранней диагностики и лечения данного синдрома, активно ведутся разработки клинических протоколов, облегчающих раннее выявление энергодифицита.*

*Цель исследования – обобщение современных данных мировой литературы о влиянии синдрома относительного дефицита энергии в спорте на здоровье и работоспособность атлетов, а также рассмотрение эффективных методов диагностики, лечения и профилактики данного синдрома.*

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

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

**Для цитирования:** Самойлов А.С., Жолинский А.В., Рылова Н.В., Большаков И.В. Относительный дефицит энергии в спорте: современные подходы к диагностике, лечению и профилактике // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 32–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-32-41>

Статья поступила в редакцию 22.02.2022. Принята в печать 04.05.2022.

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

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

**For citation:** Samoilov A.S., Zholinsky A.V., Rylova N.V., Bolshakov I.V. Relative energy deficiency in sport: modern approaches to diagnostics, treatment and prevention. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 32–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-32-41> (in Russian)

**Received** 22.02.2022. **Accepted** 04.05.2022.

**Материал и методы.** Поиск проводили с использованием поисковой системы Академия Google и электронных баз данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, eLIBRARY с 2017 по 2021 г. по ключевым словам и их сочетаниям: «относительный дефицит энергии в спорте», «женская спортивная триада», «менструальная дисфункция», «остеопороз».

**Результаты.** На основании проведенного нами анализа можно сделать вывод о том, что синдром относительного дефицита энергии в спорте оказывает многокомпонентное отрицательное воздействие на организм спортсмена и негативно влияет на его работоспособность, самочувствие и спортивные результаты. Диагностика данного состояния представляет собой сложную задачу из-за неспецифичности и разнообразия симптомов. Ключевыми методами диагностики являются внешний осмотр, сбор анамнеза, двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, биоимпедансный анализ состава тела и исследование гормонального профиля. К дополнительным методам относятся электрокардиография, исследование скорости основного обмена, гематологическое обследование (гемоглобин, ферритин и т.д.), определение уровня энергопотребления с помощью дневников питания и физической активности, определение концентрации витаминов в крови и т.д. Для облегчения скрининга, диагностики и последующего наблюдения за спортсменами возможно применение специально разработанных клинических протоколов. Немедикаментозная коррекция питания и составление оптимального плана тренировок являются основными методами лечения и профилактики энергодифицита. При неэффективности данного вида лечения следует рассмотреть назначение гормональной терапии. Рекомендуется использовать трансдермальную эстроген-терапию в сочетании с краткосрочным приемом прогестина. В отдельных случаях при выявлении очень низкой минеральной плотности костной ткани или замедленной консолидации переломов возможно применение рекомбинантного паратиреоидного гормона.

**Заключение.** В связи с относительно высокой распространенностью синдрома относительного энергодифицита у атлетов обоих полов и его долгосрочным негативным влиянием на здоровье и работоспособность спортсмена необходимы дальнейшие научные исследования, направленные на повышение эффективности ранней диагностики, профилактики и лечения патологических состояний, связанных с недостаточным питанием.

**Ключевые слова:** относительный дефицит энергии в спорте; спортсмены; женская спортивная триада; менструальная дисфункция; остеопороз

*In recent years, close attention has been paid to energy deficiency in professional athletes. More and more studies confirm the widespread prevalence of relative energy deficiency syndrome in sports and its relationship with various pathological conditions that lead to a decrease in the level of athletic performance. Nowadays the possibilities of early diagnosis and treatment of this syndrome are being carefully studied, and clinical protocols are being actively developed to facilitate the early detection of energy deficiency.*

*The aim of the study was to summarize the modern data on the influence of the syndrome of relative energy deficiency in sports on the health and performance of athletes, as well as to consider effective methods for the diagnosis, treatment and prevention of this syndrome.*

**Material and methods.** The search was carried out using the Google Academy engine and electronic databases PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, eLIBRARY for the period from 2017 to 2021. For the search, we used keywords and their combinations: "relative energy deficit in sports", "female athlete triad", "menstrual dysfunction", "osteoporosis".

**Results.** Based on our analysis, we can conclude that the syndrome of relative energy deficit in sports has a multicomponent negative effect on the athlete's organism and negatively affects his performance, well-being and sports results. Diagnosis of this condition is challenging due to the nonspecificity and variety of symptoms. Key diagnostic methods include physical examination, anamnesis gaining, dual energy X-ray absorptiometry, bioimpedance body composition analysis, and hormonal profile studies. Additional methods include: electrocardiography, study of the basal metabolic rate, hematological examination (hemoglobin, ferritin, etc.), determining the level of energy consumption using diaries of food and physical activity, determining blood vitamin level, etc. To facilitate the screening, diagnosis and follow-up of athletes, it is possible to use specially developed clinical protocols. Non-drug nutritional correction and optimal training plan are the main methods of treatment and prevention of energy deficiency. If this type of treatment is ineffective, hormone therapy should be considered. It is recommended to use transdermal estrogen therapy in combination with short-term progestin therapy. In some cases, when very low bone mineral density or delayed fracture consolidation is detected, it is possible to use recombinant parathyroid hormone.

**Conclusion.** Due to the relatively high prevalence of relative energy deficiency syndrome in athletes of both sexes and its long-term negative impact on athlete health and performance, further research is needed to improve the effectiveness of early diagnosis, prevention and treatment of pathological conditions associated with malnutrition.

**Keywords:** relative energy deficiency in sports; athletes; female athlete triad; menstrual dysfunction; osteoporosis

**В**ажность оптимального питания при занятиях спортом сложно переоценить. Спортсменам любого возраста необходимо потреблять достаточное количество макро- и микронутриентов для поддержания физического и психического благополучия. Качественное и сбалансированное по количеству и составу питание важно для оптимального восстановления после тренировок, адаптации к интенсивным физическим нагрузкам и профилактики спортивного травматизма [1]. В 1992 г. Американский колледж спортивной медицины представил

термин «женская спортивная триада» для описания патологического состояния, характеризующегося расстройством пищевого поведения, менструальной дисфункцией (аменорея) и сниженной минеральной плотностью костной ткани (МПКТ, остеопороз) [2]. Этиология синдрома объясняется недостаточным потреблением энергетических субстратов с пищей, необходимых для поддержания оптимального функционирования организма в повседневной жизни и при занятиях спортом. При дальнейшем изучении проблемы дефицита энергии

у спортсменов было показано, что термин «женская спортивная триада» не является исчерпывающим, так как данный синдром не ограничивается тремя компонентами и характеризуется целым спектром патологических процессов, возникающих в результате энергетического дисбаланса. При этом проявления данного дисбаланса могут наблюдаться у спортсменов как мужского, так и женского пола [3]. Для более точного описания патофизиологии и мультисистемной вовлеченности процессов, происходящих у спортсменов при дефиците питания, консенсусная группа Международного олимпийского комитета ввела более полный термин – «относительный дефицит энергии в спорте» (англ. Relative energy deficiency in sport, RED-S) [4]. Данный синдром включает нарушение многих физиологических процессов, таких как интенсивность метаболизма и синтез белка, состояние костной ткани, а также изменений со стороны репродуктивной, иммунной и сердечно-сосудистой системы [4]. К причинам относительного дефицита энергии в спорте относятся недостаточное потребление пищи на фоне чрезмерных физических нагрузок, экстремальные методы похудения, нездоровое отношение к потреблению пищи и тренировкам, клинические расстройства пищевого поведения (анорексия и т.д.) [5].

Проблема недостаточного питания и последующего развития энергодефицита очень актуальна в современном спорте. Было показано, что около 60% спортсменов страдают от синдрома RED-S, при этом распространенность патологии значительно различается между разными видами спорта и даже между специализациями внутри них [6, 7]. Риск возникновения энергодефицита считается самым высоким в видах спорта на выносливость (марафон, ультрамарафон, велогонки), эстетических видах спорта (гимнастика, балет, танцы) и видах спорта с весовыми категориями (дзюдо, бокс, борьба и другие единоборства). Данная закономерность обусловлена повышенными требованиями к массе тела, внешнему виду и пропорциональности телосложения в вышеописанных спортивных специализациях [4, 8]. Возникновение энергодефицита в долгосрочной перспективе отрицательно сказывается на здоровье атлета и его спортивных результатах, что диктует необходимость своевременной диагностики, профилактики и эффективной коррекции синдрома RED-S.

**Цель** исследования – обобщение современных данных отечественной и зарубежной литературы о влиянии синдрома RED-S на здоровье и работоспособность спортсменов, а также рассмотрение эффективных методов диагностики, лечения и профилактики данного синдрома.

## Материал и методы

Поиск проводили с использованием поисковой системы Академия Google и электронных баз данных PubMed, MEDLINE, EMBASE, Scopus, Web of Science, eLIBRARY с 2017 по 2021 г. по ключевым словам и их со-

четаниям: «относительный дефицит энергии в спорте», «женская спортивная триада», «менструальная дисфункция», «остеопороз».

## Влияние синдрома относительного дефицита энергии в спорте на организм спортсмена

Недостаточное потребление пищевых веществ оказывает многофакторное отрицательное воздействие на организм атлета. Было показано, что спортсмены, страдающие от синдрома RED-S, подвержены метаболическим и гематологическим расстройствам, патологиям костной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной и иммунной системы [9].

Воздействие низкого потребления энергии на эндокринную систему было описано преимущественно у спортсменок и лишь недавно у спортсменов-мужчин. У спортсменов, находящихся в гипознергетическом состоянии, были выявлены следующие гормональные изменения: нарушение функционирования гипоталамо-гипофизарно-гонадного эндокринного комплекса и щитовидной железы, изменение секреции гормонов, регулирующих аппетит (снижение уровня лептина и окситоцина, повышение уровня грелина, пептида YY и адипонектина), снижение уровня инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), повышение устойчивости к гормону роста и повышение уровня кортизола [10]. Текущие данные подтверждают связанное с RED-S нарушение пульсации гонадотропин-рилизинг-гормона в гипоталамусе с последующим нарушением высвобождения лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормона из гипофиза, что ведет к снижению уровней эстрадиола и прогестерона и развитию функциональной гипоталамической аменореи (ФГА) [11]. ФГА – это обратимое патологическое состояние, характеризующееся аменореей (отсутствием менструаций в течение 6 мес и более) и связанное с нарушением нейромедиаторных сигнальных путей и дисрегуляцией гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [12]. Распространенность ФГА особенно высока в беговых видах спорта. Менструальная дисфункция, по разным данным, наблюдается у 60% спортсменок, задействованных в беге на средние и длинные дистанции [7], в то время как у бегуний-спринтеров частота данной патологии составляет лишь 23–24% [13]. К последствиям нарушения менструальной функции у девушек-спортсменок относят снижение МПКТ, повышенный риск переломов, нарушение фертильности и повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [14].

Большого внимания заслуживает рассмотрение влияния синдрома RED-S на эндокринную и половую систему спортсменов-мужчин. Было показано, что у бегунов на средние и длинные дистанции и у спортсменов, занимающихся спортивной ходьбой, в состоянии относительного дефицита энергии происходит снижение уровня тестостерона [15]. В другом исследовании также сообщается, что интенсивные и продолжительные тренировки на выносливость связаны со снижением либидо [16]. Снижение уровня тестостерона в сыворотке

крови часто ассоциировано с такими симптомами, как усталость, сексуальная дисфункция, снижение МПКТ и падение работоспособности [17]. Таким образом, при недостатке питания спортсмены мужчины, по-видимому, также подвержены риску снижения уровня половых гормонов и развития симптомов гипогонадального состояния.

Установлено, что RED-S способствует ухудшению состояния здоровья костей у спортсменов, особенно у женщин. Исследования с участием спортсменок с олиго- и аменореей продемонстрировали снижение МПКТ, изменение костной микроархитектуры и уровня маркеров костного обмена в крови, снижение прочности кости и повышение риска развития стрессовых переломов костей по сравнению со спортсменками с эуменореей [18]. Факторы риска низкой МПКТ, выявленные у бегунов (как у мужчин, так и у женщин), включают продолжительный бег на длинные дистанции, низкую массу тела, менструальную дисфункцию (у женщин) и признаки остеопороза в анамнезе [19]. Было показано, что по сравнению с другими дисциплинами бегуны на длинные дистанции имеют более низкую МПКТ в поясничном отделе позвоночника, но более высокую МПКТ в местах нагрузки [20]. На этом основании был сделан вывод, что анатомические участки с меньшей нагрузкой на костную ткань или с большим содержанием трабекулярных структур (поясничный отдел позвоночника, лучевая кость) подвергаются большему риску развития остеопороза и нарушения микроархитектуры. Также было показано, что у спортсменов с синдромом RED-S риск возникновения стрессовых переломов увеличивается в 5,7 раза по сравнению со спортсменами, отнесенными к категории с низким риском развития RED-S [21]. Факторами, способствующими поражению костной системы при синдроме RED-S, являются недостаток некоторых микронутриентов, таких как витамин D и кальций, снижение уровней лептина, тироксина, ИФР-1, инсулина, а также нарушение секреции половых гормонов (эстроген, тестостерон) [18, 22]. Важно помнить, что недостаточное питание в детском и подростковом возрасте (в среднем до 19 лет у женщин и до 20,5 года у мужчин) на фоне интенсивных физических нагрузок может привести к задержке роста (посредством уменьшения секреции ИФР-1 и повышения устойчивости тканей к гормону роста) и необратимому нарушению формирования костей, что создает риски для дальнейшей спортивной карьеры атлета [10, 23].

Воздействие относительного дефицита энергии на сердечно-сосудистую, иммунную систему и желудочно-кишечный тракт также носит исключительно негативный характер. Было показано, что ранний атеросклероз и неблагоприятный липидный профиль могут быть связаны с гипозестрогенизмом и ФГА у молодых спортсменок [10]. Также сообщается о связи недостаточного питания с развитием аномалий клапанов, перикардального выпота, тяжелой брадикардии, гипотензии и различных аритмий [10, 24]. Существуют признаки того, что развитие железодефицитной анемии может быть ассо-

циировано с синдромом RED-S. Было показано, что дефицит железа отрицательно влияет на аппетит и может оказывать негативное влияние на кости посредством нарушения секреции гормона роста, угнетения кислородтранспортной функции крови и деятельности щитовидной железы [25]. Присутствуют данные об угнетении функции иммунной системы на фоне низкого потребления нутриентов. Сообщается о большем количестве воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей и более низкой скорости секреции иммуноглобулина А у спортсменок с гипозестрогенизмом по сравнению со здоровыми атлетами [26]. Также было продемонстрировано, что низкое потребление энергии связано со снижением скорости метаболизма в покое (базальный обмен) как у женщин, так и у мужчин. Это обусловлено тем, что снижение доступной энергии приводит к физиологической адаптации, направленной на энергосбережение и поддержание жизненно важных функций [27].

Таким образом, синдром RED-S оказывает многокомпонентное отрицательное воздействие на организм спортсмена, что ведет к развитию функциональных нарушений и соматических патологий. Данное расстройство отрицательно влияет на работоспособность спортсмена, его самочувствие и спортивные результаты.

### Диагностика

Поскольку при своевременном принятии мер негативные последствия синдрома RED-S в большинстве случаев обратимы, крайне важно раннее выявление спортсменов, страдающих от данной патологии. Скрининг на RED-S следует рассматривать как часть ежегодного профилактического обследования состояния здоровья атлета. Особенно это актуально для спортсменов, занимающихся видами спорта на выносливость (бег на средние или длинные дистанции, велоспорт и т.д.) или дисциплинами, в которых худощавое телосложение является важным фактором успешности (художественная гимнастика, синхронное плавание и т.д.). Признаками, позволяющими заподозрить RED-S, являются расстройства пищевого поведения (анорексия, использование экстремальных методик похудения), потеря массы тела более 5–10% за 1 мес либо низкий индекс массы тела ( $<17,5 \text{ кг/м}^2$ ), отставание в росте и развитии (для детей и подростков), эндокринные дисфункции (гипотиреоз и т.д.), частые травмы и простудные заболевания, нарушение менструальной функции (аменорея, олигоменорея, нерегулярные менструации, отсутствие менструации у спортсменок старше 15 лет), снижение работоспособности, колебания настроения [10]. Для выявления отставания в развитии у детей и подростков допустимо применение шкалы Таннера. Весьма типичны внешние проявления недостатка питания: сухая кожа и слизистые оболочки, акне, гирсутизм, обильно растущие пушковые волосы (лануго), тонкие и секущиеся волосы на голове, акроцианоз, желтоватый оттенок кожи, обусловленный гиперкаротинемией, атрофия молочных желез, периферические отеки и увеличение околоушных слюнных желез [28]. К возможным про-

явлениям синдрома RED-S относят также развитие стрессовых переломов костей [29]. При опросе спортсмена крайне важно выявить психологические особенности или нарушения, которые могут способствовать недостаточному питанию. К наиболее частым состояниям, ассоциированным с энергодифицитом, можно отнести обсессивно-компульсивное расстройство, перфекционизм, неудовлетворенность своим телом, длительно существующее чувство тревоги или беспокойства, депрессию [30]. Выявление вышеописанных признаков при внешнем осмотре и сборе анамнеза позволяет предположить синдром RED-S и диктует необходимость дальнейшего углубленного обследования спортсмена.

Для диагностики синдрома RED-S допустимо применение различных инструментальных и лабораторных методов. Можно также рекомендовать ведение дневников питания и физической активности. Было показано, что потребление <30 ккал на 1 кг безжировой массы тела (БМТ) в сутки является ключевым фактором возникновения энергодифицита. Интервал 30–45 ккал/кг БМТ/сут является минимальным достаточным уровнем потребления, в то время как потребление  $\geq 45$  ккал/кг БМТ/сут считается оптимальным [1]. Данный метод выявления энергодифицита трудоемкий и сложный, что ограничивает его применение в широкой практике. Из инструментальных методов наиболее часто используют электрокардиографию (ЭКГ), двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА) и биоимпедансный анализ состава тела [31]. При проведении ЭКГ у лиц с нарушенным питанием возможно выявление аритмий, удлиненного интервала Q–T, брадикардии [32]. Характерно снижение систолического артериального давления (АД) <90 мм рт.ст. и/или диастолического АД <60 мм рт.ст. [33]. Для диагностики нарушения минерализации костей при синдроме RED-S применяется метод ДРА, который в настоящее время является «золотым стандартом» диагностики остеопороза [34]. При сканировании измеряют 2 величины: площадь проекции исследуемого участка ( $\text{см}^2$ ) и содержание минералов костной ткани (г), по которым вычисляют клинически значимый параметр – проекционную МПКТ ( $\text{г/см}^2$ ). Сравнение с нормальными значениями минерализации производится по двум показателям: со средним значением для того возраста, в котором МПКТ в данном участке скелета достигает максимальных значений (T-критерий), и с нормой для данного возраста (Z-критерий). Оба критерия являются единицами стандартного отклонения. По Z-критерию оценивают МПКТ у молодых женщин и мужчин, а также у детей и подростков, в то время как T-критерий обычно используют у женщин в период перименопаузы [35]. При получении Z-значения <-1,0 можно сделать вывод о значимом снижении МПКТ и возможном развитии синдрома RED-S у спортсмена [19]. Наиболее предпочтительными отделами скелета, подходящими для определения МПКТ, являются дистальные отделы предплечья, поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедрен-

ной кости. С помощью данного исследования можно также определить количество мышечной и жировой ткани. Помимо ДРА для оценки МПКТ используются количественная ультразвуковая сонография, количественная компьютерная и магнитно-резонансная томография, радиографическая абсорбциометрия и другие методы [35].

Для выявления энергодифицита информативно применение биоимпедансного анализа состава тела. Низкая стоимость и удобство использования обуславливают широкую распространенность данного метода обследования. При проведении анализа состава тела низкий процент жира в организме (<5% для мужчин и <12% для женщин) и снижение количества мышечной ткани можно расценивать как признаки недостаточного потребления энергии [36]. Особенно информативно отслеживание показателей состава тела в динамике. Весьма перспективным методом выявления энергодифицита является исследование скорости основного обмена (англ. resting metabolic rate – RMR). Было доказано, что при недостаточном питании происходит снижение RMR, что связано с физиологической адаптацией организма к недостатку энергетических субстратов. При проведении исследования на относительный дефицит энергии указывает снижение соотношения между фактической (RMRm) и расчетной (RMRp) скоростями основного обмена в покое ( $\text{RMRratio} < 0,90$ ). При этом RMRm определяют с помощью непрямой калориметрии, а RMRp рассчитывается с использованием уравнения Каннингема и уравнения Харриса–Бенедикта [27].

Помимо инструментальных методов для выявления энергодифицита используют также лабораторные методы диагностики, включающие общий и биохимический анализ крови, анализ крови на ферритин, гликемический и гормональный профиль, комплексный анализ крови на витамины, определение уровня антител класса иммуноглобулина А к тканевой трансглутаминазе (скрининг на целиакию), тест на беременность и т.д. [31]. При синдроме RED-S часто выявляют дефицит железа, который характеризуется снижением уровня гемоглобина (<130 г/л у мужчин и <120 г/л у женщин) и уровня ферритина (<25 мкг/л) [25, 37]. Биохимический анализ крови может выявить повышение уровня липопротеинов низкой плотности >3,0 ммоль/л, а исследование уровня глюкозы натощак часто выявляет ее пониженное содержание в плазме крови (<4 ммоль/л) [38]. Также часто наблюдаются гипокалиемия, гипофосфатемия, гипомagneмизм и снижение уровня сывороточных альбуминов [31]. Для синдрома RED-S характерны нарушения гормонального профиля в виде снижения концентрации свободного трийодтиронина, инсулина и ИФР-1 и повышения концентрации кортизола. Исследование данных гормонов может помочь в диагностике RED-S. Можно также рекомендовать определение концентраций половых гормонов (фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол, тестостерон) и пролактина [38].



Для облегчения скрининга, диагностики и последующего наблюдения за спортсменами с RED-S был разработан клинический инструмент RED-S CAT (англ. RED-S Clinical Assessment Tool) [39]. Данный инструмент включает оценку анамнеза, внешний осмотр, проведение ЭКГ, ДРА, оценку пищевого статуса и психологического состояния. Основная задача RED-S CAT – стратификация спортсменов по группам риска возникновения энергодифицита. По результатам обследования спортсмены делятся на 3 категории по уровню риска: высокий (красная зона), умеренный (желтая зона) и низкий (зеленая зона). Спортсмены с высоким риском освобождаются от тренировок и нуждаются в более глубоком обследовании, поскольку велика вероятность наличия у спортсмена нервной анорексии или другого серьезного расстройства пищевого поведения. Атлеты с умеренным риском не отстраняются от спортивной деятельности, однако они нуждаются в систематическом медицинском контроле (каждые 1–3 мес) и коррекции питания. Спортсмены с низким риском не нуждаются в дополнительном обследовании. RED-S CAT рекомендуется использовать при ежегодных медицинских осмотрах и при подозрении на недостаточное питание [39]. Для раннего выявления энергодифицита у спортсменок также можно применять опросник LEAF-Q (англ. Low Energy Availability in Females Questionnaire). Аналогичный опросник для мужчин (англ. Low Energy Availability in Males Questionnaire – LEAM-Q) находится в стадии разработки [10].

При проведении диагностических мероприятий важно понимать, что симптомы, характерные для синдрома RED-S, неспецифичны и разнообразны. Именно поэтому важно исключить другие патологические состояния и заболевания со сходной симптоматикой. К другим возможным причинам функциональной гипоталамической аменореи относят нарушения всасывания пищевых веществ (целиакия), гиперметаболические состояния (ожоги, гипертиреоз), психологические стрессы. Также аменореей сопровождаются такие заболевания, как синдром поликистозных яичников, преждевременная недостаточность яичников, аномалии матки (врожденные, синдром Ашермана), эндокринные нарушения (дисфункция щитовидной железы, синдром Кушинга), гиперпролактинемия и опухоли гипофиза [14]. К возможным причинам остеопороза относят нарушение транспорта фосфата, хроническое употребление некоторых лекарств (соли алюминия и другие антациды, связывающие фосфат, противосудорожные средства и т.д.), воздействие высоких доз фтора, злокачественные новообразования (множественная миелома, метастазы). Переломы позвонков при остеопорозе следует дифференцировать от деформаций позвонков, связанных со сколиозом и болезнью Шейермана–Мау [35].

Таким образом, диагностика синдрома RED-S представляет собой сложную задачу из-за неспецифичности и разнообразия симптомов. Ключевыми методами диагностики являются внешний осмотр, сбор анамнеза, ДРА, биоимпедансный анализ состава тела и исследование гормонального профиля. К дополнительным ме-

тодам относятся ЭКГ, исследование скорости основного обмена, гематологическое обследование (гемоглобин, ферритин и т.д.), определение уровня энергопотребления с помощью дневников питания и физической активности и т.д. Для облегчения скрининга, диагностики и последующего наблюдения за спортсменами возможно применение протокола RED-S CAT.

### Лечение и профилактика

Лечение спортсменов с синдромом RED-S является длительным процессом, включающим коррекцию питания, образа жизни и тренировочного режима. В случае значительной потери массы тела и развития расстройств пищевого поведения может потребоваться участие междисциплинарной команды врачей, спортивных психологов и диетологов. В такой ситуации часто необходима полная отмена тренировок и соревнований до тех пор, пока не будет наблюдаться улучшение состояния здоровья спортсмена [10]. Крайне важно участие тренера в лечебном процессе, особенно учитывая его ключевую роль в построении тренировочного графика и его авторитет для спортсмена. Все лечебные мероприятия при синдроме RED-S можно разделить на 2 группы: фармакологические и нефармакологические.

Немедикаментозная коррекция питания является основным методом лечения и профилактики энергодифицита. Если возникновение синдрома RED-S обусловлено непреднамеренным недоеданием, вполне достаточно простого просвещения по вопросам питания. В других случаях необходимо составление индивидуального плана питания и осуществление контроля приверженности лечению. При этом независимо от тяжести патологии рекомендуется раннее привлечение специалиста по спортивной диетологии [33]. Индивидуальная программа питания должна включать достаточное количество углеводов, белков, жиров, витаминов, макро- и микроэлементов. Углеводы играют ключевую роль в поддержании энергетического баланса во время тренировок. Также они необходимы для адекватного функционирования нервной, иммунной, мышечной и сердечно-сосудистой системы [40]. При умеренном уровне физической активности (1 час в день) рекомендуется потребление 5–7 г углеводов на килограмм массы тела в день (г/кг в сутки), тогда как при более продолжительных физических нагрузках (1–3 ч/сут) требуется около 6–10 г/кг в сутки. Спортсменам со сверхвысоким уровнем активности (тренировки средней и высокой интенсивности в течение 4–5 ч каждый день) необходимо поддерживать потребление углеводов на уровне 8–12 г/кг в сутки [41]. Для наиболее полного восполнения запасов гликогена в мышцах спортсменам с синдромом RED-S можно рекомендовать придерживаться диеты с высоким содержанием углеводов (8–12 г/кг в сутки) независимо от интенсивности тренировок [42]. Прием углеводов должен осуществляться небольшими порциями через короткие промежутки времени в течение дня. Следует обратить особое внимание на качество углеводного состава продуктов. Необходимо избегать продуктов

с высоким содержанием клетчатки, а также сладких газированных напитков и других продуктов с высоким гликемическим индексом [38]. Наиболее ценными источниками углеводов являются зерновые культуры (особенно овес и ячмень), бобовые и фрукты [43]. Спортсменам также важно потреблять адекватное количество белка. Рекомендуемая суточная норма составляет 1,2–2,0 г/кг в сутки. К продуктам с высоким содержанием полноценного белка относят мясо, рыбу, птицу, яйца и орехи [38, 44]. Оптимально для организма потребление 20–40 г белка (в зависимости от массы тела) каждые 3–4 ч. Возможно применение спортивных напитков, содержащих белок молочной сыворотки или казеин [45]. Жиры являются одной из основных форм хранения энергии в организме, поэтому адекватное восполнение запаса липидов и жирных кислот является важной составляющей лечения и профилактики синдрома RED-S. Рекомендуемый уровень потребления жиров составляет 20–25% от суточного энергопотребления. Продукты, богатые оптимальными по составу жирами, включают орехи, оливковое и некоторые другие растительные масла, жирную рыбу и авокадо [38].

Важным аспектом рационального питания при синдроме RED-S является достаточное потребление макро- и микроэлементов и витаминов. Для здоровья костей особенно важны витамин D и кальций. Витамин D относится к группе жирорастворимых витаминов, оказывающих широкое биологическое действие. Помимо влияния на кальций-фосфатный метаболизм, витамин D также необходим для нормального функционирования иммунной, эндокринной и мышечной системы [46]. Оптимальная концентрация витамина D в крови составляет 40–60 нг/мл, в то время как снижение уровня <30 нг/мл – признак его недостатка [47]. Для восполнения недостатка витамина D при длительно существующем энергодефиците спортсменам можно рекомендовать повысить потребление рыбы и принимать диетические добавки, содержащие холекальциферол. Установленная норма физиологической потребности витамина D для взрослого человека составляет 600 МЕ/сут [48], но обычно рекомендуемый уровень потребления колеблется от 2000 до 4000 МЕ/сут. В связи с этим, поскольку данный витамин является жирорастворимым, необходим строгий контроль его поступления в организм во избежание развития гипервитаминоза. Наряду с приемом витамина D необходима также дополнительная дотация кальция, суточная норма потребления которого для спортсменов из группы риска составляет 1500 мг [49]. Основным пищевым источником кальция являются молочные продукты. Для профилактики дефицита железа рекомендуется также включение в рацион таких продуктов, как красное мясо, печень, бобовые, морепродукты [50].

В большинстве случаев при синдроме RED-S не требуется назначение лекарственных средств. Однако при неэффективности немедикаментозного лечения (коррекция питания и тренировочного графика) следует рассмотреть назначение гормональной терапии. Между-

народная ассоциация эндокринологов рекомендует использовать трансдермальную эстроген-терапию в сочетании с краткосрочным приемом прогестина [11]. Было доказано, что терапия трансдермальным эстрадиолом (E2) в сочетании с увеличением потребления пищевых веществ эффективна для увеличения МПКТ при расстройствах пищевого поведения и нарушениях менструального цикла [51]. Для восстановления менструального цикла или улучшения МПКТ у спортсменов с RED-S не рекомендуется использование комбинированных оральных контрацептивов, поскольку они способны подавлять активность ИФР-1. Также прием комбинированных оральных контрацептивов может маскировать появление спонтанных менструаций, что затрудняет контроль за процессом лечения [10, 11]. В отдельных случаях при выявлении очень низкой МПКТ или замедленной консолидации переломов можно рассмотреть краткосрочное применение рекомбинантного паратиреоидного гормона. При этом важно помнить, что данный препарат противопоказан подросткам и молодым людям с открытыми пластинами роста [11].

Отдельно стоит отметить, что спортсменам с синдромом RED-S требуется психологическая поддержка со стороны семьи, тренерского состава и коллег. В особых случаях необходимо проведение психотерапии, а при чрезвычайно выраженных симптомах тревоги и депрессии возможно назначение фармакологических препаратов из групп антидепрессантов и транквилизаторов [10].

## Заключение

Таким образом, на основании вышеизложенного можно сделать вывод о том, что синдром RED-S оказывает многокомпонентное отрицательное воздействие на организм спортсмена. Данное расстройство приводит к снижению работоспособности атлета и ухудшению его самочувствия, что негативно сказывается на спортивных результатах. Диагностика синдрома RED-S представляет собой сложную задачу вследствие неспецифичности и разнообразия симптомов. Ключевыми методами диагностики являются внешний осмотр, сбор анамнеза, проведение ДРА, биоимпедансный анализ состава тела и исследование гормонального профиля. К дополнительным методам относятся ЭКГ, исследование скорости основного обмена, гематологическое обследование (гемоглобин, ферритин и т.д.), определение уровня энергопотребления с помощью дневников питания и физической активности, определение концентрации витаминов в крови и т.д. Для облегчения скрининга, диагностики и последующего наблюдения за спортсменами возможно применение протокола RED-S CAT. Немедикаментозная коррекция питания и составление оптимального плана тренировок являются основными методами лечения и профилактики энергодефицита. Индивидуальная программа питания должна включать достаточное количество белков, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов. При неэффективно-

сти немедикаментозного лечения следует рассмотреть назначение гормональной терапии. Рекомендуется использовать трансдермальную эстроген-терапию в сочетании с краткосрочным приемом прогестина. В от-

дельных случаях при выявлении очень низкой МПКТ или замедленной консолидации переломов можно рассмотреть краткосрочное применение рекомбинантного паратиреоидного гормона.

## Сведения об авторах

**Самойлов Александр Сергеевич (Alexander S. Samoilov)** – доктор медицинских наук, генеральный директор ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: fmbsc.fmba@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1227-2332>

**Жолинский Андрей Владимирович (Andrey V. Zholinsky)** – кандидат медицинских наук, директор ФГБУ ФНКЦСМ ФМБА России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: fnkcsm@sportfmba.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0267-9761>

**Рылова Наталья Викторовна (Natalya V. Rylova)** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивной нутрициологии Центра спортивной медицины и реабилитации ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: rilovanv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9248-6292>

**Большаков Иван Владимирович (Ivan V. Bolshakov)** – ординатор кафедры восстановительной медицины, спортивной медицины, курортологии и физиотерапии с курсом сестринского дела Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: julymbo04@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-6460-1337>

## Литература

- Vardardottir B., Gudmundsdottir S.L., Olafsdottir A.S. Health and performance consequences of Relative Energy Deficiency in Sport (RED-s) // *Laeknabladid*. 2020. Vol. 106, N 9. P. 406–413. DOI: <https://doi.org/10.17992/lbl.2020.09.596>
- Yeager K.K., Agostini R., Nattiv A., Drinkwater B. The Female Athlete Triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis // *Med. Sci. Sports Exerc.* 1993. Vol. 25, N 7. P. 775–777. DOI: <https://doi.org/10.1249/00005768-199307000-00003>
- Dipla K., Kraemer R.R., Constantini N.W., Hackney A.C. Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females // *Hormones (Athens)*. 2021. Vol. 20, N 1. P. 35–47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00214-w>
- Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L., Carter S., Constantini N., Lebrun C. et al.; The IOC Consensus Statement. Beyond the female athlete triad – relative energy deficiency in sport // *Br. J. Sports Med.* 2014. Vol. 48, N 7. P. 491–497. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093502>
- Logue D., Madigan S.M., Delahunt E., Heinen M., Mc Donnell S.J., Corish C.A. Low energy availability in athletes: a review of prevalence, dietary patterns, physiological health, and sports performance // *Sports Med.* 2018. Vol. 48, N 1. P. 73–96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0790-3>
- Logue D.M., Madigan S.M., Melin A., Delahunt E., Heinen M., Donnell S.M. et al. Low Energy availability in athletes 2020: an updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge, and impact on sports performance // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 3. P. 835. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030835>
- Melin A.K., Heikura I.A., Tenforde A., Mountjoy M. Energy availability in athletics: health, performance, and physique // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019. Vol. 29, N 2. P. 152–164. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0201>
- Burke L.M., Close G.L., Lundy B., Mooses M., Morton J.P., Tenforde A.S. Relative energy deficiency in sport in male athletes: a commentary on its presentation among selected groups of male athletes // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018. Vol. 28, N 4. P. 364–374. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0182>
- Ackerman K.E., Holtzman B., Cooper K.M., Flynn E.F., Bruinvels G., Tenforde A.S. et al. Low energy availability surrogates correlate with health and performance consequences of Relative Energy Deficiency in Sport // *Br. J. Sports Med.* 2019. Vol. 53, N 10. P. 628–633. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098958>
- Mountjoy M., Sundgot-Borgen J.K., Burke L.M., Ackerman K.E., Blauwet C., Constantini N. et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update // *Br. J. Sports Med.* 2018. Vol. 52, N 11. P. 687–697. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099193>
- Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M. et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, N 5. P. 1413–1439. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>
- Гусев Д.В., Кузнецов С.Ю., Иванец Т.Ю., Чернуха Г.Е. Дифференциальная диагностика различных форм функциональной гипоталамической аменореи // *Гинекология*. 2019. Т. 21, № 4. С. 14–18. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190525>
- Sygo J., Coates A.M., Sesbreno E., Mountjoy M.L., Burr J.F. Prevalence of indicators of low energy availability in elite female sprinters // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018. Vol. 28, N 5. P. 490–496. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0397>
- Roberts R.E., Farahani L., Webber L., Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea // *Ther. Adv. Endocrinol. Metab.* 2020. Vol. 11. Article ID 2042018820945854. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018820945854>
- Heikura I.A., Uusitalo A.L.T., Stellingwerff T., Bergland D., Mero A.A., Burke L.M. Low Energy availability is difficult to assess but outcomes have large impact on bone injury rates in elite distance athletes // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018. Vol. 28, N 4. P. 403–411. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2017-0313>
- Hackney A.C., Lane A.R., Register-Mihalik J., O'leary C.B. Endurance exercise training and male sexual libido // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2017. Vol. 49, N 7. P. 1383–1388. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001235>
- Hooper D.R., Tenforde A.S., Hackney A.C. Treating exercise-associated low testosterone and its related symptoms // *Phys. Sportsmed.* 2018. Vol. 46, N 4. P. 427–434. DOI: <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1507234>
- Papageorgiou M., Dolan E., Elliott-Sale K.J., Sale C. Reduced energy availability: implications for bone health in physically active populations // *Eur. J. Nutr.* 2018. Vol. 57, N 3. P. 847–859. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1498-8>
- Barrack M.T., Fredericson M., Tenforde A.S., Nattiv A. Evidence of a cumulative effect for risk factors predicting low bone mass among male adolescent athletes // *Br. J. Sports Med.* 2017. Vol. 51, N 3. P. 200–205. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096698>
- Tam N., Santos-Concejero J., Tucker R., Lamberts R.P., Micklesfield L.K. Bone health in elite Kenyan runners // *J. Sports Sci.* 2018. Vol. 36, N 4. P. 456–461. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1313998>
- Tenforde A.S., Carlson J.L., Chang A., Sainani K.L., Shultz R., Kim J.H. et al. Association of the female athlete triad risk assessment

- stratification to the development of bone stress injuries in collegiate athletes // *Am. J. Sports Med.* 2017. Vol. 45, N 2. P. 302–310. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546516676262>
22. Southmayd E.A., Mallinson R.J., Williams N.I., Mallinson D.J., De Souza M.J. Unique effects of energy versus estrogen deficiency on multiple components of bone strength in exercising women // *Osteoporos. Int.* 2017. Vol. 28, N 4. P. 1365–1376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3887-x>
  23. Gibbs J.C., Nattiv A., Barrack M.T., Williams N.I., Rauh M.J., Nichols J.F. et al. Low bone density risk is higher in exercising women with multiple triad risk factors // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2014. Vol. 46, N 1. P. 167–176. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182a03b8b>
  24. Sekaninova N., Bona Olexova L., Visnovcova Z., Ondrejka I., Tonhajzerova I. Role of neuroendocrine, immune, and autonomic nervous system in anorexia nervosa-linked cardiovascular diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 19. P. 7302. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21197302>
  25. Petkus D.L., Murray-Kolb L.E., De Souza M.J. The Unexplored crossroads of the female athlete triad and iron deficiency: a narrative review // *Sports Med.* 2017. Vol. 47, N 9. P. 1721–1737. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0706-2>
  26. Castanier C., Bougault V., Teulier C., Jaffré C., Schiano-Lomoriello S., Vibarel-Rebot N. et al. The specificities of elite female athletes: a multidisciplinary approach // *Life (Basel)*. 2021. Vol. 11, N 7. P. 622. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11070622>
  27. Staal S., Sjödin A., Fahrenholtz I., Bonnesen K., Melin A.K. Low RMRratio as a surrogate marker for energy deficiency, the choice of predictive equation vital for correctly identifying male and female ballet dancers at risk // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018. Vol. 28, N 4. P. 412–418. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.2017-0327>
  28. Навид М.Н., Куриленкова А.Г., Горшунова Е.М., Курихин И.В. Нервная анорексия: особенности питания в периоде восстановления веса // *Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования*. 2018. № 2. С. 30–35.
  29. Goolsby M.A., Boniquit N. Bone health in athletes // *Sports Health*. 2017. Vol. 9, N 2. P. 108–117. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738116677732>
  30. Peterson K., Fuller R. Anorexia nervosa in adolescents: an overview // *Nursing*. 2019. Vol. 49, N 10. P. 24–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000580640.43071.15>
  31. Briggs C., James C., Kohlhardt S., Pandya T. Relative energy deficiency in sport (RED-S) – a narrative review and perspectives from the UK // *Dtsch. Z. Sportmed.* 2020. Vol. 71. P. 243–248. DOI: <https://doi.org/10.5960/dzsm.2020.459>
  32. Statuta S.M., Asif I.M., Drezner J.A. Relative energy deficiency in sport (RED-S) // *Br. J. Sports Med.* 2017. Vol. 51, N 21. P. 1570–1571. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097700>
  33. Melin A., Tornberg A.B., Skouby S., Moller S.S., Sundgot-Borgen J., Faber J. et al. Energy availability and the female athlete triad in elite endurance athletes // *Scand. J. Med. Sci. Sports*. 2015. Vol. 25, N 5. P. 610–622. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12261>
  34. Jain R.K., Vokes T. Dual-energy X-ray absorptiometry // *J. Clin. Densitom.* 2017. Vol. 20, N 3. P. 291–303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.014>
  35. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women // *Osteoporos. Int.* 2019. Vol. 30, N 1. P. 3–44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
  36. Meyer N.L., Sundgot-Borgen J., Lohman T.G., Ackland T.R., Stewart A.D., Maughan R.J. et al. Body composition for health and performance: a survey of body composition assessment practice carried out by the Ad Hoc Research Working Group on Body Composition, Health and Performance under the auspices of the IOC Medical Commission // *Br. J. Sports Med.* 2013. Vol. 47, N 16. P. 1044–1053. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092561>
  37. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited // *J. Intern. Med.* 2020. Vol. 287, N 2. P. 153–170. DOI: <https://doi.org/10.1111/ijim.13004>
  38. Robertson S., Mountjoy M. A Review of prevention, diagnosis, and treatment of relative energy deficiency in sport in artistic (synchronized) swimming // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2018. Vol. 28, N 4. P. 375–384. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.2017-0329>
  39. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L., Carter S., Constantini N., Lebrun C. et al. The IOC relative energy deficiency in sport clinical assessment tool (RED-S CAT) // *Br. J. Sports Med.* 2015. Vol. 49, N 21. P. 1354.
  40. Großkopf A., Simm A. Carbohydrates in nutrition: friend or foe? // *Z. Gerontol. Geriatr.* 2020. Vol. 53, N 4. P. 290–294. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00391-020-01726-1>
  41. Jäger R., Kerksick C.M., Campbell B.I., Cribb P.J., Wells S.D., Skwiat T.M. et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017. Vol. 14. P. 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8>
  42. Thomas D.T., Erdman K.A., Burke L.M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: nutrition and athletic performance // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2016. Vol. 116, N 3. P. 501–528. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.12.006>
  43. Sievenpiper J.L. Low-carbohydrate diets and cardiometabolic health: the importance of carbohydrate quality over quantity // *Nutr. Rev.* 2020. Vol. 78, suppl. 1. P. 69–77. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz082>
  44. Vitale K., Getzin A. Nutrition and supplement update for the endurance athlete: review and recommendations // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 6. P. 1289. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11061289>
  45. Kerksick C.M., Arent S., Schoenfeld B.J., Stout J.R., Campbell B., Wilborn C.D. et al. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017. Vol. 14. P. 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0189-4>
  46. Di Luigi L., Antinozzi C., Piantanida E., Sgrò P. Vitamin D, sport and health: a still unresolved clinical issue // *J. Endocrinol. Invest.* 2020. Vol. 43, N 12. P. 1689–1702. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01347-w>
  47. Wrzosek M., Woźniak J., Kozioł-Kaczorek D., Włodarek D. The assessment of the supply of calcium and vitamin d in the diet of women regularly practicing sport // *J. Osteoporos.* 2019. Vol. 2019. Article ID 9214926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9214926>
  48. Попова А.Ю., Тютельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопросы питания*. 2021. Т 90, № 4. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
  49. Bytomski J.R. Fueling for performance // *Sports Health*. 2018. Vol. 10, N 1. P. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738117743913>
  50. Shubham K., Anukiruthika T., Dutta S., Kashyap A., Moses J.A., Anandharamakrishnan C. Iron deficiency anemia: a comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches // *Trends Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 99. P. 58–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.021>
  51. Ackerman K.E., Singhal V., Slaterry M., Eddy K.T., Boussein M.L., Lee H. et al. Effects of estrogen replacement on bone geometry and microarchitecture in adolescent and young adult oligoamenorrheic athletes: a randomized trial // *J. Bone Miner. Res.* 2020. Vol. 35, N 2. P. 248–260. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3887>

## References

1. Vardardottir B., Gudmundsdottir S.L., Olafsdottir A.S. Health and performance consequences of Relative Energy Deficiency in Sport (RED-s). *Laeknabladid*. 2020; 106 (9): 406–13. DOI: <https://doi.org/10.17992/ibl.2020.09.596>
2. Yeager K.K., Agostini R., Nattiv A., Drinkwater B. The Female Athlete Triad: disordered eating, amenorrhea, osteoporosis. *Med Sci Sports Exerc.* 1993; 25 (7): 775–7. DOI: <https://doi.org/10.1249/00005768-199307000-00003>
3. Dipla K., Kraemer R.R., Constantini N.W. Hackney A.C. Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. *Hormones (Athens)*. 2021; 20 (1): 35–47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00214-w>
4. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L., Carter S., Constantini N., Lebrun C., et al.; The IOC Consensus Statement. Beyond the female athlete triad – relative energy deficiency in sport. *Br J Sports Med.* 2014; 48 (7): 491–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2014-093502>
5. Logue D., Madigan S.M., Delahunt E., Heinen M., Mc Donnell S.J., Corish C.A. Low energy availability in athletes: a review of prevalence, dietary patterns, physiological health, and sports performance. *Sports Med.* 2018; 48 (1): 73–96. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0790-3>
6. Logue D.M., Madigan S.M., Melin A., Delahunt E., Heinen M., Donnell S.M., et al. Low Energy availability in athletes 2020: an updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge, and impact on sports performance. *Nutrients*. 2020; 12 (3): 835. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030835>
7. Melin A.K., Heikura I.A., Tenforde A., Mountjoy M. Energy availability in athletics: health, performance, and physique. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019; 29 (2): 152–64. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijnsnem.2018-0201>
8. Burke L.M., Close G.L., Lundy B., Mooses M., Morton J.P., Tenforde A.S. Relative energy deficiency in sport in male athletes: a commentary on its presentation among selected groups of male athletes.

- Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2018; 28 (4): 364–74. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2018-0182>
9. Ackerman K.E., Holtzman B., Cooper K.M., Flynn E.F., Bruinvels G., Tenforde A.S., et al. Low energy availability surrogates correlate with health and performance consequences of Relative Energy Deficiency in Sport. Br J Sports Med. 2019; 53 (10): 628–33. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-098958>
  10. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J.K., Burke L.M., Ackerman K.E., Blauwet C., Constantini N., et al. IOC consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. Br J Sports Med. 2018; 52 (11): 687–97. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099193>
  11. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L., Kaplan J.R., Mastorakos G., Misra M., et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017; 102 (5): 1413–39. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2017-00131>
  12. Gusev D.V., Kuznetsov S.Yu., Ivanets T.Yu., Chernukha G.E. Differential diagnosis of various forms of functional hypothalamic amenorrhea. Ginekologiya [Gynecology]. 2019; 21 (4): 14–8. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2019.3.190525> (in Russian)
  13. Sygo J., Coates A.M., Sesbreno E., Mountjoy M.L., Burr J.F. Prevalence of indicators of low energy availability in elite female sprinters. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2018; 28 (5): 490–6. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2017-0397>
  14. Roberts R.E., Farahani L., Webber L., Jayasena C. Current understanding of hypothalamic amenorrhoea. Ther Adv Endocrinol Metab. 2020; 11: 2042018820945854. DOI: <https://doi.org/10.1177/2042018820945854>
  15. Heikura I.A., Uusitalo A.L.T., Stellingwerff T., Bergland D., Mero A.A., Burke L.M. Low Energy availability is difficult to assess but outcomes have large impact on bone injury rates in elite distance athletes. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2018; 28 (4): 403–11. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2017-0313>
  16. Hackney A.C., Lane A.R., Register-Mihalik J., O'leary C.B. Endurance exercise training and male sexual libido. Med Sci Sports Exerc. 2017; 49 (7): 1383–8. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001235>
  17. Hooper D.R., Tenforde A.S., Hackney A.C. Treating exercise-associated low testosterone and its related symptoms. Phys Sportsmed. 2018; 46 (4): 427–34. DOI: <https://doi.org/10.1080/00913847.2018.1507234>
  18. Papageorgiou M., Dolan E., Elliott-Sale K.J., Sale C. Reduced energy availability: implications for bone health in physically active populations. Eur J Nutr. 2018; 57 (3): 847–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1498-8>
  19. Barrack M.T., Fredericson M., Tenforde A.S., Nattiv A. Evidence of a cumulative effect for risk factors predicting low bone mass among male adolescent athletes. Br J Sports Med. 2017; 51 (3): 200–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2016-096698>
  20. Tam N., Santos-Concejero J., Tucker R., Lamberts R.P., Micklesfield L.K. Bone health in elite Kenyan runners. J Sports Sci. 2018; 36 (4): 456–61. DOI: <https://doi.org/10.1080/02640414.2017.1313998>
  21. Tenforde A.S., Carlson J.L., Chang A., Sainani K.L., Shultz R., Kim J.H., et al. Association of the female athlete triad risk assessment stratification to the development of bone stress injuries in collegiate athletes. Am J Sports Med. 2017; 45 (2): 302–10. DOI: <https://doi.org/10.1177/0363546516676262>
  22. Southmayd E.A., Mallinson R.J., Williams N.I., Mallinson D.J., De Souza M.J. Unique effects of energy versus estrogen deficiency on multiple components of bone strength in exercising women. Osteoporos Int. 2017; 28 (4): 1365–76. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3887-x>
  23. Gibbs J.C., Nattiv A., Barrack M.T., Williams N.I., Rauh M.J., Nichols J.F., et al. Low bone density risk is higher in exercising women with multiple triad risk factors. Med Sci Sports Exerc. 2014; 46 (1): 167–76. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e3182a03b8b>
  24. Sekaninova N., Bona Olexova L., Visnovcova Z., Ondrejka I., Tonhajzerova I. Role of neuroendocrine, immune, and autonomic nervous system in anorexia nervosa-linked cardiovascular diseases. Int J Mol Sci. 2020; 21 (19): 7302. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21197302>
  25. Petkus D.L., Murray-Kolb L.E., De Souza M.J. The Unexplored crossroads of the female athlete triad and iron deficiency: a narrative review. Sports Med. 2017; 47 (9): 1721–37. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0706-2>
  26. Castanier C., Bougault V., Teulier C., Jaffré C., Schiano-Lomoriello S., Vibarel-Rebot N., et al. The specificities of elite female athletes: a multidisciplinary approach. Life (Basel). 2021; 11 (7): 622. DOI: <https://doi.org/10.3390/life11070622>
  27. Staal S., Sjödin A., Fahrenholtz I., Bonnesen K., Melin A.K. Low RMR ratio as a surrogate marker for energy deficiency, the choice of predictive equation vital for correctly identifying male and female ballet dancers at risk. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2018; 28 (4): 412–8. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2017-0327>
  28. Navid M.N., Kurylenkova A.G., Gorshunova E.M., Kurikhin I.V. Anorexia nervosa: nutritional characteristics during weight recovery. Meditsina. Sotsiologiya. Filosofiya. Prikladnye issledovaniya [Medicine. Sociology. Philosophy. Applied Research]. 2018; (2): 30–5 (in Russian)
  29. Goolsby M.A., Boniquit N. Bone health in athletes. Sports Health. 2017; 9 (2): 108–17. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738116677732>
  30. Peterson K., Fuller R. Anorexia nervosa in adolescents: an overview. Nursing. 2019; 49 (10): 24–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000580640.43071.15>
  31. Briggs C., James C., Kohlhardt S., Pandya T. Relative energy deficiency in sport (RED-S) – a narrative review and perspectives from the UK. Dtsch Z Sportmed. 2020; 71: 243–8. DOI: <https://doi.org/10.5960/dzsm.2020.459>
  32. Statuta S.M., Asif I.M., Drezner J.A. Relative energy deficiency in sport (RED-S). Br J Sports Med. 2017; 51 (21): 1570–1. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2017-097700>
  33. Melin A., Tornberg A.B., Skoubys S., Moller S.S., Sundgot-Borgen J., Faber J., et al. Energy availability and the female athlete triad in elite endurance athletes. Scand J Med Sci Sports. 2015; 25 (5): 610–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.12261>
  34. Jain R.K., Vokes T. Dual-energy X-ray absorptiometry. J Clin Densitom. 2017; 20 (3): 291–303. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocd.2017.06.014>
  35. Kanis J.A., Cooper C., Rizzoli R., Reginster J.Y.; Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2019; 30 (1): 3–44. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4704-5>
  36. Meyer N.L., Sundgot-Borgen J., Lohman T.G., Ackland T.R., Stewart A.D., Maughan R.J., et al. Body composition for health and performance: a survey of body composition assessment practice carried out by the Ad Hoc Research Working Group on Body Composition, Health and Performance under the auspices of the IOC Medical Commission. Br J Sports Med. 2013; 47 (16): 1044–53. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjsports-2013-092561>
  37. Cappellini M.D., Musallam K.M., Taher A.T. Iron deficiency anaemia revisited. J Intern Med. 2020; 287 (2): 153–70. DOI: <https://doi.org/10.1111/joim.13004>
  38. Robertson S., Mountjoy M. A Review of prevention, diagnosis, and treatment of relative energy deficiency in sport in artistic (synchronized) swimming. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2018; 28 (4): 375–84. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2017-0329>
  39. Mountjoy M., Sundgot-Borgen J., Burke L., Carter S., Constantini N., Lebrun C., et al. The IOC relative energy deficiency in sport clinical assessment tool (RED-S CAT). Br J Sports Med. 2015; 49 (21): 1354.
  40. Großkopf A., Simm A. Carbohydrates in nutrition: friend or foe? Z Gerontol Geriatr. 2020; 53 (4): 290–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00391-020-01726-1>
  41. Jäger R., Kerksick C.M., Campbell B.I., Cribb P.J., Wells S.D., Skwiat T.M., et al. International Society of Sports Nutrition Position Stand: protein and exercise. J Int Soc Sports Nutr. 2017; 14: 20. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0177-8>
  42. Thomas D.T., Erdman K.A., Burke L.M. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics, Dietitians of Canada, and the American College of Sports Medicine: nutrition and athletic performance. J Acad Nutr Diet. 2016; 116 (3): 501–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2015.12.006>
  43. Sievenpiper J.L. Low-carbohydrate diets and cardiometabolic health: the importance of carbohydrate quality over quantity. Nutr Rev. 2020; 78 (suppl 1): 69–77. DOI: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuz082>
  44. Vitale K., Getzin A. Nutrition and supplement update for the endurance athlete: review and recommendations. Nutrients. 2019; 11 (6): 1289. DOI: <https://doi.org/10.3390/nul1061289>
  45. Kerksick C.M., Arent S., Schoenfeld B.J., Stout J.R., Campbell B., Wilborn C.D., et al. International society of sports nutrition position stand: nutrient timing. J Int Soc Sports Nutr. 2017; 14: 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-017-0189-4>
  46. Di Luigi L., Antinazzi C., Piantanida E., Sgrò P. Vitamin D, sport and health: a still unresolved clinical issue. J Endocrinol Invest. 2020; 43 (12): 1689–702. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-020-01347-w>
  47. Wrzosek M., Woźniak J., Koziol-Kaczorek D., Włodarek D. The assessment of the supply of calcium and vitamin D in the diet of women regularly practicing sport. J Osteoporos. 2019; 2019: 9214926. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/9214926>
  48. Popova A.Yu., Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19> (in Russian)
  49. Bytomski J.R. Fueling for performance. Sports Health. 2018. Vol. 10, N 1. P. 47–53. DOI: <https://doi.org/10.1177/1941738117743913>
  50. Shubham K., Anukiruthika T., Dutta S., Kashyap A., Moses J.A., Anandharamakrishnan C. Iron deficiency anemia: a comprehensive review on iron absorption, bioavailability and emerging food fortification approaches. Trends Food Sci Technol. 2020; 99: 58–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.02.021>
  51. Ackerman K.E., Singhal V., Slattery M., Eddy K.T., Bouxsein M.L., Lee H., et al. Effects of estrogen replacement on bone geometry and microarchitecture in adolescent and young adult oligoamenorrheic athletes: a randomized trial. J Bone Miner Res. 2020; 35 (2): 248–60. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbmr.3887>

**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.<sup>1,2</sup>, Гмошинский И.В.<sup>1</sup>, Шипелин В.А.<sup>1</sup>, Шевелева С.А.<sup>1</sup>, Ригер Н.А.<sup>1</sup>, Шумакова А.А.<sup>1</sup>, Ефимочкина Н.Р.<sup>1</sup>, Маркова Ю.М.<sup>1</sup>, Цурикова Н.В.<sup>1</sup>, Смотрина Ю.В.<sup>1</sup>, Соколов И.Е.<sup>1</sup>, Колобанов А.И.<sup>1</sup>, Хотимченко С.А.<sup>1,2</sup>

## Оценка влияния ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из *Aspergillus awamori* Xyl T-15 на микробиом кишечника и иммунологические показатели крыс

Assessment of the influence of an enzymal preparation – a complex of glucoamylase and xylanase from *Aspergillus awamori* Xyl T-15 on the intestinal microbiom and immunological indicators of rats

Bagryantseva O.V.<sup>1,2</sup>, Gmoshinski I.V.<sup>1</sup>, Shipelin V.A.<sup>1</sup>, Sheveleva S.A.<sup>1</sup>, Riger N.A.<sup>1</sup>, Shumakova A.A.<sup>1</sup>, Efimochkina N.R.<sup>1</sup>, Markova Yu.M.<sup>1</sup>, Tsurikova N.V.<sup>1</sup>, Smotrina Yu.V.<sup>1</sup>, Sokolov I.E.<sup>1</sup>, Kolobanov A.I.<sup>1</sup>, Khotimchenko S.A.<sup>1,2</sup>

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

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

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

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

**Финансирование.** Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема Минобрнауки России № 0529-2019-0057).

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

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Багрянцева О.В., Хотимченко С.А.; постановка эксперимента, сбор и обработка материала – Гмошинский И.В., Багрянцева О.В., Шипелин В.А., Шевелева С.А., Ригер Н.А., Шумакова А.А., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Цурикова Н.В., Смотрина Ю.В., Соколов И.Е., Колобанов А.И.; статистическая обработка данных – Гмошинский И.В.; написание текста, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – Багрянцева О.В., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А.

**Благодарности.** Авторы выражают благодарность сотрудникам ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Костылевой Е.В., Серее А.С., Великоречкой И.А., Игнатовой Н.И. за предоставление опытной партии ферментного препарата, использованной при проведении исследований.

**Для цитирования:** Багрянцева О.В., Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Шевелева С.А., Ригер Н.А., Шумакова А.А., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Цурикова Н.В., Смотрина Ю.В., Соколов И.Е., Колобанов А.И., Хотимченко С.А. Оценка влияния ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из *Aspergillus awamori* Xyl T-15 на микробиом кишечника и иммунологические показатели крыс // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 42–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-42-52>

**Статья поступила в редакцию** 08.04.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

Требования безопасности пищевой продукции, получаемой путем микробного синтеза, на сегодняшний день включают обязательность проведения токсикологических исследований – изучение различных биохимических и иммунологических маркеров токсического действия. Обязательность этих исследований объясняется возможным изменением структуры продуцируемых микробной клеткой пищевых ингредиентов и, следовательно, изменением их биологических свойств, а также возможным наличием в составе этих ингредиентов живых форм и/или ДНК штаммов-продуцентов, а также их токсичных метаболитов. Вместе с тем известно, что нутриентный состав пищевой продукции оказывает значимое влияние на состав и свойства микроорганизмов, входящих в состав кишечного микробиома, что, в свою очередь, обуславливает состояние иммунного статуса.

**Цель работы** – обоснование включения в комплекс исследований безопасности пищевой продукции, получаемой с использованием микробного синтеза, изучения состава кишечного микробиоценоза [на примере ферментного препарата (ФП) – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из генно-инженерно-модифицированного штамма *Aspergillus awamori* Xyl T-15].

**Материал и методы.** В экспериментальных исследованиях, проводимых в течение 80 сут, использовали крыс линии Wistar (самцов и самок). Проведены исследования влияния ФП – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы – в дозах 10, 100 и 1000 мг на 1 кг массы тела (внутрижелудочно) из генетически модифицированного штамма *Aspergillus awamori* Xyl T-15 на микробиом слепой кишки и иммунный статус (содержание цитокинов и хемокинов: интерлейкинов 1а, 4, 6, 10, 17А, γ-интерферона, фактора некроза опухоли α, цитокинов MCP-1, MIP-1а, регулятора активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток RANTES) экспериментальных животных.

**Результаты.** Показано, что ФП – комплекс глюкоамилазы и ксиланазы из *A. awamori* Xyl T-15 – в дозах от 100 мг/кг и более вызывает нарушения состава кишечного микробиоценоза умеренной степени выраженности. Вместе с тем данные нарушения оказывают статистически значимое иммуномодулирующее и иммунотоксическое действие на организм, которое проявляется в дозозависимом изменении профиля провоспалительных цитокинов и хемокинов в крови и селезенке. Действие ФП на организм, вероятно, обусловлено образованием метаболитов, не характерных для нормальных процессов ферментации пищевых субстратов в ходе пищеварения. Минимальная действующая доза (LOAEL) ФП составила 100 мг на 1 кг массы тела. В соответствии с установленными требованиями активность ФП не должна проявляться в готовой пищевой продукции. При условии соблюдения этого требования его количество, поступающее в организм, не может превысить установленный уровень LOAEL. Следовательно, ФП – комплекс глюкоамилазы и ксиланазы – может быть использован в пищевой промышленности при условии установления регламента «для технологических целей» в отношении штамма *A. awamori* Xyl T-15.

**Заключение.** Полученные данные о взаимосвязи состояния микробиома и иммунного статуса при введении ФП указывают на необходимость включения показателей состояния кишечного микробиоценоза в протокол испытаний безопасности пищевой продукции, получаемой с использованием микробного синтеза.

**Ключевые слова:** генетически модифицированные микроорганизмы; ферментный препарат; продукция микробного синтеза; микробиом кишечника; иммунный статус

The requirements for the safety of food products obtained by microbial synthesis are including as obligation for to conduct toxicological studies – the study of various biochemical and immunological markers of toxic effects. The necessity of these studies is explained by a possible change in the structure of food ingredients produced by a microbial cell and, consequently, a change in their biological properties, as well as the possible presence of living forms and/or DNA of producer strains or of their toxic metabolites in these ingredients. At the same time, it is well known that the nutrient composition of foods has a significant impact on the composition and properties of microorganisms that make up the gut microbiome, which, in turn, determines the immune status.

**The purpose** of the research was to justify the analyses of gut microbiocenosis composition for inclusion in the protocol of safety investigation of foods obtained by microbial synthesis [on the example of an enzyme preparation (EP) – a complex of glucoamylase and xylanase from a genetically modified strain of *Aspergillus awamori* Xyl T-15].

**Material and methods.** In experimental studies carried out for 80 days, Wistar rats (males and females) were used. The study of the effect of EP (a complex of glucoamylase and xylanase from a genetically modified *Aspergillus awamori* Xyl T-15 strain) in doses 10, 100 and 1000 mg/kg body mass on the cecum microbiome and the immune status (content of cytokines and chemokines: IL-1a, IL-4, IL-6, IL-10, IL-17A, INF-γ, TNF-α, MCP-1, MIP-1a and Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted – RANTES) was carried out.

**Results.** It has been shown that EP – a complex of glucoamylase and xylanase from *A. awamori* Xyl T-15 at doses of 100 mg/kg or more causes mild disturbances in the composition of gut microbiocenosis. At the same time, these disorders have a significant immunomodulatory and immunotoxic effect on the body, which manifests itself in a dose-dependent change in the profile of pro-inflammatory cytokines and chemokines in blood and spleen. The adverse effect of EP on the body is probably due to the formation of metabolites that are not formed during usual digestive processes in the gastrointestinal tract. The minimum effective dose (LOAEL) of EP was 100 mg/kg body weight. In accordance with established requirements, the activity of the EP should not appear in ready-to-use food. Subject to this requirement, amount of EP entering the body cannot exceed the established LOAEL level. Therefore, a complex of glucoamylase and xylanase can be used in food industry, subject to the establishment of regulations «for technological purposes» for *A. awamori* Xyl T-15 strain.

**Conclusion.** The data obtained on the relationship between the state of the microbiome and the immune status upon the introduction of EP indicate the need to include indicators of the state of gut microbiocenosis in the test protocol of safety.

**Keywords:** genetically modified microorganisms; enzyme preparation; production of microbial synthesis; gut microbiome; immune status

**Funding.** The work was carried out at the expense of a subsidy for the fulfillment of a state task within the framework of the Program for Fundamental Scientific Research (theme of the Ministry of Education and Science of Russia No. 0529-2019-0057).

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

**Contribution.** The concept and design of the study – Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A.; setting up the experiment, collecting and processing the material – Gmshinski I.V., Bagryantseva O.V., Shipelin V.A., Sheveleva S.A., Riger N.A., Shumakova A.A., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Tsurikova N.V., Smotrina Yu.V., Sokolov I.E., Kolobanov A.I.; statistical data processing – Gmshinski I.V.; writing the text, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – Bagryantseva O.V., Gmshinski I.V., Khotimchenko S.A.

**Acknowledgments.** We express our gratitude to the employees of VNIIPBT – filial of the Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety Kostyleva E.V., Sereda A.S., Velikoretskaya I.A., Ignatova N.I. for providing an experimental batch of the enzyme used in the research.

**For citation:** Bagryantseva O.V., Gmshinski I.V., Shipelin V.A., Sheveleva S.A., Riger N.A., Shumakova A.A., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Tsurikova N.V., Smotrina Yu.V., Sokolov I.E., Kolobanov A.I., Khotimchenko S.A. Assessment of the influence of an enzymal preparation – a complex of glucoamylase and xylanase from *Aspergillus awamori* Xyl T-15 on the intestinal microbiom and immunological indicators of rats. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 42–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-42-52> (in Russian)

**Received** 08.04.2022. **Accepted** 04.05.2022.

Стремительный рост объемов производства пищевой продукции, изготавливаемой с использованием высокопродуктивных штаммов микроорганизмов, которые создаются методами направленного мутагенеза и/или трансгенеза, делает необходимым совершенствование регламентов их безопасности для здоровья потребителей. Такие требования на сегодняшний день включают обязательность проведения токсикологических исследований, включая изучение различных биохимических и иммунологических показателей в условиях *in vivo* и *in vitro* [1–4].

Вместе с тем организм человека – это экологическая ниша для множества разнообразных микроорганизмов. Живые клетки этих микроорганизмов, их геном и продуцируемые ими метаболиты составляют кишечный микробиом. Важное влияние на организм хозяина оказывает состояние его кишечного микробиома, что связано с выраженным влиянием последнего на иммунный статус. Это обусловлено действием эндо- и энтеротоксинов, продуцируемых кишечной микрофлорой, на ассоциированные с кишечником лимфоидные ткани (gut-associated lymphoid tissues – GALT). Поверхность тонкой и толстой кишки взрослого человека, контролируемая GALT, представляет собой структуру площадью 32 м<sup>2</sup>, которая включает ~10<sup>14</sup> колониеобразующих единиц (КОЕ) комменсальных микроорганизмов [5–7].

В состав GALT входит целый ряд иммунных клеток, включая Т- и В-лимфоциты, дендритные клетки, макрофаги. В эпителии кишечника находятся интраэпителиальные лимфоциты, которые взаимодействуют с различными микроорганизмами и клетками кишечника. В микроскладках фолликул-ассоциированного эпителия, покрывающего поверхности лимфоидных тканей кишечника, находятся М-клетки, играющие ключевую роль в захвате микробных клеток и антигенов из просвета кишечника, впоследствии распознаваемых дендритными клетками и далее взаимодействующих с Т- и В-лимфоцитами, что приводит к развитию воспалительной реакции и секреции иммуноглобулина А (IgA). Состояние микробиома кишечника во многом определяется свойствами поступающих в составе рациона пищевых ингредиентов [5–7].

Показано, что грамотрицательные микроорганизмы (например, представители семейства *Enterobacteriaceae* spp.) являются активаторами врожденного (гуморального) иммунного ответа и вызывают развитие провоспалительной реакции. Некоторые грампозитивные бактерии (например, принадлежащие к родам *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp. и *Bacillus* spp.), в состав капсулы которых входят полисахариды, распознаются дендритными клетками и способствуют развитию противовоспалительного ответа и высвобождению интерлейкина-10 (ИЛ-10), который в основном продуцируется в кишечнике Т-регуляторными лимфоцитами (Treg). Плесневые грибы вызывают синтез IgA В-клетками. В случае нарушения баланса в составе микрофлоры кишечника развивается Th2-иммунный ответ на аллер-

гены. Основными «инструментами», определяющими специфичность различных механизмов защиты в данном случае, становятся факторы гуморального иммунитета (IgA и IgE), а основными регуляторными факторами при этом типе иммунного ответа признаны ИЛ-4 и ИЛ-5 [5, 7, 8].

Наличие в составе пищевой продукции живых форм штаммов-продуцентов и/или их ДНК, пищевых ингредиентов с измененной биохимической структурой молекул и, следовательно, с измененной биологической активностью может негативным образом повлиять на состояние кишечного микробиома, иммунный статус и метаболизм организма. Кроме того, используемые в пищевой промышленности ферментные препараты в большинстве являются пищеварительными ферментами. Их концентрация и активность играют важнейшую роль в метаболизме организма. Избыточное поступление в организм ферментных препаратов в составе пищевой продукции может вызвать такие негативные эффекты, как снижение продукции эндогенных пищеварительных ферментов; изменение константы Михаэлиса, определяющей сродство фермента к субстрату в процессе переваривания пищи; нарушение аллостерического контроля активности фермента; нарушение функций гормонов, регулирующих продукцию эндогенных ферментов [9, 10]. Например, при нарушении экзокринной функции поджелудочной железы (повышении или снижении концентрации протеолитических ферментов, липазы и амилазы) снижается толерантность организма к глюкозе. Избыточное поступление ферментов в желудочно-кишечный тракт в составе пищевой продукции может привести к раздражению слизистой оболочки кишки, дисбалансу кишечного микробиома, изменению метаболического и иммунного статуса организма [11, 12].

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что качественный и количественный состав кишечного микробиома может являться одним из важнейших биомаркеров токсического действия пищевой продукции, получаемой с использованием микробного синтеза.

**Цель** работы – обоснование включения в комплекс исследований безопасности пищевой продукции, получаемой с использованием микробного синтеза, изучения состава кишечного микробиома (на примере ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из генно-инженерно-модифицированного штамма *Aspergillus awamori* Xyl T-15).

## 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). Штамм *Aspergillus*



Таблица 1. Схема посева содержимого слепой кишки

Table 1. Scheme of inoculation of the contents of the cecum

Группа микроорганизмов <i>Group of microorganisms</i>	Наименование среды <i>Medium</i>	Номер разведения <i>Dilution number</i>	Количество засеваемого материала, см <sup>3</sup> <i>The amount of sown material, cm<sup>3</sup></i>	Время инкубации <i>Incubation time</i>
Бифидобактерии <i>Bifidobacterium</i> spp.	Среда ГМК <i>Corn-lactose medium</i>	5; 7; 9	1,0	24–72 ч 24–72 h
Лактобактерии <i>Lactobacterium</i> spp.	MPC-4 <i>MRS agar</i>	5; 7; 9	0,05	24–48 ч 24–48 h
Бактероиды <i>Bacteroides</i> spp.	Желчно-эскулиновый агар для бактериоидов <i>Bacteroides bile esculin agar</i>	5; 7; 9	0,05	24 ч 24 h
Клостридии <i>Clostridium</i> spp.	Железосульфитная среда <i>Iron sulfite medium</i>	1; 3; 5	1,0	24–72 ч 24–72 h
Энтеробактерии <i>Enterobacteriaceae</i>	Среда Эндо <i>Endo agar</i>	5; 7; 9	0,05	24 ч 24 h
Энтерококки <i>Enterococcus</i> spp.	Азидный агар с канамицином и эскулином <i>Kanamycin esculin azide agar</i>	1; 3; 5	0,05	24–72 ч 24–72 h
Дрожжеподобные и плесневые грибы <i>Yeast-like and mold fungi</i>	Среда Сабуро с хлорамфениколом (0,1 г/л) <i>Sabouraud agar with chloramphenicol (0.1 g/l)</i>	1; 3; 5	0,05	2–5 сут 2–5 days

Примечание. Инкубирование анаэробных микроорганизмов осуществляли с использованием пакетов для химического связывания кислорода «Oxoid™ AnaeroGen™» (Thermo Scientific, США).

Note. Incubation of anaerobic microorganisms was carried out using bags for chemical oxygen binding «Oxoid™ AnaeroGen™» (Thermo Scientific, USA).

*awamori* Xyl T-15 депонирован во Всероссийскую коллекцию микроорганизмов ИБФМ им. Г.К. Скрыбина РАН за № 4278D [13, 14].

В исследованиях использовали самцов крыс аутбредной линии Wistar, полученных из питомника «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Работу выполняли в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики и международными рекомендациями по гуманному обращению с животными [15].

В эксперименте по изучению влияния ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы (далее – ФП), полученного с использованием ГМ-штамма *Aspergillus awamori* Xyl T-15, на микробиологические показатели и продукцию цитокинов использовали 4 группы по 10 самцов крыс исходной массой тела 80±10 г. После недельной адаптации все крысы получали в течение последующих 80 сут полусинтетический сбалансированный рацион по AIN-93M и воду в условиях неограниченного доступа и внутрижелудочно ежедневно ФП в расчетных дозах 0 (контроль); 10, 100 и 1000 мг на 1 кг массы тела в 0,15 М растворе NaCl. Воду для питья крыс получали в установке обратного осмоса «Milli-RO» (Waters, США).

Животных выводили из эксперимента на 80-е сутки после 16-часового голодания путем обескровливания из нижней полой вены под глубокой эфирной анестезией. Кровь, селезенку и слепую кишку отбирали у животных в асептических условиях. Лизаты клеток селезенки готовили в 0,1 М трис-HCl-буфере, охлажденном до 0–2 °С, в соотношении 1 : 4 по массе непосредственно перед проведением анализа. Сыворотку крови отделяли и хранили ее до исследования при -20 °С.

Состав кишечного микробиоценоза изучали путем посева (10-кратных разведений) содержимого слепой кишки, выделенного в стерильных условиях во время выведения животных из эксперимента, на специфические питательные среды. Исследование микробного пейзажа содержимого слепой кишки включало выявление клостридий, бактериоидов, бифидобактерий, лактобацилл, энтерококков, энтеробактерий, дрожжеподобных и плесневых грибов (табл. 1).

Анаэробы и мезофильно-факультативные анаэробы были идентифицированы до рода по морфологии колоний клеток, аэротолерантности и каталазной активности. Факультативные анаэробы идентифицировали общепринятыми методами согласно [16].

Количество колониеобразующих единиц микроорганизмов, выросших на питательных средах, выражали в lg КОЕ/г в массе содержимого слепой кишки. Идентификацию микроорганизмов проводили путем изучения морфологии колоний, микроскопии мазков и определения дифференциально-диагностических биохимических свойств в соответствии с [17, 18].

Для определения уровня цитокинов и хемокинов [ИЛ-1α, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17A, интерферона-γ, фактора некроза опухоли α (ФНОα), цитокинов MCP-1, MIP-1a, регулятора активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток RANTES] в сыворотке крови и лизатах селезенки использовали базовый коммерческий набор Bio-Plex Pro™ Reagent Kit V, дополненный реагентами Bio-Plex Pro™ (Pro-Rat 33-Plex Standards, Rat Cytokine IL-1a Set, Rat Cytokine IL-4 Set, Rat Cytokine IL-6 Set, Rat Cytokine IL-10 Set, Rat Cytokine IL-17A Set, Rat Cytokine IFN-γ Set, Rat Cytokine TNF-α Set, Rat Cytokine

MCP-1 Set, Rat Cytokine MIP-1a Set, Rat Cytokine RANTES Set) («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США). Измерения проводили на мультиплексном анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

Изучение влияния ФП на аллергическую чувствительность и ответ специфических антител IgG проводили на модели системной анафилаксии. В работе использовали самцов крыс Wistar с исходной массой тела 180 г, которых сенсибилизировали овальбумином (ОВА) куриного яйца (Sigma-Aldrich, Германия). Сенсибилизацию проводили путем внутрибрюшинного введения на 1-е, 3-и и 5-е сутки эксперимента по 100 мкг ОВА, адсорбированного на 10 мг гидроксида алюминия в стерильном апиногенном 0,15 М NaCl. На 21-е сутки крысам вводили дополнительно 10 мкг ОВА в тех же условиях. На протяжении всего периода сенсибилизации в течение 28 сут крысы опытной и контрольной групп получали общевиварный рацион и воду в режиме неограниченного доступа. ФП вводили крысам опытной группы ежедневно внутривентрально в дозе 100 мг на 1 кг массы тела (по белку). Крысам контрольной группы вводили 0,15 М раствор NaCl. Реакцию анафилаксии воспроизводили на 29-е сутки путем внутривенного введения ОВА в дозе 6 мг на 1 кг массы тела (по белку) в 0,15 М растворе NaCl. Раствор антигена для внутривенного введения стерилизовали пропусканием через фильтр «Millipore» с диаметром пор 0,22 мкм. Непосредственно перед введением разрешающей дозы отбирали кровь из вены для определения антител IgG. Тяжесть реакции системной анафилаксии в течение 24 ч после введения разрешающей дозы антигена оценивали в баллах согласно МУ 2.3.2.2306-07 «Медико-биологическая оценка безопасности генно-инженерно-модифицированных организмов растительного происхождения». Концентрацию IgG антител в сыворотке крови сенсибилизированных ОВА крыс определяли методом непрямого твер-

дофазного иммуноферментного анализа на полистироле с использованием в качестве вторичных антител меченных пероксидазой кроличьих антител против IgG (1+4) крысы (Sigma-Aldrich, Израиль) в соответствии с МУ 2.3.2.2306-07.

Статистическую обработку проводили с помощью пакета SPSS 20.0 (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  $\chi^2$  Пирсона. Различия признавали значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

### Влияние ферментного препарата на кишечный микробиом

Как показали результаты исследований, в содержимом слепой кишки (табл. 2) при внутривентральном введении крысам ФП в дозе 10 мг на 1 кг массы тела наблюдалась тенденция к росту содержания бактериоидов, а в дозе 100 мг/кг – статистически значимый рост содержания бактериоидов с 3,5 КОЕ/г (контрольная группа) до 6,7 КОЕ/г по нижней границе интервала измерений. По верхней границе интервала полученных значений никаких изменений в анализируемом количестве бактериоидов во всех опытных группах отмечено не было. Отмечена тенденция к увеличению содержания энтерококков в содержимом слепой кишки по нижней границе интервала измерений с 2,3 до 5,3 КОЕ/г. При дозе 1000 мг/кг отмечался статистически значимый рост содержания плесневых грибов (рис. 1) и тенденция снижения количества бактерий семейства *Enterobacteriaceae*.

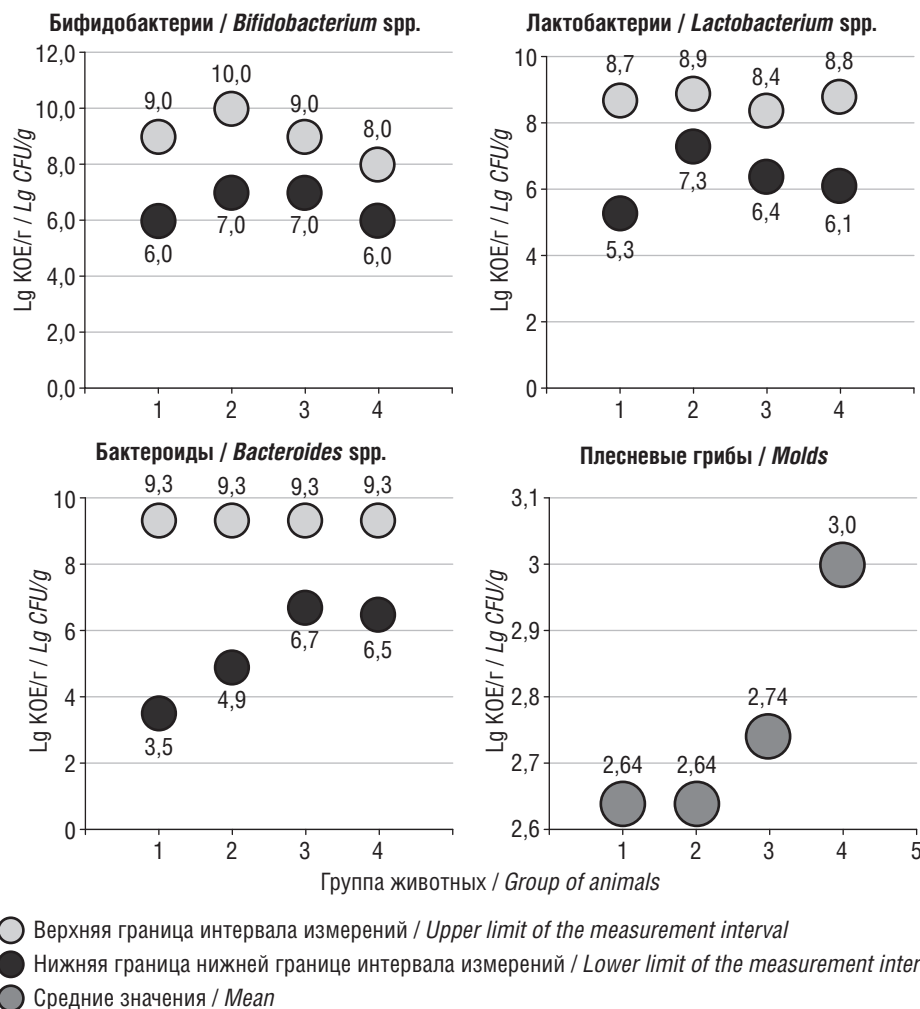
**Таблица 2.** Содержание представителей микробиоты в слепой кишке крыс 1–4-й групп на 92-е сутки эксперимента (Me, Ig КОЕ/г содержимого, n=9)

**Table 2.** Levels of microbiota representatives in the cecum of rats of groups 1–4 on day 92 of the experiment (Me, Ig CFU/g of content, n=9)

Показатель Indicator	Группа/ Group				p*
	1-я (контроль) (control)	2-я	3-я	4-я	
Бифидобактерии / <i>Bifidobacterium</i> spp.	7,0	8,0	8,0	8,0	>0,1
Лактобациллы / <i>Lactobacillus</i> spp.	7,6	7,8	7,6	7,6	>0,1
Бактероиды / <i>Bacteroides</i> spp.	7,4 <sup>3</sup>	7,5	>9,3 <sup>1</sup>	>9,3	0,087
Энтеробактерии / <i>Enterobacteriaceae</i> spp.	7,4	8,3	5,2	7,3	>0,1
Энтерококки / <i>Enterococcus</i> spp.	6,5	6,6	6,6	5,8	>0,1
Сульфит-редуцирующие клостридии <i>Clostridium</i> spp. (sulphite-reducing)	5,4	3,0	5,0	4,0	>0,1
Дрожжи / Yeast	<2,0 в пределах чувствительности анализа во всех группах				
Плесени / Molds	2,6	2,6	2,7	3,0	0,003

Примечание. Надстрочные индексы – номера групп, различие с которыми статистически значимо ( $p < 0,05$ ) согласно U-критерию Манна–Уитни; \* – статистическая значимость различий для групп 1–4 согласно критерию Краскела–Уоллиса.

Note. The superscripts – nos of groups differing significantly, Mann–Whitney U-test  $p < 0.05$ ; \* – Kruskal–Wallace criterium for groups 1–4.



**Рис. 1.** Влияние различных доз ферментного препарата на содержание отдельных групп микроорганизмов в содержимом слепой кишки крыс на 80-е сутки эксперимента

**Fig. 1.** The effect of different doses of the enzyme preparation the levels of certain groups of microorganisms in the contents of the cecum of rats on the 80<sup>th</sup> day of the experiment

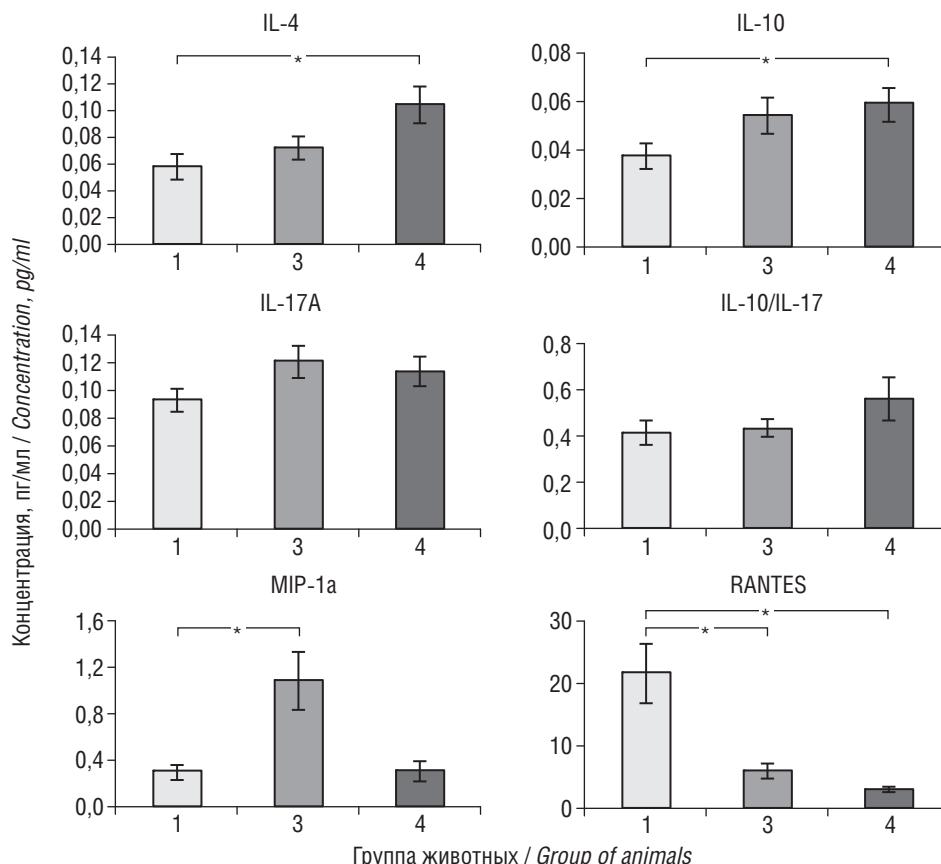
Ферментный препарат при введении в дозе 10 мг/кг вызывал увеличение количества бифидобактерий и лактобактерий в содержимом слепой кишки. Вместе с тем по мере дальнейшего увеличения дозы ФП наблюдалась тенденция снижения количества этих микроорганизмов (см. рис. 1). Следует отметить, что, поскольку состав микробиома зависит от множества факторов и, как правило, характеризуется высокой вариабельностью у различных особей, отмеченные тенденции в изменении количества микроорганизмов являются значимыми для организма и свидетельствуют о невыраженном, но негативном воздействии ФП в указанных дозировках на организм подопытных животных.

#### Влияние ферментного препарата на уровень и продукцию цитокинов и хемокинов

В сыворотке крови крыс (рис. 2) под воздействием средней дозы ФП (100 мг/кг) произошло статистически значимое увеличение уровня MIP-1a и снижение RANTES, а при наибольшей дозе (1000 мг/кг) возросли

уровни ИЛ-4 и ИЛ-10 и многократно снизился уровень RANTES. Отношение ИЛ-10/ИЛ-17A, характеризующее сравнительную активность субпопуляций Treg- и Th17-лимфоцитов [19, 20], демонстрирует тенденцию к росту в зависимости от дозы ФП ( $p < 0,05$ , критерий Краскела–Уоллиса для 1, 3, 4-й групп), хотя и не различается достоверно при попарном сравнении групп. При этом сам уровень ИЛ-17A остается без видимых изменений.

В селезенке (рис. 3) крыс внутрижелудочное введение ФП привело к статистически значимому возрастанию содержания ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-10 при дозе 1000 мг/кг, а ИЛ-17A – уже при дозе 100 мг/кг. При этом соотношение ИЛ-10/ИЛ-17 статистически значимо снизилось при наибольшей из доз ФП. В противоположность сыворотке крови наименьший уровень MIP-1a в селезенке отмечался при дозе ФП 100 мг/кг ( $p < 0,01$  по сравнению с контролем). Полученные данные о составе цитокинов и хемокинов в крови и селезенке подопытных животных свидетельствуют об усилении аллергического ответа и воспалительных процессов при введении ФП в дозах 100 мг/кг и выше.



**Рис. 2.** Уровни цитокинов и хемокинов в плазме крови крыс 1, 3 и 4-й групп ( $M \pm m$ ,  $n=9$  в каждой группе)

\* – статистически значимое различие ( $p < 0,05$ ) для сравниваемых групп согласно U-критерию Манна–Уитни. Данные для 2-й группы не были получены. Здесь и на рис. 3, 4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

**Fig. 2.** Plasma levels of cytokines and chemokines in rats of groups 1, 3 and 4 ( $M \pm m$ ,  $n=9$  in each group)

\* –  $p < 0,05$  for compared groups, Mann–Whitney U-test. Data for group 2 were not available. Here and in fig. 3, 4: abbreviations are given in the text.

### Исследование иммуномодулирующего и аллергенного действия ферментного препарата

При изучении аллергенного и иммуномодулирующего действия ФП на модели системной анафилаксии на протяжении всего периода сенсибилизации крысы опытной и контрольной групп практически с равной скоростью прибавляли в массу тела ( $p > 0,1$ , ANOVA).

После введения разрешающей дозы на 29-е сутки в опытной и контрольной группах крыс наблюдали развитие реакции анафилаксии. Как следует из представленных данных (рис. 4), внутривенное введение крысам ФП в дозе 100 мг на 1 кг массы тела не изменяло их чувствительность к развитию реакции системной анафилаксии (уровень значимости различия распределений  $p > 0,05$  согласно многомерному критерию  $\chi^2$ ). В табл. 3

**Таблица 3.** Уровень специфических антител IgG к овальбумину у сенсибилизированных крыс контрольной и опытной групп ( $M \pm m$ )

**Table 3.** The level of specific IgG antibodies to ovalbumin in sensitized rats of the control and experimental groups ( $M \pm m$ )

Группа / Group	n	Показатель / Indicator		
		D <sub>492</sub> *	IgG, мг/мл / IgG, mg/ml	Ig (IgG), мг/мл / Ig (IgG), mg/ml
Контрольная группа (введение раствора NaCl) Control group (administration of NaCl solution)	26	0,840±0,047	0,78±0,10	-0,203±0,063
Опытная группа (введение ФП) Experimental group (EP introduction)	25	0,830±0,019	0,63±0,03	-0,215±0,023
Однородность распределения, p, ANOVA Distribution uniformity, p, ANOVA		>0,05	>0,05	>0,05
Достоверность различия, p, непараметрический тест Манна–Уитни Significance of difference, p, nonparametric Mann–Whitney test		>0,05		

\* – оптическая плотность при  $\lambda=492$  нм.

\* – optical density at  $\lambda=492$  nm.

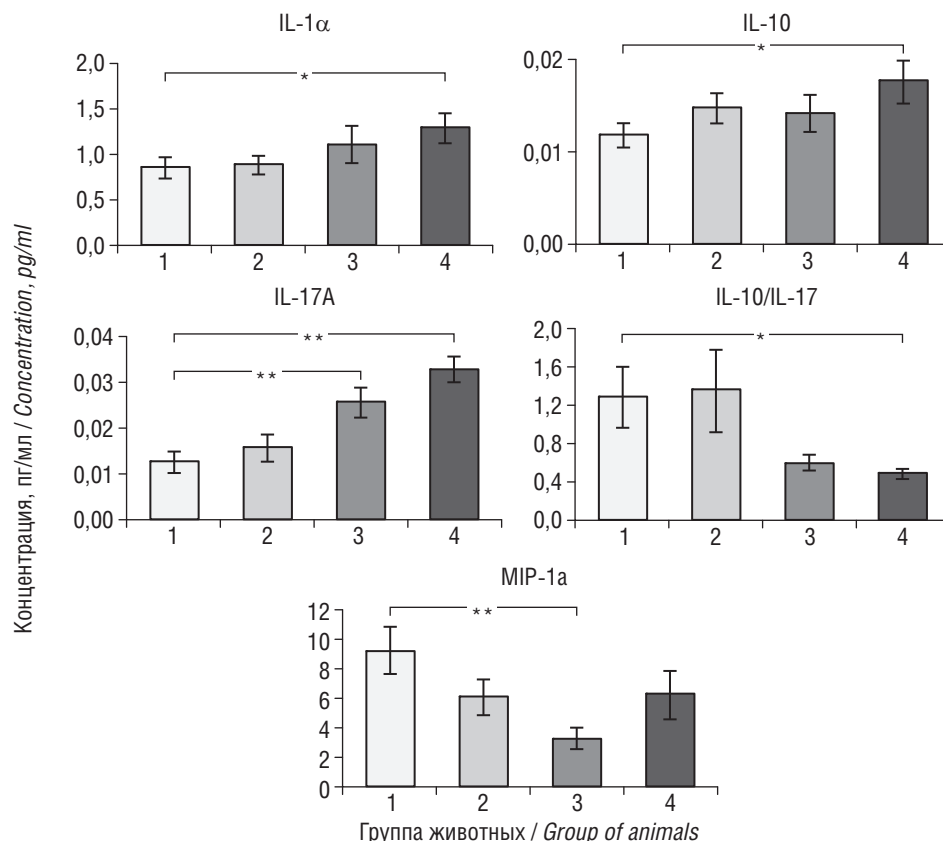


Рис. 3. Уровни цитокинов и хемокинов в лизатах селезенки крыс 1–4-й групп ( $M \pm m$ ,  $n=9$  в каждой группе)

Статистически значимое различие для сравниваемых групп, согласно U-критерию Манна–Уитни: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ .

Fig. 3. Levels of cytokines and chemokines in spleen lysates of rats from groups 1–4 ( $M \pm m$ ,  $n=9$  in each group).

\* –  $p < 0.05$ ; \*\* –  $p < 0.01$  for compared groups, Mann–Whitney U-test.

приведены результаты определения уровня специфических антител IgG (1+4) к ОВА у сенсibilизированных крыс контрольной и опытной групп. Данные определения показывают, что достоверное влияние внутрижелудочно вводимого ФП на ответ антител к ОВА отсутствует. В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что ФП в дозе 100 мг на 1 кг массы тела не изменяет гуморальный иммунный ответ и не увеличивает тяжесть реакции крыс на введение разрешающей дозы антигена на модели системной анафилактики.

## Обсуждение

Предыдущими исследованиями показано, что ФП – комплекс глюкоамилазы и ксиланазы из *A. awamori* Xyl T-15 – в используемых в эксперименте дозах не обладал острой токсичностью, не оказывал неблагоприятного влияния на когнитивную функцию, состояние слизистого барьера тонкой кишки и стандартные биохимические показатели. Однако в дозе свыше 100 мг на 1 кг массы тела и более отмечалось воздействие ФП на гематологические показатели животных и усиление процессов апоптоза клеток печени. Недействующая доза (NOEL)

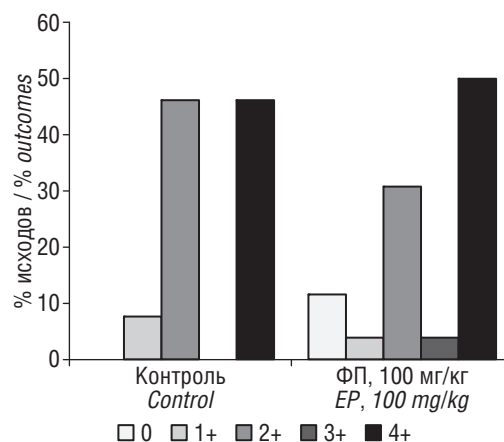


Рис. 4. Распределение крыс по тяжести реакции анафилактики, выраженной в баллах

0 – нет реакции; 1–4 – тяжесть реакции в баллах.

Fig. 4. Distribution of rats by the severity of anaphylaxis reaction, expressed in points

0 – no reaction; 1–4 – the severity of the reaction in points.

ФП составила 100 мг на 1 кг массы тела. Микотоксины в составе ФП не выявлены [21]. В настоящем исследовании нами выявлены изменения микробиома слепой кишки крыс, выражающиеся в увеличении количества плесеней и тенденции к росту содержания условно-патогенных микроорганизмов (*Bacteroides* spp., *Enterobacteriaceae* spp., *Enterococcus* spp.), способных вызвать воспалительный процесс и снижение количества симбионтной микрофлоры (лакто- и бифидобактерий). Это, в свою очередь, может свидетельствовать о снижении колонизационной резистентности кишечника при введении ФП в аграментированных дозах.

Результаты нашего исследования, показали, что ФП в дозе 100 мг на 1 кг массы тела и выше воздействует на цитокиновый профиль животных и содержание хемокинов. В сыворотке крови характерным было возрастание уровня ИЛ-4, связанного с развитием иммунного ответа по Th2-хелперному пути [5–7]. Одновременно отмечалось возрастание уровня MIP-1a, выступающего в роли основного хемоаттрактанта для моноцитов/макрофагов и дендритных клеток. Выраженное дозозависимое снижение RANTES, отвечающего за рекрутирование Т-лимфоцитов и NK-клеток, стоит расценивать как результат влияния ФП на микробиом кишечника и иммунный статус организма.

Наблюдавшееся в лизатах клеток селезенки при увеличении вводимой концентрации ФП снижение отношения ИЛ-10/ИЛ-17A свидетельствует о преобладании активности Th17-лимфоцитов над Treg-популяциями, что в совокупности с увеличением продукции ИЛ-1a свидетельствует о стимуляции воспалительных процессов при введении ФП в дозах 100 мг/кг и выше. Данные процессы обусловлены, по-видимому, изменением качественного и количественного состава микробиома слепой кишки в результате действия ФП на пищевые субстраты.

Рассмотренные неблагоприятные эффекты ФП наблюдаются при его внутрижелудочном введении в дозе 100 мг/кг, которая может рассматриваться как минимальная доза, оказывающая неблагоприятное действие (LOAEL) по этим показателям в условиях

3-месячного поступления ФП в организм животных. С использованием этой дозы в отдельном эксперименте была проведена оценка влияния ФП на аллергическую чувствительность крыс на модели системной анафилаксии. Проведенные тесты показали, что усиления сенсibilизации модельным пищевым антигеном и тяжести вызываемой введением его разрешающей дозы реакции системной анафилаксии не происходит, т.е. ФП не может рассматриваться как фактор, повышающий аллергическую чувствительность.

В соответствии с требованиями Технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012) активность ФП не должна проявляться в готовой для применения пищевой продукции. При условии соблюдения этого требования его количество, поступающее в организм, не может превысить установленный уровень LOAEL. Следовательно, ФП – комплекс глюкоамилазы и ксиланазы – может быть использован в пищевой промышленности при условии установления регламента «для технологических целей» в отношении штамма *A. awamori* Xyl T-15 и отсутствии активности этого ФП в готовой пищевой продукции.

## Заключение

Полученные результаты показали, что ФП – комплекс глюкоамилазы и ксиланазы из *A. awamori* Xyl T-15 в дозах свыше 100 мг на 1 кг массы тела вызывает нарушение микробиома кишечника, оказывает иммуномодулирующее и иммунотоксическое действие на организм подопытных животных. Полученные данные указывают на необходимость включения изучения взаимосвязи иммунологических показателей и состава микробиоценоза кишечника в протокол испытаний безопасности пищевой продукции, получаемой с использованием 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» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

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

*Шевелева Светлана Анатольевна (Svetlana A. Sheveleva)* – доктор медицинских наук, заведующая 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>

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

E-mail: n\_rieger@icloud.com

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

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

E-mail: antonina\_sh@list.ru

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

*Ефимочкина Наталья Рамазановна (Natalia R. Efimochkina)* – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: karlikanova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9071-0326>

*Маркова Юлия Михайловна (Yuliya M. Markova)* – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

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

<https://orcid.org/0000-0002-2631-6412>

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

E-mail: nina.tsurikova@gmail.ru

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

*Смотрина Юлия Владимировна (Yuliya V. Smotrina)* – младший научный сотрудник ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: smotrina@ion.ru

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

*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 (Alexey 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, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий, первый заместитель директора 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

1. Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка пищевой продукции, полученной с использованием генетически модифицированных микроорганизмов. Методические указания МУ 2.3.2.1830-04. Москва, 2004. 56 с.
2. 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. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5294>
3. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Koutsoumanis K., Allende A., Alvarez-Ordóñez A., Bolton D., Bover-Cid S., Chemaly M. et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017–2019) // EFSA J. 2020. Vol. 18, N 2. Article ID e05966. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5966>
4. Analysis of JECFA's draft guideline on «Evaluation of enzyme preparations used in the manufacture of foods». EFSA Supporting Publication, 2020. 8 p. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1795>
5. García-Montero C., Fraile-Martínez O., Gomez-Lahoz A.M., Pekarek L., Castellanos A.J., Nogueras-Fraguas F. et al. Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. implications for health and disease // Nutrients. 2021. Vol. 13, N 2. P. 699. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020699>
6. Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G., Gheorghe I., Curutiu C. et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer // Front. Immunol. 2018. Vol. 9. P. 1830. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830>
7. Chen L.L., Abbaspour A., Mkoma G.F., Bulik C.M., Rück C., Djurfeldt D. Gut microbiota in psychiatric disorders: a systematic review // Psychosom. Med. 2021. Vol. 83. P. 679–692. DOI: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000959>
8. Di Guglielmo M.D., Franke K.R., Robbins A., Crowgey E.L. Impact of early feeding: metagenomics analysis of the infant gut microbiome //

- Front. Cell. Infect. Microbiol. 2022. Vol. 12. Article ID 816601. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.816601>
9. Chandra P., Enespa, Singh R., Arora P.K. Microbial lipases and their industrial applications: a comprehensive review // *Microb. Cell Fact.* 2020. Vol. 19. P. 169. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01428-8>
10. Tavares N.K., Zayas C.L., Escalante-Semerena J.-C. The Methanoscarcina mazei MM2060 gene encodes a bifunctional kinase/decarboxylase enzyme involved in cobamide biosynthesis // *Biochemistry.* 2018. Vol. 57, N 30. P. 4478–4495. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00546>
11. Textbook of biochemistry with clinical correlations / ed. Devlin T.M. 5th ed. New York : John Wiley & Sons, 2001. 1216 p. ISBN 0-471-41136-1.
12. Багрянцева О.В., Хотимченко С.А., Шевелева С.А., Минаева Л.П., Семенова П.А. Об использовании фермента транскляминазы в пищевой промышленности // *Пищевая промышленность.* 2021. № 10. С. 78–81. DOI: <https://doi.org/10.52653/PPI.2021.10.10.016>
13. Римарева Л.В., Цурикова Н.В., Костылева Е.В., Середина А.С. Рекомбинантный штамм мицелиального гриба *Aspergillus awamori* – продуцент комплекса ферментов глюкоамилазы и ксиланазы. Патент РФ № 2457246, приоритет от 21.03.2011.
14. Рожкова А.М., Середина А.С., Цурикова Н.В., Нуртаева А.К., Семёнова 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.
15. 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 : The National Academies Press, 2011.
16. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования / под ред. М.О. Биргера. Москва : Медицина, 1982. 464 с.
17. Гаузе Г.Ф. Определитель актиномицетов. Роды *Streptomyces*, *Streptovorticillium*, *Chainia*. Москва : Книга по Требованию, 2021. 248 с. ISBN 978-5-458-47107-7.
18. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 9th ed. / eds J.G. Holt, H.R. Krieg. Baltimore, London : Williams and Wilkins, 1994. 787 p. ISBN 978-0683006032.
19. Stemke D.J. Genetically modified microorganisms. biosafety and ethical issues // *The GMO Handbook: Genetically Modified Animals, Microbes, and Plants in Biotechnology* / ed. S.R. Parekh. Totowa, NJ : Humana Press, 2004. P. 85–130.
20. Lee G.R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 3. P. E730. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030730>
21. Багрянцева О.В., Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Цурикова Н.В., Шевелева С.А. и др. 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>

## References

1. Microbiological and molecular genetic evaluation of food obtained using genetically modified microorganisms: Guidelines MU 2.3.2.1830-04. Moscow, 2004: 56 p. (in Russian)
2. 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>
3. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ); Koutsoumanis K., Allende A., Alvarez-Ordóñez A., Bolton D., Bover-Cid S., Chemaly M., et al. Scientific Opinion on the update of the list of QPS recommended biological agents intentionally added to food or feed as notified to EFSA (2017–2019). EFSA J. 2020; 18 (2): e05966. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.5966>
4. Analysis of JECFA's draft guideline on «Evaluation of enzyme preparations used in the manufacture of foods». EFSA Supporting Publication, 2020: 8 p. DOI: <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2020.EN-1795>
5. García-Montero C., Fraile-Martínez O., Gomez-Lahoz A.M., Pekarek L., Castellanos A.J., Nogueras-Fraguas F., et al. Nutritional components in Western diet versus Mediterranean diet at the gut microbiota-immune system interplay. implications for health and disease. *Nutrients.* 2021; 13 (2): 699. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13020699>
6. Lazar V., Ditu L.-M., Pircalabioru G.G., Gheorghe I., Curutiu C., et al. Aspects of gut microbiota and immune system interactions in infectious diseases, immunopathology, and cancer. *Front Immunol.* 2018; 9: 1830. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01830>
7. Chen L.L., Abbaspour A., Mkombe G.F., Bulik C.M., Rück C., Djurfeldt D. Gut microbiota in psychiatric disorders: a systematic review. *Psychosom Med.* 2021; 83: 679–92. DOI: <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000959>
8. Di Guglielmo M.D., Franke K.R., Robbins A., Crowgey E.L. Impact of early feeding: metagenomics analysis of the infant gut microbiome. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022; 12: 816601. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.816601>
9. Chandra P., Enespa, Singh R., Arora P.K. Microbial lipases and their industrial applications: a comprehensive review. *Microb Cell Fact.* 2020; 19: 169. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12934-020-01428-8>
10. Tavares N.K., Zayas C.L., Escalante-Semerena J.-C. The Methanoscarcina mazei MM2060 gene encodes a bifunctional kinase/decarboxylase enzyme involved in cobamide biosynthesis. *Biochemistry.* 2018; 57 (30): 4478–95. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.8b00546>
11. Textbook of biochemistry with clinical correlations. Edited by Devlin T.M. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, 2001: 1216 p. ISBN 0-471-41136-1.
12. Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A., Sheveleva S.A., Minaeva L.P., Semenova P.A. On the use of the enzyme transglutaminase in the food industry. *Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry].* 2021; (10): 78–81. DOI: <https://doi.org/10.52653/PPI.2021.10.10.016> (in Russian)
13. 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)
14. Rozhkova A.M., Sereda A.S., Tsurikova N.V., Nurtaeva A.K., Semenova P.A., Rimareva L.V., et al. Creation of a system for the expression of heterologous genes based on a recombinant strain of the fungus *Aspergillus awamori*. *Prikladnaya biokhimiya i mikrobiologiya [Applied Biochemistry and Microbiology].* 2011; 47 (3): 308–17. (in Russian)
15. Guide for the care and use of laboratory animals. 8th ed. In: 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: The National Academies Press, 2011.
16. Handbook of microbiological and virological research methods. Edited by M.O. Birger. Moscow: Meditsina, 1982: 464 p. (in Russian)
17. Gause G.F. Key to actinomycetes: Genera *Streptomyces*, *Streptovorticillium*, *Chainia*. Moscow, 2021: 248 p. ISBN 978-5-458-47107-7 (in Russian)
18. Bergey's Manual of Systematic Bacteriology. 9th ed. Edited by J.G. Holt, H.R. Krieg. Baltimore, London: Williams and Wilkins, 1994: 787 p. ISBN 978-0683006032.
19. Stemke D.J. Genetically modified microorganisms. biosafety and ethical issues. Edited by S.R. Parekh. *The GMO Handbook: Genetically Modified Animals, Microbes, and Plants in Biotechnology.* Totowa, NJ: Humana Press, 2004: 85–130.
20. Lee G.R. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (3): E730. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030730>
21. Bagryantseva O.V., Gmozhinskiy I.V., Shipelin V.A., Tsurikova N.V., Sheveleva S.A., et al. Assessment of health risks of an enzyme preparation – a complex of glucoamylase and xylanase 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)



**Для корреспонденции**

Федоренко Екатерина Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по сопровождению практического санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК Государственного предприятия «НПЦГ»  
 Адрес: 220012, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 8  
 Телефон: (375-17) 318-53-65, (375-25) 997-99-12  
 E-mail: afedorenko71@mail.ru  
<http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>

Федоренко Е.В.<sup>1</sup>, Коломиец Н.Д.<sup>2</sup>, Мохорт Т.В.<sup>3</sup>, Сычик С.И.<sup>1</sup>, Бельшева Л.Л.<sup>1</sup>,  
 Мохорт Е.Г.<sup>3</sup>, Петренко С.В.<sup>4</sup>

## К вопросу интеграции программ ликвидации йоддефицита и снижения потребления соли

On integration of the iodine deficiency elimination and salt reduction programs

Fedorenko E.V.<sup>1</sup>, Kolomiets N.D.<sup>2</sup>,  
 Mokhort T.V.<sup>3</sup>, Sychik S.I.<sup>1</sup>,  
 Belysheva L.L.<sup>1</sup>, Mokhort E.G.<sup>3</sup>,  
 Petrenko S.V.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», 220012, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>2</sup> Государственное учреждение образования «Белорусская медицинская академия последипломного образования», 220013, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>3</sup> Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», 220116, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>4</sup> Учреждение образования «Международный государственный экологический институт имени А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета», 220070, г. Минск, Республика Беларусь

<sup>1</sup> Scientific Practical Centre of Hygiene, 220012, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup> Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, 220013, Minsk, Republic of Belarus

<sup>3</sup> Belarusian State Medical University, 220116, Minsk, Republic of Belarus

<sup>4</sup> International Sakharov Environmental Institute of the Belarusian State University, 220070, Minsk, Republic of Belarus

*Избыточное потребление соли является фактором риска развития неинфекционных заболеваний, однако ее йодирование – наиболее эффективный метод популяционной профилактики йодного дефицита (ЙД). В связи с этим необходима оценка алиментарного поступления йода при использовании йодированной соли в пищевой промышленности и потенциального снижения уровня ее потребления. Цель исследования – оценить возможность интеграции программ профилактики ЙД и снижения потребления соли среди взрослого населения в Республике Беларусь.*

**Финансирование.** В работе использованы результаты, полученные в рамках задания 03.01 «Разработать и внедрить методические подходы и критерии оценки алиментарной нагрузки загрязнителями, пищевыми добавками и обогащающими биологически активными веществами» (№ ГР 20100927, 2010-2012) отраслевой научно-технической программы «Здоровье и окружающая среда».

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

**Для цитирования:** Федоренко Е.В., Коломиец Н.Д., Мохорт Т.В., Сычик С.И., Бельшева Л.Л., Мохорт Е.Г., Петренко С.В. К вопросу интеграции программ ликвидации йоддефицита и снижения потребления соли // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 53–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-53-63>

**Статья поступила в редакцию** 03.02.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

**Funding.** The research used the results obtained within the framework of task 03.01 "To develop and implement methodological approaches and criteria for assessing the alimentary load of contaminants, food additives and enriching biologically active substances" (No. GR 20100927, 2010–2012) of the branch scientific and technical program "Health and Environment".

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

**For citation:** Fedorenko E.V., Kolomiets N.D., Mokhort T.V., Sychik S.I., Belysheva L.L., Mokhort E.G., Petrenko S.V. On integration of the iodine deficiency elimination and salt reduction programs. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 53–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-53-63> (in Russian)

**Received** 03.02.2022. **Accepted** 04.05.2022.

**Материал и методы.** С использованием роданидно-нитритного метода проведено определение йода в отдельных видах пищевой продукции. С учетом фактического питания, оцененного с использованием частотного метода среди 583 респондентов старше 18 лет, проживающих в Минске, из различных социально-экономических групп, проведена оценка алиментарного поступления йода при различных уровнях использования соли в домохозяйствах. Уровень йодной обеспеченности дополнительно оценен на основании данных йодурии, полученных церий-арсенитным спектрофотометрическим методом, у 100 взрослых здоровых лиц в возрасте старше 18 лет, проживающих в Минске (65 женщин и 35 мужчин).

**Результаты.** В рамках законодательного закрепления использования йодированной соли в пищевом производстве наблюдается устойчивое увеличение уровня йода в целевой продукции (хлебобулочных и мясных изделиях до 42,0 и 133,3 мкг/100 г соответственно). Содержание обсуждаемого микроэлемента в рационе взрослого населения в последние десятилетия увеличилось как минимум в 1,9 раза – до 237,3 мкг/сут в наиболее реалистичной модели потребления. Основным источником йода являются продукты промышленного производства, которые формируют 30–58% алиментарной экспозиции обсуждаемым микронутриентом. Потребление соли в Республике Беларусь составляет в среднем 10,6 г/сут, что формирует риски развития неинфекционных заболеваний и обуславливает необходимость реализации программ по снижению ее уровня в рационе. Моделирование сценариев со снижением уровня использования соли в домашних хозяйствах в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) свидетельствует о том, что основной вклад в алиментарную экспозицию йодом будут вносить хлебобулочные изделия (38%), около 1/3 будет формироваться за счет столовой соли, возрастет значение нецелевой обогащенной продукции (молочные продукты и яйца – до 21%). Вклад столовой йодированной соли в алиментарную экспозицию йодом достигает 43% при фактических уровнях ее потребления и снизится до 18% при снижении такового до рекомендуемых ВОЗ значений. Медиана йодурии среди обследованных лиц составляет 136,8 мкг/л, что свидетельствует об адекватной йодной обеспеченности.

**Заключение.** При совместной реализации программ по профилактике йоддефицитных и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с избыточным поступлением соли, необходимо учитывать национальные условия – обязательность использования йодированной соли в пищевой промышленности, уровень ее обогащения, содержание указанного микронутриента в пищевых продуктах и структуру их потребления среди отдельных групп населения.

**Ключевые слова:** йоддефицитные заболевания; йодированная соль; интеграция профилактических программ; снижение потребления соли

*Excessive salt intake is a risk factor for noncommunicable diseases, but salt iodization is the most effective method of population-based prevention of iodine deficiency. Therefore, an assessment of dietary iodine intake from the use of iodized salt in the food industry and potential reductions in salt intake is needed.*

**Objective.** To assess the feasibility of integrating iodine deficiency prevention and salt reduction programmes among the adult population in the Republic of Belarus.

**Material and methods.** Using the thiocyanate-nitrite method, the determination of iodine in various types of foods was carried out. Taking into account the actual dietary intake, estimated using the frequency method among 583 respondents over 18 years old, living in Minsk, from various socioeconomic groups, alimentary iodine intake was assessed at different levels of salt use in households. The level of iodine sufficiency was additionally estimated on the base of urinary excretion data obtained by the cerium-arsenite spectrophotometric method in 100 healthy adults over the age of 18 living in Minsk (65 women and 35 men).

**Results.** As part of the legal framework for the use of iodized salt in food production, there has been a steady increase in iodine levels in the target products (bakery and meat products to 42.0 and 133.3 µg/100 g respectively). The content of the discussed micronutrient in the diet of the adult population has raised at least 1.9-fold in recent decades, to 237.3 µg/day in the most realistic consumption model. The main source of iodine among this subpopulation is commercially produced foods with iodized salt, which forms 30–58% of the alimentary iodine exposure. Consumption of salt in Belarus averages 10.6 g per day, which poses a risk of developing noncommunicable diseases and necessitates programmes to reduce the level of salt in the diet. Modeling of scenarios with reduction of salt use in households in accordance with the recommendations of the World Health Organization (WHO) shows that the main contribution to dietary iodine exposure will be made by bread products (38%), about 1/3 will be formed by table salt, the value of non-target fortified products (milk and eggs) will increase (up to 21%). The contribution of table iodized salt to the dietary iodine exposure reaches 43% at actual consumption levels and will decrease to 18% if it is reduced to the WHO recommended values. The median of ioduria among those surveyed is 136.8 µg/l, indicating adequate iodine supply.

**Conclusion.** In implementing joint programs on prevention of iodine deficiency and cardiovascular diseases associated with excessive salt intake, it is necessary to consider national conditions – mandatory use of iodized salt in food industry, its level of fortification, content of this micronutrient in foodstuffs and structure of their consumption among certain population groups.

**Keywords:** iodine deficiency diseases; iodized salt; integration of prevention programs; salt intake reduction

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признает йодирование соли наиболее простым и доступным методом популяционной профилактики йодного дефицита (ЙД) [1]. Оценка эффективности такого подхода показала, что в глобальном масштабе 88% населения использует йодированную соль (ЙС) [2], а распространенность клинических проявлений йоддефицитных заболеваний (ЙДЗ) снизилась с 13,1 до 3,2%. Благодаря

йодированию соли было предотвращено 720 млн случаев заболеваний, ассоциированных с недостаточным поступлением йода с рационом. В 2019 г. на основании медианы йодурии (ЙУ) только в 19 странах мира наблюдался ЙД [3].

В Республике Беларусь с 1997 г. реализуется стратегия ликвидации ЙД, включающая наряду с гигиеническим и медицинским мониторингом требования

к содержанию йода в ЙС, ее обязательное использование при производстве пищевой продукции и в питании организованных коллективов, а также популяризацию ее использования для профилактики ЙДЗ [4, 5].

Объективным эпидемиологическим критерием достижения адекватной йодной обеспеченности является уровень первичной заболеваемости врожденным гипотиреозом. В Беларуси в последние десятилетия наблюдается стабильно низкий уровень указанной патологии, ассоциированной с наследственными формами заболевания, сопоставимый с таковым для населения европейского региона с достаточным поступлением йода с рационом. Первичная заболеваемость врожденным гипотиреозом, основанная на подтверждении диагноза на втором этапе скрининга, свидетельствует о стабильном снижении – указанный показатель (на 100 тыс. населения) составил в 2006 г. 1,96, в 2016 г. – 1,27, а в 2020 г. достиг 1,14. В рамках национального исследования в 2017–2018 гг. была проведена оценка размеров щитовидной железы у детей школьного возраста. Ее объем среди обследованных в возрастной группе 9–11 лет варьировал в пределах 4,3–6,5 см<sup>3</sup>, что соответствует нормальным возрастным референсным показателям. Также, по данным статистической отчетности эндокринологической службы, отмечается снижение первичной заболеваемости тиреотоксикозом, диффузным зобом [6]. У детского населения в 2018 г. наблюдалось адекватное обеспечение йодом – медиана ЙУ в целом по республике у детей 9–12 лет составила 191,3 мкг/л [7]. Несколько иная картина наблюдалась среди беременных – указанный показатель был ниже установленных ВОЗ критериев и составлял в среднем в республике 121,2 мкг/л [6].

В то же время целевой группой, нуждающейся в дополнительном поступлении йода, являются беременные. При адекватной йодной обеспеченности в Республике Беларусь в целом у этой категории населения сохраняется относительно низкая медиана ЙУ – 121,2 мкг/л, что ниже целевого показателя, рекомендованного экспертами (150 мкг/л). Доказано, что дефицит йода может быть триггером гипотироксинемии как в организме беременной, так и у плода, что определяет высокую вероятность нарушения формирования нейронных связей в мозге и оказывает влияние на развитие интеллекта ребенка [8]. Выявленный дефицит йода у беременных обуславливает необходимость принятия дополнительных мер: прием йодида калия в дозе 100–150 мкг/сут на этапе планирования и в период беременности, что полностью соответствует международным и национальным рекомендациям [9, 10].

При этом ВОЗ подчеркивает, что адекватность потребления йода следует оценивать среди различных субпопуляций населения, а не только репрезентативных и чувствительных групп – детей школьного возраста, беременных и кормящих женщин [1].

Законодательное закрепление обязательного использования ЙС в пищевой промышленности и на объектах общественного питания обеспечивает устойчивость

и эффективность национальной стратегии профилактики ЙД. При этом в современных условиях в связи с обогащением иных видов пищевой продукции, обращении БАД к пище, содержащих йод, актуальной является оценка безопасности, ассоциированной с риском избыточного алиментарного поступления йода.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ в рамках профилактики неинфекционных заболеваний в ряде регионов мира реализуются программы, целью которых является снижение потребления населением соли [11]. Указанные меры направлены как на редукцию уровня соли в продукции промышленного производства, так и на поддержку формирования пищевого поведения потребителей, предусматривающего ограничение использования столовой соли для досаливания пищи, отказ или существенное сокращение потребления переработанных продуктов с высоким ее содержанием. Согласно опубликованным данным, на долю продуктов промышленного производства приходится до 77% поступающей с рационом соли [12]. В Беларуси уровень потребления соли взрослыми составляет в среднем 10,6 г/сут, что выше рекомендаций ВОЗ, как и в иных странах европейского региона [13, 14]. Снижение применения обсуждаемого ингредиента требует дополнительных ресурсов изготовителей пищевой продукции массового потребления для разработки новых рецептур, связанных с этим процедур и характеризуется определенной инертностью. Поэтому более эффективным и быстрым может оказаться воздействие на выбор потребителей в пользу рациона с меньшим содержанием соли, в том числе за счет снижения ее использования в домашнем хозяйстве.

Обсуждаемые проблемы, значимые с точки зрения общественного здравоохранения, требуют нахождения баланса между ликвидацией ЙД за счет использования ЙС и снижения уровня ее потребления для профилактики неинфекционных заболеваний.

В связи с этим получение количественных данных, позволяющих оценить устойчивость национальной стратегии ликвидации ЙДЗ, эффективность мер популяционной профилактики и их безопасность с точки зрения возможного избыточного поступления йода с рационом, с учетом уровня информированности и приверженности потребителей использованию ЙС для ликвидации недостаточности обсуждаемого эссенциального микроэлемента в питании при интеграции с программами по снижению потребления указанного вкусового продукта, является актуальным.

**Цель работы** – оценить возможность интеграции программ профилактики ЙД и снижения потребления соли среди взрослого населения в Республике Беларусь.

**Задачи:**

- оценить риск недостаточного или избыточного поступления йода среди взрослых при различных сценариях экспозиции;
- провести моделирование содержания указанного эссенциального микронутриента в рационе при различных уровнях потребления столовой соли;

- дать оценку возможности интеграции программ профилактики ИД и снижения потребления соли среди взрослого населения.

## Материал и методы

Содержание йода в пищевой продукции определяли роданидно-нитритным методом [15]. Оценку структуры потребления пищевых продуктов проводили с использованием частотного метода [16] в 2016–2017 гг. среди 583 респондентов старше 18 лет, проживающих в Минске, из них 283 мужчины и 300 женщин из различных социально-экономических групп. При оценке рациона учитывалось естественное и модифицированное содержание йода в пищевой продукции и вариабельность ее потребления населением.

К **целевым** пищевым продуктам относились хлебобулочные изделия (ХБИ) и мясная продукция (МП), при изготовлении которых в соответствии с законодательством в обязательном порядке используется только ЙС.

**Нецелевые** в отношении обогащения обсуждаемым микроэлементом продукты включали молочные продукты за счет использования йодказеина и яйца, в которых уровень йода увеличен за счет биофортификации. Принимали во внимание биодоступность указанного микроэлемента при алиментарном поступлении на уровне 92% [17].

Были обоснованы модели алиментарной экспозиции, учитывающие наиболее реалистичные (основанные на средних уровнях) и агравированные (учитывающие высокие, на уровне 95-го перцентиля, 95 Р) варианты ее формирования [18]. Оценка, основанная на среднем потреблении, позволяет получать наиболее реалистичные данные, тогда как агравированные сценарии, учитывающие максимальное содержание вещества в продуктах и высокие уровни потребления, маловероятны, но информативны, поскольку не превышение верхнего допустимого уровня йода при таких моделях будет с большой надежностью свидетельствовать об отсутствии недопустимых рисков во всей популяции. Критерием достаточного поступления обсуждаемого эссенциального микроэлемента являлись нормы физиологических потребностей, составляющие для взрослого населения 150 мкг/сут, а потенциальную избыточность указанного вещества оценивали относительно верхнего допустимого уровня в 600 мкг/сут, согласно национальным документам [19].

Алиментарную экспозицию йодом оценивали в соответствии с [18] по следующим моделям:

- 1-я модель – потребление йода только за счет пищевых продуктов с его естественным содержанием;
- 2-я модель – в рационе используются целевые пищевые продукты с модифицированным уровнем йода – ХБИ и МП, при производстве которых в соответствии с законодательством использовалась ЙС, уровень йода в нецелевых продуктах (молочная группа и яйца) соответствует его естественному содержанию;

- 3-я модель – в дополнение к рациону согласно 2-й модели учитывали потребление нецелевой обогащенной пищевой продукции в различных пропорциях и использование столовой ЙС самим потребителем. С учетом того, что указанный пищевой продукт является основным носителем йода, исходя из рекомендованного ВОЗ количества (не более 5 г/сут) [11] и фактического потребления соли взрослыми в Беларуси (10,6 г/сут) [13], вклада обсуждаемого вкусового ингредиента в составе переработанной пищевой продукции в общее поступление с рационом соли (около 80% [12]), уровень дополнительного потребления столовой соли, используемой потребителем в домашнем хозяйстве, принимался нами за 1/5, что составляло 1 и 2 г соответственно, концентрация йода в ней – на уровне среднего нормируемого значения 40 мкг/г (рис. 1). За содержание указанного микроэлемента в продуктах промышленного производства принимали фактически определенные значения за исключением МП, в которой содержание йода рассчитывали исходя из рецептов в зависимости от массовой доли соли.

Экскрецию йода с мочой, являющуюся биоиндикатором йодной обеспеченности, оценивали по медиане ЙУ. Уровень обсуждаемого микроэлемента определяли церий-арсенитным спектрофотометрическим методом с предшествующим озолением образцов хлорноватой кислотой (реакция Санделла–Кольхоффа) в утренней порции мочи [20]. Обследованы 100 взрослых здоровых лиц старше 18 лет, проживающих в Минске (65 женщин и 35 мужчин). Адекватному уровню алиментарного потребления йода соответствует диапазон ЙУ 100–299 мкг/л, индикативный для популяции в целом, за исключением беременных и кормящих женщин. Дополнительным критерием достаточной обеспеченности населения йодом является доля образцов мочи с уровнем этого микроэлемента <50 мкг/л, не превышающая 20% [1].

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 и MS Excel 2019. Распределение полученных данных проверяли на нормальность с использованием критерия согласия Колмогорова–Смирнова. Результаты представлены в виде среднего арифметического (*M*) и его доверительного интервала (*ДИ*) при нормальном распределении или медианы (*Me*) и 95 Р при отклонении от такового.

## Результаты

Законодательное закрепление применения ЙС при производстве пищевой продукции привело к существенному увеличению содержания в ней йода к 2016–2018 гг. Наиболее значимо уровень обсуждаемого микроэлемента вырос в ХБИ: наблюдается увеличение более чем в 7 раз (до  $42,0 \pm 1,5$  мкг/100 г) по сравнению с естественным его содержанием. Количество йода в не-

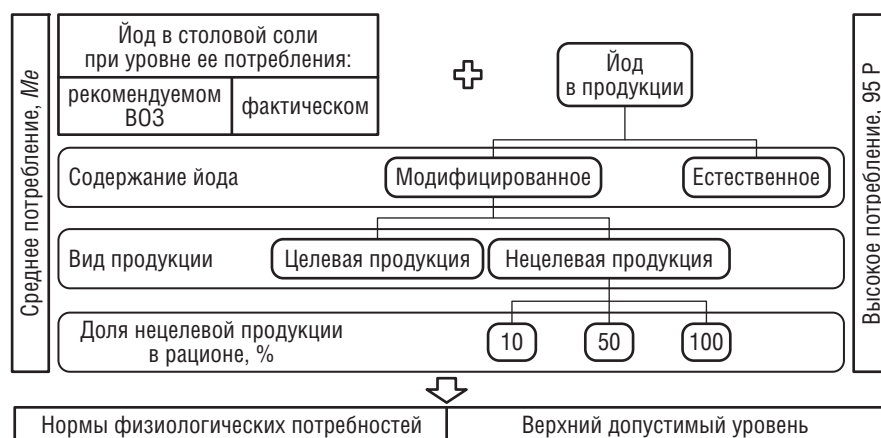


Рис. 1. Гигиеническая оценка алиментарной экспозиции йодом

Fig. 1. Hygienic assessment of iodine alimentary exposure

целевой продукции: молочной продукции и яйцах – при использовании принятых технологий обогащения повысилось соответственно до  $20,7 \pm 0,2$  и  $46,9 \pm 4,1$  мкг/100 г, что в 2,4–2,6 раза выше по сравнению с традиционными продуктами из указанных групп. Расчетное содержание указанного эссенциального микроэлемента в МП за счет обязательного использования при ее производстве ЙС с учетом уровня этого ингредиента в рецептурах составило в среднем 133,3 мкг/100 г.

Медиана потребления целевой пищевой продукции с модифицированным за счет использования ЙС содержанием йода составила для ХБИ 134,4 г/сут и для МП – 52,0 г/сут. Нецелевая группа: молочная продукция и яйца – потреблялись в количестве 273,8 и 52,8 г/сут соответственно. 6% респондентов не потребляли МП. В рационах питания при агрегированной оценке (95 Р) указанные продукты использовались в количествах 285,0, 122,4, 450,0 и 96,4 г/сут соответственно.

Изучение уровня информированности о способах профилактики ЙДЗ, проведенное в 2018 г. в Минске, показало, что только 49% обследованных используют ЙС в домохозяйстве [21].

Результаты оценки уровня йода в рационе в 1-й и 2-й моделях экспозиции приведены в табл. 1.

Указанные данные свидетельствуют, что естественный уровень йода в пищевых продуктах, формирующих среднестатистическую продуктовую корзину (без учета использования ЙС для досаливания пищи), не обеспечивает физиологическую потребность (150 мкг/сут) в указанном микроэлементе для взрослых, его количество в рационе достигает только 35,8% от норм физиологических потребностей. Агрегированные сценарии, учитывающие высокие уровни потребления пищевых продуктов (95 Р) с немодифицированным содержанием йода, характеризуются его алиментарным поступлением до 251,7 мкг/сут, хотя реализация такой модели маловероятна.

Применение ЙС при изготовлении ХБИ и МП (2-я модель) в соответствии с нормативными предписа-

ниями обеспечивало алиментарное поступление йода без учета столовой ЙС, на уровне 160,4 мкг/сут при среднестатистическом рационе и повышалось в 3 раза в агрегированной модели, что позволяет сделать вывод о снижении риска развития ЙД за счет обязательного использования ЙС в пищевой промышленности.

При оценке 3-й, наиболее реалистичной модели, учитывавшей расчетное дополнительное использование столовой соли в домашних хозяйствах на уровне 1 г (в соответствии с рекомендациями ВОЗ) и 2 г (согласно фактическим данным), также принимали во внимание потенциальную долю нецелевой обогащенной йодом продукции (молочные продукты и яйца) в рационе (на уровне 1/10, 1/2 и 100%), что позволило смоделировать различные сценарии поступления йода с рационом. Алиментарная экспозиция обсуждаемым микроэлементом при таких условиях представлена в табл. 2.

Модели алиментарной экспозиции, более полно учитывающие вариабельность потребления обогащенных йодом пищевых продуктов (среднее общее потребление пищевых продуктов и доля нецелевых обогащенных пищевых продуктов на уровне 10, 50 и 100%), в том числе агрегированные (высокое общее потребление пищевых продуктов и доля нецелевых обогащенных пищевых продуктов на уровне 1/10, 1/2 и 100%), свидетельствуют, что алиментарное поступление йода увеличилось в 1,9–11,4 раза по сравнению с рационом, основанном на пищевых продуктах с естественным его содержанием.

Таблица 1. Алиментарное поступление йода у взрослых жителей Минска (в мкг/сут)

Table 1. Alimentary iodine intake in adult residents of Minsk (μg/day)

Модель / Model	Потребление пищевых продуктов на уровне Food consumption at the level	
	Me	95 P
1	53,6	251,7
2	160,4	490,1

Таблица 2. Результаты моделирования алиментарного поступления йода у взрослых жителей Минска (в мкг/сут)

Table 2. Results of modeling the alimentary iodine intake in adult residents of Minsk ( $\mu\text{g/day}$ )

Уровень потребления Intake level	Уровень йода в рационе / Dietary iodine level		
	При доле нецелевой обогащенной йодом пищевой продукции (молочная продукция и яйца) в рационе With the share of non-target iodine-fortified foodstuffs (dairy products and eggs) in the diet		
	10%	50%	100%
	Без учета использования столовой йодированной соли Excluding the use of table iodized salt		
Me	163,7	177,1	193,8
95 P	490,1	576,8	613,0
	С учетом использования столовой йодированной соли в соответствии с рекомендациями ВОЗ Taking into account the use of table iodized salt according to WHO recommendations		
Me	200,5	213,9	230,6
95 P	526,9	613,6	649,8
	С учетом фактического потребления столовой йодированной соли Taking into account the actual consumption of table iodized salt		
Me	237,3	250,7	267,4
95 P	563,7	650,4	686,6

Учет поступления указанного микронутриента за счет использования потребителем столовой соли на уровне фактических значений приводит к увеличению его поступления в наиболее реалистичной модели до уровня 237,3 мкг/сут. При аgravированном сценарии алиментарной нагрузки (95 P потребления и 100% нецелевой обогащенной пищевой продукции) суточное поступление данного микроэлемента будет достигать 686,6 мкг/сут. При этом очевидно, что для потребителей, которые не используют ЙС (а доля таковых может составлять около половины) [21], запас экспозиции будет меньше и риск развития ЙД может увеличиваться.

При использовании столовой ЙС в домашнем хозяйстве для досаливания на уровне рекомендаций ВОЗ в количестве 1 г/сут в оцениваемых моделях уровень йода в рационе будет находиться в диапазоне 200,5–649,8 мкг/сут. Указанные значения при среднем суточ-

ном потреблении пищевых продуктов не превышают верхний допустимый уровень обсуждаемого микронутриента. При аgravированных сценариях (95 P потребления) избыток йода по сравнению с верхним допустимым уровнем незначителен.

Закономерным является разнообразие структуры потребления пищевой продукции: согласно данным изучения фактического питания, 6% обследованных лиц не потребляли МП, что в целом соотносится с современными рекомендациями по здоровому питанию и является скорее положительной тенденцией [22]. Учитывая относительно большую долю, которую обсуждаемая продукция вносит в поступление соли, выступающей, в свою очередь, основным носителем йода, требуется дополнительная оценка формирования риска ЙД у таких потребителей.

Вклад различных групп пищевых продуктов (обогащенных и с его естественным содержанием) в формирование алиментарной экспозиции йодом, в том числе с учетом вариативности рационов, проанализирован на основании наиболее реалистичной модели, учитывающей долю нецелевой обогащенной продукции на уровне 10% и использование потребителем столовой ЙС (рис. 2, 3).

Анализ экспозиции йодом в обсуждаемых моделях показал, что при средних уровнях потребления пищевых продуктов и фактическом использовании столовой соли потребителями 49% йода поступает за счет целевой обогащенной продукции, при производстве которой применение ЙС является обязательным, а 1/3 алиментарной нагрузки будет формироваться за счет ее использования в домохозяйствах (см. рис. 2). Аналогичная структура потребления пищевых продуктов и снижение уровня столовой соли до рекомендуемого ВОЗ приводит к уменьшению ее вклада практически в 2 раза (до 18%) и увеличению доли целевой продукции как источника йода до 58% (см. рис. 3). Такая модель основывается на предположении, что уровень соли в промышленно пере-

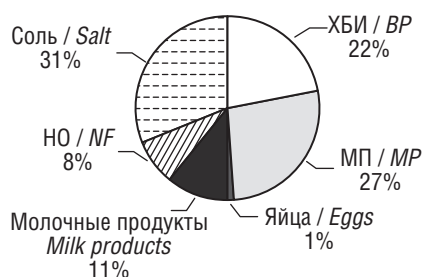
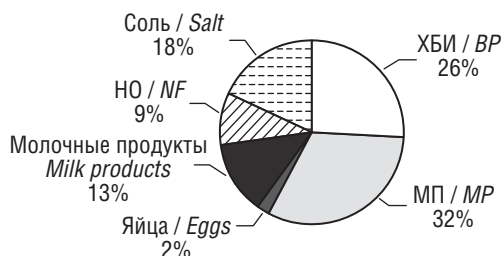


Рис. 2. Структура поступления йода при фактическом использовании столовой соли среди населения в целом

Здесь и на рис. 3–5: НО – необогащенные продукты; МП – мясная продукция; ХБИ – хлебобулочные изделия.

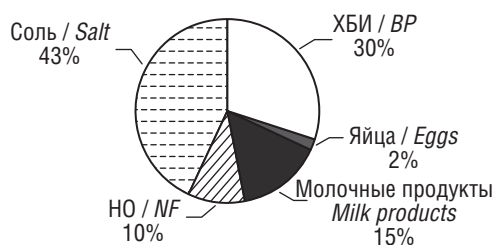
Fig. 2. The structure of iodine intake according to the actual use of table salt among the general population

Here and in fig. 3–5: NF – nonfortified products; MP – meat products; BP – bakery products.



**Рис. 3.** Структура поступления йода при снижении использования столовой соли среди населения в целом

**Fig. 3.** The structure of iodine intake with a decrease in the use of table salt among the population as a whole



**Рис. 4.** Структура поступления йода при фактическом использовании столовой соли среди потребителей, исключающих потребление мясной продукции

**Fig. 4.** The structure of iodine intake under the actual use of table salt among the consumers who exclude the consumption of meat products

работанных пищевых продуктах изменяться не будет. Вклад продуктов с естественным содержанием обсуждаемого микронутриента будет составлять 8–9%, нецелевой обогащенной продукции – 12–15%.

С учетом вариабельности моделей потребления и отказа части потребителей (6% в обследованной выборке) от использования в питании МП, поступление йода будет иметь иную структуру – столовая соль будет его основным источником при фактических уровнях ее потребления (43%), 1/3 будет обеспечиваться за счет ХБИ, при производстве которых использовалась ЙС (рис. 4). Моделирование сценариев со снижением уровня использования соли в домашних хозяйствах в соответствии с рекомендациями ВОЗ свидетельствует, что основной вклад в алиментарную экспозицию йодом будут вносить ХБИ (38%), около 1/3 будет формироваться за счет столовой соли, до 21% возрастет значение нецелевой обогащенной продукции (рис. 5).

Согласно рекомендациям ВОЗ, медиана ЙУ является объективным и наиболее точным биомаркером обеспеченности йодом различных групп населения. Результаты изучения указанного показателя среди взрослых в Минске представлены в табл. 3.

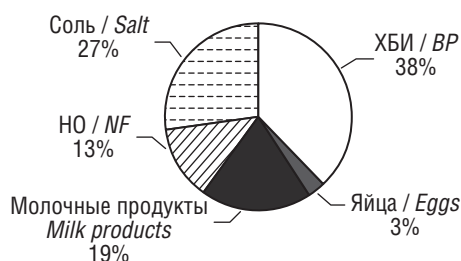
Полученные данные свидетельствуют, что обследованная группа населения Минска имеет адекватное йодное обеспечение с медианой экскреции, равной 136,8 мкг/л. Только в 15% проб уровень йода составлял менее <50 мкг/л. В соответствии с критериями ВОЗ [1] эту ситуацию в совокупности с данными йодной обеспеченности детей [7] можно оценить как отсутствие ЙД среди населения в целом, за исключением беременных и кормящих женщин.

## Обсуждение

Очевидно, что национальная стратегия ликвидации ЙД, включавшая законодательное закрепление использования ЙС при производстве пищевой продукции массового потребления, позволила существенно повысить содержание обсуждаемого микроэлемента в основных группах пищевой продукции в 2,4–7 раз, обеспечила увеличение содержания йода в рационе взрослого насе-

ления как минимум в 1,9 раза – до 237,3 мкг/сут в наиболее реалистичной модели потребления, способствовала достижению адекватного уровня ЙУ у детей и взрослых (191,3 и 136,8 мкг/л соответственно) и снижению заболеваемости врожденным гипотиреозом до 1,14 на 100 тыс. населения в 2020 г. и другими ЙДЗ щитовидной железы. Основным алиментарным источником йода среди взрослого населения являются продукты промышленного производства, при изготовлении которых используется ЙС – ХБИ и МП, за счет которых формируется 30–58% алиментарной экспозиции. Полученные данные в целом соотносятся с результатами, полученными в иных регионах. В Дании обязательное использование ЙС при производстве ХБИ и йодирование столовой соли способствовало повышению алиментарного поступления йода до 153–181 мкг/сут у лиц старше 55 лет [23]. Г.А. Герасимов и соавт. (2021) [24] показали, что в Армении и Молдове ЙС и изготовленные с ее использованием ХБИ составляют наиболее вероятные источники йода. Вклад столовой, обогащенной указанным микроэлементом, соли, применяемой в домашних хозяйствах, составляет 31–43% и снижается до 18–27% при уменьшении ее использования потребителем.

Отсутствие ЙД в Беларуси среди взрослых (за исключением беременных) также подтверждается данными ЙУ, уровень которой в среднем составляет 136,8 мкг/л. Указанные значения сопоставимы с результатами исследований в других странах региона Европы



**Рис. 5.** Структура поступления йода при снижении использования столовой соли среди потребителей, исключающих потребление мясной продукции

**Fig. 5.** The structure of iodine intake with a decrease in the use of table salt among consumers who exclude the consumption of meat products



Таблица 3. Содержание йода в моче у взрослых здоровых жителей Минска

Table 3. Urinary iodine level in healthy adult residents of Minsk

Пол Gender	n	Распределение обследованных в % по уровню экскреции йода с мочой (в мкг/л*) Distribution of examined persons in % according to the level of urinary iodine excretion (in µg/l*)					Me, мкг/л Me, µg/l
		<20	20-49	50-99	100-299	>300	
Женский Female	65	9,2	6,2	18,4	55,4	10,8	136,3
Мужской Male	35	2,8	11,4	22,8	52,4	11,4	137,3
Всего Total	100	7,0	8,0	20,0	54,0	11,0	136,8

П р и м е ч а н и е. \* – критерий адекватной йодной обеспеченности по показателю йодурия – 100–299 мкг/л.

N o t e. \* – the criterion of adequate iodine supply in terms of urinary iodine – 100–299 µg/l.

и Центральной Азии, реализующих программы профилактики ИДЗ, внедряя наряду с иными мероприятиями обязательное использование ЙС в пищевой промышленности [25]. Существенно более низкие уровни экскреции йода с мочой наблюдаются в странах, реализующих более мягкую политику [26].

Моделирование сценариев со снижением уровня использования соли в домашних хозяйствах в условиях Беларуси до уровня, рекомендуемого ВОЗ, свидетельствует, о том, что основной вклад в алиментарную экспозицию йодом при отказе от потребления МП будут вносить ХБИ (38%), около 1/3 будет формироваться за счет столовой ЙС, возрастет значение нецелевой обогащенной продукции (до 22%). Вклад столовой ЙС в поступление йода с рационом достигает 43% при фактических уровнях ее потребления и может уменьшиться до 18% при снижении такового до рекомендуемых ВОЗ значений. Ожидаемое снижение потребления соли не приведет к существенному увеличению риска развития ИД среди взрослых (исключая беременных и кормящих женщин) при условии обязательного использования ЙС при производстве продукции массового производства. Использование в питании нецелевой обогащенной йодом пищевой продукции (молочных продуктов и яиц) не ассоциируется с риском ее избыточного поступления.

Вышесказанное подтверждает безопасность используемых национальных подходов по ликвидации ИД и возможность их интеграции с программами по снижению потребления соли. При этом необходимо учитывать изменение структуры алиментарного поступления йода.

Аналогичные выводы были сделаны в ряде европейских стран. В Германии, при отсутствии обязательных требований по использованию ЙС в пищевой промышленности, рассматривается вопрос увеличения максимального содержания йода в соли с 25 до 30 мг/кг при снижении потребления соли на 10%. При этом доля переработанных пищевых продуктов, изготавливаемых с использованием ЙС, должна составлять не менее 36% и не превышать 42%. В результате суточное поступление йода с рационом окажется на уровне 372,3 мкг, из них 42% за счет столовой ЙС [27].

Данные, полученные в Норвегии, показали, что среднее поступление йода у взрослых составляет

182 мкг/сут, при этом рыба и молочные продукты составляют соответственно 40 и 23%. При этом в случае использования ЙС с содержанием йода 50 мг/кг в домашних хозяйствах и при изготовлении ХБИ экспозиция составит 389 мкг/сут. В случае сокращения потребления соли на 30% для сохранения указанного уровня алиментарного поступления обсуждаемого микроэлемента необходимо увеличение уровня йодирования соли примерно на 40–45% [28].

Таким образом, при совместной реализации программ по профилактике ИДЗ и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с избыточным поступлением соли, необходимо учитывать национальные условия: обязательность использования ЙС в пищевой промышленности, уровень обогащения пищевой продукции, содержание указанного микроэлемента в пищевых продуктах и структуру их потребления среди отдельных групп населения.

## Выводы

1. Законодательное закрепление использования ЙС при производстве пищевой продукции массового потребления позволяет обеспечить эффективную интеграцию программ по профилактике ИД и мер по снижению потребления соли.

2. Основной вклад (до 58%) в алиментарную экспозицию йодом вносят пищевые продукты промышленного производства, подлежащие обязательному обогащению йодом путем использования ЙС.

3. При совместной реализации программ по снижению уровня соли в пищевых продуктах промышленного производства и использования в домашних хозяйствах требуется мониторинг содержания йода в целевых пищевых продуктах массового потребления, при производстве которых используется ЙС.

4. Необходима периодическая качественная и количественная характеристика алиментарного поступления йода, сопровождаемая оценкой биомаркеров экспозиции – йодурии и экскреции натрия с мочой – как среди чувствительных субпопуляций, так и населения в целом.



## Сведения об авторах

**Федоренко Екатерина Валерьевна** (*Ekaterina V. Fedorenko*) – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по сопровождению практического санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК Государственного предприятия «НПЦГ» (Минск, Республика Беларусь)

E-mail: afedorenko71@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>

**Коломиец Наталья Дмитриевна** (*Natalia D. Kolomiets*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии и микробиологии БелМАПО (Минск, Республика Беларусь)

E-mail: ndkolomiets@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-4837-5181>

**Мохорт Татьяна Вячеславовна** (*Tatiana V. Mokhort*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Республика Беларусь)

E-mail: tat\_mokh@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-5040-3460>

**Сычик Сергей Иванович** (*Sergey I. Sychik*) – кандидат медицинских наук, доцент, директор Государственного предприятия «НПЦГ» (Минск, Республика Беларусь)

E-mail: rspch@rspch.by

<http://orcid.org/0000-0002-5493-9799>

**Белышева Людмила Леонидовна** (*Lydmila L. Belysheva*) – заведующий лабораторией химии пищевых продуктов Государственного предприятия «НПЦГ» (Минск, Республика Беларусь)

E-mail: rspch@rspch.by

<http://orcid.org/0000-0002-7245-3776>

**Мохорт Елена Геннадьевна** (*Elena G. Mokhort*) – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры эндокринологии Белорусского государственного медицинского университета (Минск, Республика Беларусь)

E-mail: al\_mokhort@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-6748-9598>

**Петренко Сергей Владимирович** (*Sergei V. Petrenko*) – кандидат медицинских наук, доцент, руководитель научно-исследовательской лаборатории антропоэкологии и общественного здоровья УО «МГЭИ имени А.Д. Сахарова» БГУ (Минск, Республика Беларусь)

E-mail: petrenko51@yahoo.com

<http://orcid.org/0000-0001-6248-4619>

## Литература

- Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: a guide for programme managers. 3<sup>rd</sup> ed. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf)
- Zimmermann M.B., Andersson M. Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020 // Eur. J. Endocrinol. 2021. Vol. 185. P. R13–R21. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0171>
- Gorstein J.L., Bagriansky J., Pearce E.N., Kupka R., Zimmermann M.B. Estimating the health and economic benefits of universal salt iodization programs to correct iodine deficiency disorders // Thyroid. 2020. Vol. 30, N 12. P. 1802–1809. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0719>
- О предупреждении заболеваний, связанных с дефицитом йода: постановление Главного государственного санитарного врача Республики Беларусь от 21 марта 2000 г. № 11. URL: <https://extranet.who.int/nutrition/gina/sites/default/filesstore/BLR%202000%20Prevention%20of%20Iodine%20Deficiency%20Diseases.pdf>
- Об утверждении гигиенических нормативов: постановление Совета Министров Республики Беларусь от 25 января 2021 г. № 37. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=C22100037>
- Мохорт Т.В., Петренко С.В., Леушев Б.Ю., Федоренко Е.В., Коломиец Н.Д., Мохорт А.Г. Оценка йодного обеспечения детей школьного возраста и беременных женщин в Республике Беларусь в 2017–2018 годах // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. Т. 14, № 3. 149–155. DOI: <https://doi.org/10.14341/kt9732>
- Петренко С.В., Мохорт Т.В., Леушев Б.Ю., Коломиец Н.Д., Мохорт Е.Г., Федоренко Е.В. и др. Динамика показателей заболеваемости простым зобом и аутоиммунным тиреоидитом и уровнем йодного обеспечения детей школьного возраста Беларуси за 2007–2018 годы // Сахаровские чтения 2021 года: Экологические проблемы XXI века: материалы 21-й международной научной конференции, г. Минск, Республика Беларусь, 20–21 мая 2021. Минск, 2021. Т. 2. С. 90–93.
- Velasco I., Taylor P. The role of levothyroxine in obstetric practice // Ann. Med. 2018. Vol. 50, N 1. P. 57–67. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1387928>
- Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C. et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // Thyroid. 2017. Vol. 27, N 3. P. 315–389. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
- Клинический протокол «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии»: утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 17. URL: [http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F\\_%D0%B0%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%B8%20%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F\\_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2019.02.2018%20%E2%84%9617.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F_%D0%B0%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%B8%20%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2019.02.2018%20%E2%84%9617.pdf)
- Salt reduction. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
- Mattes R.D., Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources // J. Am. Coll. Nutr. 1991. Vol. 10, N 4. P. 383–393. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.1991.10718167>
- Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в Республике Беларусь STEPS 2016. 249 с. URL: <http://www.euro.who.int/ru/countries/belarus/publications/prevalence-of-noncommunicable-disease-risk-factors-in-republic-of-belarus.-steps-2016-2017>
- Молчанова О.В., Бритов А.Н., Платонова Е.В. Снижение потребления натрия и проблемы профилактики сердечно-сосудистых заболеваний // Профилактическая медицина. 2018. Т. 21, № 4. С. 44–51. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201821444>
- Методические указания по определению йода в продуктах питания и крови роданидно-нитритным методом : утверждены

- Главным санитарным врачом Республики Беларусь, рег. № 8-9702. Минск, 1997. 10 с.
16. Федоренко Е.В., Кедрова И.И., Славинский А.В., Лихошва О.Н., Юрага Т.М. Изучение фактического питания на основе метода анализа частоты потребления пищевых продуктов // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензируемый научно-практический ежегодник / ГУ «Респ. науч. мед. б-ка ; гл. ред. В.И. Жарко. Минск : ГУ «РНМБ», 2014. Вып. 19. С. 55–56.
  17. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC) : National Academies Press (US), 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222323>
  18. Федоренко Е.В. Методические подходы и критерии оценки алиментарной нагрузки контаминантами, пищевыми добавками и обогащающими биологически активными веществами // Достижения медицинской науки Беларуси : рецензируемый научно-практический ежегодник / ГУ «Респ. науч. мед. б-ка ; гл. ред. В.И. Жарко. Минск : ГУ «РНМБ», 2014. Вып. 19. С. 56–57.
  19. Требования к питанию населения. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Республики Беларусь : санитарные нормы и правила : утверждены постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 20.11.2012 г., № 180. URL: [https://pravo.by/upload/docs/op/W21226679p\\_1360875600.pdf](https://pravo.by/upload/docs/op/W21226679p_1360875600.pdf)
  20. Dunn J.T., Crutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for Measuring Iodine in Urine. Wageningen, The Netherlands : ICCIDD, 1993. P. 18–27.
  21. Федоренко Е.В., Коломиец Н.Д., Мохорт Т.В., Волченко А.Н., Мохорт Е.Г., Петренко С.В., Сычик С.И. Информирование о риске как элемент устойчивости стратегии ликвидации йоддефицитных заболеваний в Беларуси // Анализ риска здоровью. 2019. № 1. С. 58–67. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.1.06>
  22. Здоровое питание. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
  23. Pedersen A.N., Rasmussen L.B. Iodine intake in the European elderly // Comprehensive Handbook of Iodine. Oxford : Academic Press, 2009. P. 1139–1146.
  24. Герасимов Г.А., Цуркан Л., Асланян Г., Шалару И., Демишкан Д. Моделирование потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, изготовленными с йодированной солью, у взрослого населения и беременных в Армении и Молдове // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 1. С. 49–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-49-56>
  25. Цуркан Л., Герасимов Г.А., Парванта И., Тиммер А. Прогресс в профилактике и устранении йододефицитных заболеваний (ЙДЗ) в регионе Европы и Центральной Азии (ЕЦАР) в 2010–2020 годах // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2021. Т. 17, № 4. С. 4–16. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket12713>
  26. Iacone R., Iaccarino Idelson P., Formisano P., Russo O., Lo Noce C., Donfrancesco C. et al. Iodine intake estimated by 24 h urine collection in the Italian adult population: 2008–2012 survey // Nutrients. 2021. Vol. 13. P. 1529. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051529>
  27. Rückläufige Jodzufuhr in der Bevölkerung: Modellszenarien zur Verbesserung der Jodaufnahme. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/ruecklaeufige-jodzufuhr-in-der-bevoelkerung-modellszenarien-zur-verbesserung-der-jodaufnahme.pdf>
  28. Benefit and risk assessment of iodization of household salt and salt used in bread and bakery products. Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. URL: <https://vkm.no/download/18.c32c738172460c3c3d20b0a/1613123110904/Benefit%20and%20risk%20assessment%20of%20iodization%20of%20household%20salt%20and%20salt%20used%20in%20bread%20and%20bakery%20products.pdf>

## References

1. Assessment of Iodine Deficiency Disorders and Monitoring Their Elimination: a guide for programme managers. 3rd ed. URL: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827\\_eng.pdf](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43781/9789241595827_eng.pdf)
2. Zimmermann M.B., Andersson M. Global perspectives in endocrinology: coverage of iodized salt programs and iodine status in 2020. Eur J Endocrinol. 2021; 185: R13–21. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-21-0171>
3. Gorstein J.L., Bagriansky J., Pearce E.N., Kupka R., Zimmermann M.B. Estimating the health and economic benefits of universal salt iodization programs to correct iodine deficiency disorders. Thyroid. 2020; 30 (12): 1802–9. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0719>
4. On the prevention of iodine deficiency diseases: Decision of the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus, 21 March 2000, No. 11. URL: <https://extranet.who.int/nutrition/gina/sites/default/filesstore/BLR%202000%20Prevention%20of%20Iodine%20Deficiency%20Diseases.pdf> (in Russian)
5. On approval of hygienic standards: Decision of the Council of Ministers of the Republic of Belarus of 25 January 2021 No. 37. URL: <https://pravo.by/document/?guid=3961&p0=C22100037> (in Russian)
6. Mokhort T.V., Petrenko S.V., Leushev B.Yu., Fedorenko E.V., Kolomietz N.D., Mokhort A.G. Assessment of iodine status among school age children and pregnant women of Belarus in 2017–2018. Klinicheskaya i eksperimental'naya tiroendologiya [Clinical and Experimental Thyroidology]. 2018; 14 (3): 149–55. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket9732> (in Russian)
7. Petrenko S.V., Mokhort T.V., Leushev B.Yu., Kolomietz N.D., Mokhort E.G., Fedorenko E.V., et al. Dynamics of diffuse goiter and autoimmune thyroiditis incidence and iodine status in schoolchildren of Belarus for the period of 2007–2018. In: Sakharovskie chteniya 2021 goda: Ekologicheskie problemy XXI veka: materialy 21-y mezhduarodnoy nauchnoy konferentsii [Sakharov Readings 2021: Environmental Problems of the XXI Century: Proceedings of the 21th International Scientific Conference, Minsk, Belarus, 15–16 May 2021]. Minsk, 2021; (2): 90–3. (in Russian)
8. Velasco I., Taylor P. The role of levothyroxine in obstetric practice. Ann Med. 2018; 50 (1): 57–67. DOI: <https://doi.org/10.1080/07853890.2017.1387928>
9. Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A., Brown R.S., Chen H., Dosiou C., et al. 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. Thyroid. 2017; 27 (3): 315–89. DOI: <https://doi.org/10.1089/thy.2016.0457>
10. Clinical Protocol «Medical supervision and medical care for women in obstetrics and gynecology»: approved by the Decision of the Ministry of Health 19 February 2018, No 17. URL: [http://pravo.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F\\_%D0%B0%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%B8%20%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F\\_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2019.02.2018%20%E2%84%9617.pdf](http://minzdrav.gov.by/upload/dadvfiles/%D0%9A%D0%9F_%D0%B0%D0%BA%D1%83%D1%88%D0%B5%D1%80%D1%81%D1%82%D0%B2%D0%BE%20%D0%B8%20%D0%B3%D0%B8%D0%BD%D0%B5%D0%BA%D0%BE%D0%BB%D0%BE%D0%B3%D0%B8%D1%8F_%D0%BF%D0%BE%D1%81%D1%82.%20%D0%9C%D0%97%20%D0%A0%D0%91%20%D0%BE%D1%82%2019.02.2018%20%E2%84%9617.pdf) (in Russian)
11. Salt reduction. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/salt-reduction>
12. Mattes R.D., Donnelly D. Relative contributions of dietary sodium sources. J Am Coll Nutr. 1991; 10 (4): 383–93. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.1991.10718167>
13. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Republic of Belarus STEPS 2016. URL: [https://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0020/348014/STEPS-Report-for-site-RU-webpage-29082017.pdf](https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/348014/STEPS-Report-for-site-RU-webpage-29082017.pdf) (in Russian)
14. Molchanova O.V., Britov A.N., Platonova E.V. Reduction of sodium intake and problems in the prevention of cardiovascular diseases. Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine]. 2018; 21 (4): 44–51. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201821444> (in Russian)
15. Methodological guidelines for the determination of iodine in food and blood by the rhodanide-nitrite method: approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Republic of Belarus, reg. No. 8-9702. Minsk, 1997: 10 p. (in Russian)
16. Fedorenko E.V., Kedrova I.I., Slavinsky A.V., Likhoshva O.N., Yuraga T.M. Studying actual nutrition by means of food products consumption frequency analysis. In: Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi: retsenziuemiy nauchno-prakticheskiy ezhegodnik [Accomplishments of Medical Sciences in Belarus: peer-reviewed scientific and practical yearbook]. Minsk, 2014; (19): 55–6. (in Russian)
17. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Washington (DC): National Academies Press (US), 2001. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222323>
18. Fedorenko E.V. Methodical approaches and criteria of the dietary intake of contaminants, food additives and the biologically active substances. In: Dostizheniya meditsinskoy nauki Belarusi: retsenziuemiy nauchno-prakticheskiy ezhegodnik [Accomplishments of Medical Sciences in Belarus: peer-reviewed scientific and practical yearbook]. Minsk, 2014; (19): 56–7. (in Russian)
19. Dietary requirements for the population. Norms of physiological requirements for energy and nutrients for different groups of population of the Republic of Belarus: Sanitary Norms and Rules: approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 20 November 2012, No. 180. URL: [https://pravo.by/upload/docs/op/W21226679p\\_1360875600.pdf](https://pravo.by/upload/docs/op/W21226679p_1360875600.pdf) (in Russian)

20. Dunn J.T., Crutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for Measuring Iodine in Urine. Wageningen, The Netherlands: ICCIDD, 1993. P. 18–27.
21. Fedorenko E.V., Kolomiets N.D., Mokhort T.V., Volchenko A.N., Mokhort E.G., Petrenko S.V., Sychik S.I. Risk communication as a component that provides stability of strategy aimed at eliminating diseases caused by iodine deficiency in Belarus. *Analiz riska zdorov'yu* [Health Risks Analysis]. 2019; (1): 58–67. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2019.1.06> (in Russian)
22. WHO. Healthy diet. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
23. Pedersen A.N., Rasmussen L.B. Iodine intake in the European elderly. In: *Comprehensive Handbook of Iodine*. Oxford: Academic Press, 2009: 1139–46.
24. Gerasimov G.A., Tsurkan L., Aslanyan H., Shalaru I., Demishkan D. Modelling of iodine consumption with industrial processed foods made with iodized salt in the adults and pregnant in Armenia and Moldova. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (1): 49–56. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-1-49-56> (in Russian)
25. Tsurcan L., Gerasimov G.A., Parvanta I., Timmer A. Progress in Iodine Deficiency Disorders (IDD) Control and Elimination in Europe and Central Asia Region (ECAR) in 2010–2020. *Klinicheskaya i eksperimental'naya tireodologiya* [Clinical and Experimental Thyroidology]. 2021; 17(4): 4–16. DOI: <https://doi.org/10.14341/ket12713> (in Russian)
26. Iacone R., Iaccarino Idelson P., Formisano P., Russo O., Lo Noce C., Donfrancesco C., et al. Iodine intake estimated by 24 h urine collection in the Italian adult population: 2008–2012 survey. *Nutrients*. 2021; 13: 1529. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13051529>
27. Rückläufige Jodzufuhr in der Bevölkerung: Modellszenarien zur Verbesserung der Jodaufnahme. URL: <https://www.bfr.bund.de/cm/343/ruecklaeufige-jodzufuhr-in-der-bevoelkerung-modellszenarien-zur-verbesserung-der-jodaufnahme.pdf>
28. Benefit and risk assessment of iodization of household salt and salt used in bread and bakery products. Opinion of the Panel on Nutrition, Dietetic Products, Novel Food and Allergy of the Norwegian Scientific Committee for Food and Environment. URL: <https://vkm.no/download/18.c32c738172460c3c3d20b0a/1613123110904/Benefit%20and%20risk%20assessment%20of%20iodization%20of%20household%20salt%20and%20salt%20used%20in%20bread%20and%20bakery%20products.pdf>

**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.<sup>1</sup>, Лайкам К.Э.<sup>2</sup>, Козырева Н.А.<sup>2</sup>, Михайлов Н.А.<sup>1</sup>, Кешабянц Э.Э.<sup>1</sup>, Батурин А.К.<sup>1</sup>, Смирнова Е.А.<sup>1</sup>

## Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей

### Prevalence of overweight and obesity in children

Martinchik A.N.<sup>1</sup>, Laikam K.E.<sup>2</sup>, Kozyreva N.A.<sup>2</sup>, Mikhailov N.A.<sup>1</sup>, Keshabyants E.E.<sup>1</sup>, Baturin A.K.<sup>1</sup>, Smirnova E.A.<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup> Федеральная служба государственной статистики (Росстат), 107450, г. Москва, Российская Федерация

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

<sup>2</sup> Federal State Statistics Service (Rosstat), 107450, Moscow, Russian Federation

*Рост распространенности избыточной массы тела и ожирения является актуальной проблемой не только у взрослых, но и у детей как в развитых, так и в развивающихся странах.*

**Цель** настоящего исследования – анализ распространения избыточной массы тела и ожирения и других форм нарушения пищевого статуса у детей.

**Материал и методы.** Пищевой статус 17 329 детей в возрасте 2–18 лет оценивали по антропометрическим данным, полученным Росстатом в ходе Выборочного наблюдения рационов питания населения в 2018 г. Распространенность различных форм нарушений состояния питания оценивали по категориям Z-скоров, определенных по стандартам Всемирной организации здравоохранения.

**Результаты.** Популяционные средние и медианные величины Z-скоров во всех половозрастных группах не превышают  $\pm 0,5$  по отношению к стандартам Всемирной организации здравоохранения, что свидетельствует о применимости стандартов к оценке пищевого статуса детей российской популяции. Высокая масса тела [масса тела для возраста (WAZ>2)] встречается у 7,6% детей, дефицит массы тела – у 2,6%. Частота низкорослости у мальчиков

**Финансирование.** Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств госбюджета на выполнение государственного задания по НИР FGMP-2022-0002.

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

**Для цитирования:** Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., Михайлов Н.А., Кешабянц Э.Э., Батурин А.К., Смирнова Е.А. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 64–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-64-72>

**Статья поступила в редакцию** 12.04.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

**Funding.** Research work was carried out at the expense of the state budget for the implementation of the state assignment FGMP-2022-0002.

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

**For citation:** Martinchik A.N., Laikam K.E., Kozyreva N.A., Mikhailov N.A., Keshabyants E.E., Baturin A.K., Smirnova E.A. Prevalence of overweight and obesity in children. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 64–72. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-64-72> (in Russian)

**Received** 12.04.2022. **Accepted** 04.05.2022.

и девочек составляет соответственно 7,0 и 6,8%. Распространение избыточной массы тела и ожирения у мальчиков составляет соответственно 20,4 и 10,4%, тогда как у девочек – 15,4 и 7,6%. В общей популяции детей 2–18 лет распространение избыточной массы тела составляет 18%, а ожирения – 9,1%. Индекс недостаточности питания, включающий сумму частоты различных комбинаций низких Z-счетов ( $<-2$ ), характеризующих дефицит массы тела, низкорослость, худощавость и их комбинации, составил 8,0%. Результаты многоуровневой логистической регрессии показали, что избыточная масса тела и ожирение обратно зависят от возраста, риск развития этих состояний ниже в городе, но выше у детей мужского пола по сравнению с женским полом.

**Заключение.** Для популяции детей 2–18 лет в Российской Федерации характерна низкая частота распространения форм недостаточности питания, таких как дефицит массы тела и худощавость. Однако распространение избыточной массы тела, включая ожирение, составляет 27,1%, что выше, чем в странах Европы (15,3–19,3%).

**Ключевые слова:** дети; пищевой статус; антропометрические показатели; распространение нарушений пищевого статуса; избыточная масса тела; ожирение

*The growing prevalence of overweight and obesity is an urgent problem not only in adults but also in children in both developed and developing countries.*

**The purpose** of this study was to analyze the prevalence of overweight and obesity and other forms of nutritional disorders in Russian children.

**Material and methods.** The nutritional status of 17 329 children aged 2–18 years was assessed on the basis of anthropometric data, obtained by the Federal State Statistics Service during the “Sample Survey of the Population’s Diet” in 2018. The prevalence of various forms of malnutrition was assessed by the Z-score categories: underweight, stunted growth (short stature), thinness, overweight, obesity.

**Results.** Population mean and median values of Z-scores in all sex-age groups do not exceed  $\pm 0.5$  in relation to WHO standards, which indicates the applicability of the standards to assessing the nutritional status of Russian children population. High body weight ( $WAZ > 2$ ) occurs in 7.6% of children, underweight in 2.6%. The incidence of short stature in boys and girls is 7.0 and 6.8%, respectively. The prevalence of overweight and obesity in boys is 20.4 and 10.4%, respectively, while in girls, 15.4 and 7.6%. In general, in the population of children 2–18 years old, the prevalence of overweight is 18%, and obesity is 9.1%. The index of malnutrition, including the sum of the frequency of various combinations of low Z-scores ( $<-2$ ), characterizing underweight, short stature, thinness, and their combinations was 8.0%. The multilevel logistic regression showed that overweight and obesity inversely depend on age; the risk of developing these conditions is lower in the city, but higher in male children compared to female children.

**Conclusion.** The population of children 2–18 years old in the Russian Federation is characterized by a low incidence of forms of malnutrition, such as underweight and thinness. However, the prevalence of overweight and obesity is higher than in European countries.

**Keywords:** children; nutritional status; anthropometric indicators; prevalence of malnutrition; prevalence of overweight; obesity

Основными формами нарушения состояния питания в детском возрасте являются задержка роста, дефицит массы тела, избыточная масса тела и ожирение. Эти состояния развиваются вследствие нарушения фактического питания и имеют неблагоприятные последствия для здоровья и развития детей, а также формируют долгосрочные риски для здоровья в зрелом возрасте [1, 2].

Важнейшим направлением исследования антропометрических параметров является оценка распространения избыточной массы тела и ожирения у детей, которые становятся все более распространенной проблемой не только в развитых [3–7], но и в развивающихся странах [8, 9].

Трудности оценки у детей прямых антропометрических параметров массы тела, длины тела (роста) или индекса массы тела (ИМТ) обусловлены их постоянной изменчивостью в процессе роста и требуют использования для сравнительных оценок определенных стандартов. С этой целью Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала международные стандарты роста и развития детей в возрасте 0–5 лет – WHO Child Growth Standards [10, 11], а также опубликовала уточненные стандарты роста детей в возрасте 5–18 лет [12]. Для обеспечения доступного использования стандартов для оценки антропометрических параметров детей всех возрастов ВОЗ была разработана компьютерная программа AnthroPlus [13].

**Цель** настоящего исследования – анализ распространенности нарушений пищевого статуса детей России по антропометрическим параметрам, полученным при общероссийском обследовании рациона питания населения в 2018 г.

## Материал и методы

Оценивали пищевой статус детей 2–18 лет (включительно) на основе антропометрических данных, полученных Росстатом в ходе Выборочного наблюдения рационов питания населения в 2018 г. [14]. Исследование охватывало 45 тыс. домохозяйств во всех субъектах РФ на основе случайной репрезентативной выборки домохозяйств. Всего обследованы 17 329 детей обоего пола. Рост измеряли портативными ростомерами с точностью до 0,1 см. Для взвешивания использовали напольные электронные весы, предварительно откалиброванные с точностью до 0,1 кг.

Для оценки пищевого статуса с использованием компьютерной программы AnthroPlus [13] использовали наиболее приемлемый для эпидемиологических исследований способ расчета Z-счетов антропометрических показателей. Z-счет означает число стандартных отклонений, или сигм ( $\sigma$ ), на которое исследуемый показатель отличается от медианы стандартной популяции и вычисляется по уравнению:

$$Z\text{-счет} = (\text{показатель ребенка} - \text{медиана стандартной популяции}) / \text{стандартное отклонение в стандартной популяции} (s).$$

Антропометрические показатели массы тела и роста в программе AnthroPlus преобразуются в стратифицированные по возрасту и полу Z-счета: масса тела для возраста WAZ (weight for age Z-score), рост для возраста HAZ (height for age Z-score), ИМТ для возраста BAZ (body mass index Z-score for age).

После исключения помеченных программой AnthroPlus выпадающих необычных или биологически невозможных (нереальных) значений Z-счетов ( $n=335$ ), свидетельствующих об ошибочных сведениях о массе тела, росте, дате обследования или рождения, в анализ были включены данные 16 994 детей.

Распространенность различных форм нарушений состояния питания оценивали по категориям Z-счетов: дефицит массы тела определялся при WAZ < -2, задержка роста (низкорослость) – при HAZ < -2, худощавость – при BAZ < -2, избыточная масса тела – при  $1 < BAZ < 2$ , ожирение – при BAZ > 2.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью IBM SPSS Statistics v. 20.0 для Windows (IBM, США). Статистический анализ средних величин Z-счетов проводили в модели дисперсионного анализа ANOVA, а для оценки распространенности в % состояний питания использовали критерий  $\chi^2$ . Метод многоуровневой логистической регрессии использован для исследования связи между независимыми переменными (пол, возраст, место жительства) и распространением различных форм нарушений пищевого статуса детей, как зависимыми переменными. Статистически значимыми принимали различия между группами при  $p < 0,05$ .

**Таблица 1.** Статистические характеристики антропометрических индексов детей 2–18 лет в России

**Table 1.** Statistical characteristics of anthropometric indices of children (2–18 years old) in Russia

Z-счет Z-score	Возрастные группы, годы Age groups, years	Пол / Gender								
		мужской / male			женский / female			оба пола / both sexes		
		M	$\sigma$	n	M	$\sigma$	n	M	$\sigma$	n
Z-счет массы тела для возраста Weight for age Z-score	2–3	0,21	1,20	941	0,17	1,10	970	0,19	1,15	1911
	4–6	0,28	1,22	1720	0,18*	1,19	1594	0,23	1,21	3314
	7–10	0,48	1,24	1728	0,28*	1,17	1633	0,39	1,21	3361
	<b>Все / All</b>	0,35	1,22	4389	0,22	1,16	4197	0,28	1,20	8586
Z-счет роста для возраста Height for age Z-score	2–3	-0,02	1,75	941	0,01	1,67	970	-0,01	1,71	1911
	4–6	-0,01	1,45	1720	-0,02	1,48	1594	-0,01	1,46	3314
	7–10	0,02	1,35	2335	-0,09*	1,37	2235	-0,04	1,36	4570
	11–14	-0,20	1,31	2140	-0,25	1,25	1962	-0,22	1,28	4102
	15–18	-0,06	1,05	1577	0,11*	1,04	1520	0,02	1,05	3097
	<b>Все / All</b>	-0,06	1,37	8713	-0,07	1,35	8281	-0,06	1,36	16 994
Z-счет индекса массы тела для возраста Body mass index for age Z-score	2–3	0,34	1,68	941	0,23	1,66	970	0,28	1,67	1911
	4–6	0,41	1,60	1720	0,26*	1,50	1594	0,33	1,55	3314
	7–10	0,60	1,40	2335	0,31*	1,37	2235	0,46	1,39	4570
	11–14	0,39	1,18	2140	0,08*	1,07	1962	0,24	1,14	4102
	15–18	0,13	1,04	1577	-0,04*	,93	1520	0,05	,99	3097
	<b>Все / All</b>	0,39	1,38	8713	0,17*	1,31	8281	0,29	1,35	16 994

\* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с мужским полом.

\* –  $p < 0,05$  when compared with males.

**Таблица 2.** Распространенность (%) категорий Z-счетов антропометрических показателей детей России в зависимости от пола**Table 2.** Prevalence (%) of Z-scores categories of anthropometric indicators in Russian children depending on gender

Z-счёт Z-score	Пищевой статус Nutritional status	Пол / Gender		
		мужской / male	женский / female	оба пола / both sexes
Z-счёт массы тела для возраста (2–10 лет) Weight for age Z-score (2–10 years)	Дефицит массы тела (<-2) / Underweight (<-2)	2,7	2,5	2,6
	Норма (-2...+2) / Norm (-2...+2)	88,6	91,0*	89,8
	Высокая масса тела (>+2) / High body weight (>+2)	8,7	6,5*	7,6
Z-счёт роста для возраста Height for age Z-score	Низкий рост (<-2) / Low height (<-2)	7,0	6,8	6,9
	Норма (-2...+2) / Norm (-2...+2)	87,1	87,9	87,5
	Высокий рост (>+2) / High height (>+2)	5,9	5,3	5,6
Z-счёт индекса массы тела для возраста Body mass index for age Z-score	Худощавость (<-2) / Thinness (<-2)	4,4	4,7	4,6
	Норма (-2...+1) / Norm (-2...+1)	64,7	72,2*	68,3
	Избыточная масса тела (>1–<2) / Overweight (>1–<2)	20,4	15,4*	18,0
	Ожирение (>+2) / Obesity (>+2)	10,4	7,6*	9,1

\* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с мужским полом согласно критерию  $\chi^2$ .\* –  $p < 0,05$  when compared with males,  $\chi^2$  test.

## Результаты

В выборке детей 2–18 лет незначительно преобладали лица мужского пола – 51,4%. Доля городских детей была существенно выше, чем сельских: 67,5 и 32,5% соответственно.

Одним из критериев оценки применимости стандартов роста детей ВОЗ является отклонение медианных значений Z-счетов исследуемой популяции на величину не более  $\pm 0,5$  [15, 16]. Как следует из данных, представленных в табл. 1, популяционные средние и медианные величины Z-счетов во всех половозрастных группах не превышают  $\pm 0,5$ . Исключение составляют данные детей возрастной группы 7–10 лет, где различия составляют по Z-счёту ИМТ для возраста у мальчиков 0,60, а для обо-его пола – 0,46. В целом по популяции распределение средних величин Z-счетов массы тела и ИМТ для возраста сдвинуто вправо, т.е. в положительную сторону, тогда как Z-счёт роста для возраста близок к 0 или слабо отрицателен. Следует отметить, что Z-счёт массы тела для возраста старше 10 лет не используется в системе

стандартов физического развития детей ВОЗ, поэтому во всех иллюстрациях этот параметр для возраста старше 10 лет отсутствует.

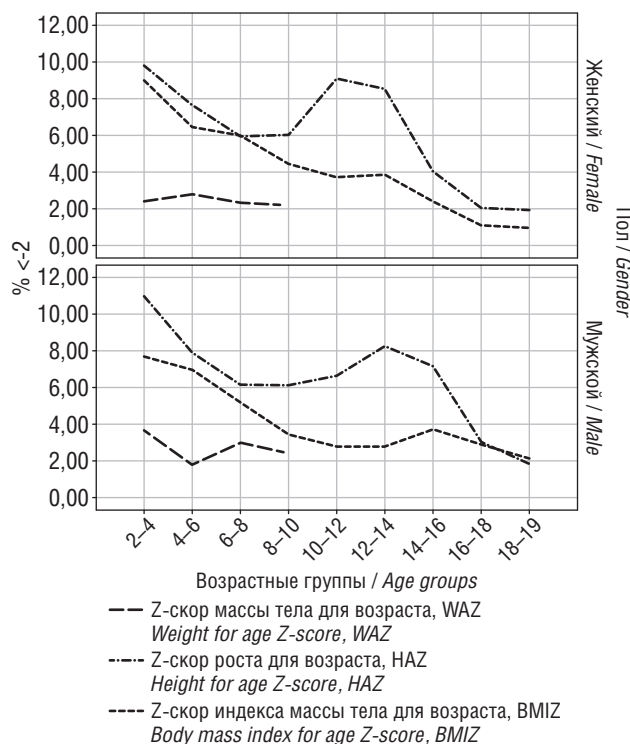
В табл. 2 представлено распределение в % категорий Z-счетов, характеризующих пищевой статус детей в зависимости от пола. Высокая масса тела детей (WAZ >2) встречается в 3 раза чаще, чем дефицит массы тела (WAZ <-2), при этом высокая масса тела чаще наблюдается у мальчиков. Частота категорий HAZ (низкорослость или высокий рост) не различается у мальчиков и девочек.

Распространение избыточной массы тела и ожирения значительно различается в зависимости от пола (см. табл. 2). У мальчиков избыточная масса и ожирение выявляются в 1,3 и 1,4 раза чаще, чем у девочек. В целом в общей популяции детей 2–18 лет распространение избыточной массы тела и ожирения составляет 27,1%.

Зависимость распространения состояний недостаточности или избыточности питания от возраста представлена в табл. 3. Частота высокой массы тела (WAZ >2) повышается с возрастом и имеет наибольшее значение

**Таблица 3.** Распространенность (%) категорий Z-счетов антропометрических показателей детей в зависимости от возраста**Table 3.** Prevalence (%) of Z-scores categories of anthropometric indicators in Russian children depending on age

Z-счёт Z-score	Пищевой статус Nutritional status	Возраст, годы / Age, years					
		2-3	4-6	7-10	11-14	15-18	все дети / all children
Z-счёт массы тела для возраста (2–10 лет) Weight for age Z-score (2–10 years)	Дефицит массы тела (<-2) / Underweight (<-2)	3,0	2,5	2,5	–	–	2,6
	Норма (-2...+2) / Norm (-2...+2)	91,3	90,0	88,7	–	–	89,8
	Высокая масса тела (>+2) / High body weight (>+2)	5,7	7,6	8,8	–	–	7,6
Z-счёт роста для возраста Height for age Z-score	Низкий рост (<-2) / Low height (<-2)	10,4	7,2	7,0	7,9	2,9	6,9
	Норма (-2...+2) / Norm (-2...+2)	78,3	84,3	87,0	89,5	94,6	87,5
	Высокий рост (>+2) / High height (>+2)	11,3	8,5	6,0	2,6	2,6	5,6
Z-счёт индекса массы тела для возраста Body mass index for age Z-score	Худощавость (<-2) / Thinness (<-2)	8,4	6,6	4,3	3,3	2,2	4,6
	Норма (-2...+1) / Norm (-2...+1)	60,6	62,4	61,9	73,1	82,7	68,3
	Избыточная масса тела (>1–<2) Overweight (>1–<2)	16,9	18,0	21,6	18,5	12,7	18,0
	Ожирение (>+2) / Obesity (>+2)	14,1	12,9	12,2	5,2	2,4	9,1



Частота низких величин антропометрических индексов (Z-скоры <-2) в зависимости от пола и возраста

Frequency of low values of anthropometric indices (Z-scores <-2) depending on gender and age

у детей обоего пола в возрастной группе 6–10 лет. Частота дефицита массы тела не зависит от возраста. Частота ожирения (BAZ >2) имеет максимальные значения в возрастных группах 2–10 лет обоего пола, затем снижается до минимальных значений в 14–18 лет. Частота худощавости (низких величин BAZ <-2) также снижается с возрастом детей.

Анализ распространения низкорослости (HAZ <-2) показал (см. рисунок), что пики высокой частоты низкорослости выявляются у девочек в возрастной группе 10–14 лет, а у мальчиков – в группе 12–16 лет. Эти периоды характеризуются возрастным спуртом роста и полового созревания у девочек в 10,5–13 лет, у мальчиков в 11,5–14 лет. Таким образом, можно предположить запаздывание spurta роста у российских детей по сравнению со стандартами, но в дальнейшем с возрастом это отставание в росте устраняется и частота низкорослости подростков обоего пола снижается до приемлемых популяционных величин около 2%.

Для общей оценки распространения признаков недостаточности питания был сконструирован индекс недостаточности питания, включающий сумму частот различных комбинаций низких Z-скоров (<-2), характеризующих дефицит массы тела, низкорослость, худощавость и их комбинации. Из данных, представленных в табл. 4, следует, что только худощавость и низкорослость имеют заметные величины распространенности и вносят основной вклад в распространение недостаточности питания. В целом можно отметить, что частота распространения избыточной массы тела, включая ожирение, существенно выше, чем распространенность форм недостаточности питания.

Особо следует отметить распространение (3,5%) такого сочетания, как низкорослость и избыточная масса тела, включая ожирение. Эта комбинация признака недостаточности роста и избыточности питания одинаково распространена у девочек и мальчиков.

В табл. 5 представлены результаты анализа многоуровневой логистической регрессии различных форм нарушения пищевого статуса детей в зависимости от переменных возраста, пола и места жительства, выраженные в отношении шансов. Дефицит массы тела не зависит от включенных в регрессионную логистическую модель переменных. Высокая масса тела (WAZ >2)

Таблица 4. Распространенность (%) сочетанных форм нарушения пищевого статуса в зависимости от пола

Table 4. Prevalence (%) of combined forms of nutritional disorders depending on the gender

Пищевой статус Nutritional status	Пол / Gender					
	мужской / male		женский / female		оба пола / both sexes	
	%	n	%	n	%	n
Норма / Norm	61,3	5344	68,8*	5700	65,0	11 044
Худощавость / Thinness	3,6	315	3,9	325	3,8	640
Худощавость + дефицит массы тела / Thinness + underweight	0,7	57	0,7	56	0,7	113
Низкий рост + худощавость + дефицит массы тела Low height + thinness + underweight	0,2	14	0,1	10	0,1	24
Низкий рост + дефицит массы тела / Low height + underweight	0,5	40	0,3	28	0,4	68
Низкий рост, только / Low height, only	2,8	240	2,8	235	2,8	475
Низкая масса тела, только / Low body mass, only	0,1	13	0,2	15	0,2	28
Индекс недостаточности питания / Malnutrition index	7,9	679	8,0	669	8,0	1348
Низкий рост + избыточная масса тела, включая ожирение Low height + overweight, including obesity	3,6	314	3,5	288	3,5	602
Избыточная масса, включая ожирение, только Overweight, including obesity, only	27,3	2376	19,6*	1624	23,5	4000

\* – статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) при сравнении с мужским полом согласно критерию  $\chi^2$ .

\* –  $p < 0.05$  when compared with males,  $\chi^2$  test.



Таблица 5. Многоуровневый логистический регрессионный анализ риска нарушений пищевого статуса у детей

Table 5. Multilevel logistic regression analysis of the risk of nutritional disorders in children

Состояние питания <i>Nutritional status</i>	Факторы (опорная категория, ковариата) <i>Factors (reference category, covariates)</i>	Отношение шансов <i>Odds ratio</i>	95% доверительный интервал для Exp (B) <i>95% confidence interval for Exp (B)</i>		<i>p</i>
			нижняя граница <i>lower bound</i>	верхняя граница <i>upper bound</i>	
Дефицит массы тела (<-2) <i>Underweight (&lt;-2)</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	1,00	0,95	1,06	>0,05
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,10	0,85	1,44	>0,05
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	0,91	0,69	1,20	>0,05
Высокая масса тела (>+2) <i>High body weight (&gt;+2)</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	1,07	1,03	1,11	<0,01
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,36	1,16	1,60	<0,01
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	0,98	0,83	1,17	>0,05
Низкий рост (<-2) <i>Low height (&lt;-2)</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	0,94	0,93	0,95	<0,01
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,05	0,93	1,18	>0,05
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	0,60	0,53	0,67	<0,001
Высокий рост (>+2) <i>High growth (&gt;+2)</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	0,87	0,86	0,89	<0,01
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,13	0,99	1,29	>0,05
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	1,26	1,08	1,46	<0,01
Худощавость (<-2) <i>Thinness (&lt;-2)</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	0,89	0,87	0,90	<0,01
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,07	0,92	1,24	>0,05
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	1,11	0,95	1,31	>0,05
Избыточная масса тела (>1–<2) <i>Overweight (&gt;1–&lt;2)</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	0,96	0,95	0,97	<0,01
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,49	1,37	1,61	<0,01
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	0,89	0,82	0,97	<0,01
Ожирение (>+2) <i>Obesity (&gt;+2)</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	0,87	0,86	0,88	<0,01
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,57	1,41	1,75	<0,01
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	0,75	0,67	0,84	<0,01
Суммарно недостаточность питания <i>Cumulative malnutrition</i>	Возраст (ковариата) / <i>Age (covariate)</i>	0,92	0,91	0,93	<0,01
	Пол (мужской) / <i>Gender (male)</i>	1,10	0,98	1,23	>0,05
	Место проживания (город) / <i>Place of residence (city)</i>	0,87	0,77	0,98	<0,05

статистически значимо связана с возрастом и мужским полом. Шанс развития как низкорослости, так и высокого роста снижается с возрастом. Шанс низкорослости значительно ниже у городских детей по сравнению с сельскими. В то же время шанс высокого роста выше среди городских детей. Наибольшее значение имеет анализ отношения шансов для оценки риска развития избыточной массы тела и ожирения. Отдельно избыточная масса тела и ожирение, а также избыточная масса, включая ожирение, обратно зависят от возраста, риск развития этих состояний ниже в городе, но выше у детей мужского пола по сравнению с женским полом.

## Обсуждение

Настоящая работа является исследованием, оценивающим распространение избыточной массы тела

и ожирения в популяции детей в России в возрасте 2–18 лет (включительно), по данным выборочного кросс-секционного обследования во всех регионах страны. Наиболее характерными признаками обследованной выборки детей являются высокие положительные средние значения Z-скора массы тела для возраста (WAZ) и в меньшей степени ИМТ для возраста (BAZ). Однако популяционные средние и медианные величины Z-скоров лиц обоего пола не превышают стандарты на  $\pm 0,5$ , что обосновывает возможность использования стандартов ВОЗ для анализа пищевого статуса детской популяции России. Это мнение поддерживают и другие отечественные авторы [17, 18].

Достоинством настоящего исследования является получение статистических количественных данных по распространенности двух полюсов нарушений пищевого статуса – недостаточности и избыточности питания – и их сравнение с международными показателями. Стандарты роста детей ВОЗ 2006 и 2007 гг. получили одо-

брение в 125 из 219 стран, опрошенных в апреле 2011 г., включая развитые страны [19–21]. Тем не менее опубликован ряд исследований, показывающих, что стандарты роста ВОЗ отличаются от национальных справочных таблиц роста детей. Эти различия отметили в Дании [22], Нидерландах [16], Польше [23], Германии [24], Бельгии и Норвегии [25]. Население этих стран характеризуется высоким ростом, и у значительной части детей HAZ >+2. В странах, население которых характеризуется относительно низким ростом, более высокая доля детей попадает в группу низкорослых, как это показано на примере Японии [26]. В то же время для детей-китайцев, проживающих в Гонконге [27], а также в Китае [28], стандарты ВОЗ расценили как приемлемые.

Широкомасштабные популяционные исследования распространения нарушений пищевого статуса детей проводятся нечасто, чем обусловлено отсутствие в обсуждении большого числа цитирований литературы 2–5-летней давности. В обсуждение не включали исследования, проведенные на отдельных изолированных группах детей.

Существующий консенсус относительно абсолютных величин ИМТ, как обоснованного критерия распространения ожирения у взрослых не применим для детей и подростков [29], вследствие существенных изменений ИМТ в зависимости от возраста детей. Поэтому в стандартах ВОЗ диагностика избыточной массы тела и ожирения основывается на величине Z-сгора ИМТ для возраста, которая оценивает ИМТ в данной точке возраста. Большинство стран признает значение и актуальность использования новых стандартов ВОЗ для оценки распространения избыточной массы тела и ожирения у детей по Z-скорю BAZ [19, 20].

Строго говоря, антропометрические стандарты ВОЗ описывают параметры, которые должны быть (или желательны) у детей, проживающих в оптимальных для реализации роста и развития условиях, а не параметры роста и развития детей в данное время в каких-то странах (популяциях). В этом основная сущность стандартов роста и развития детей ВОЗ.

Как показал расчет индекса недостаточности питания, распространенность всех форм недостаточности питания в популяции детей России составила 8,0%. Подобная конструкция индекса недостаточности питания обнаружена нами только в одной публикации из Ганы, где у детей в возрасте 0,5–5 лет этот индекс составил, по данным разных исследований, 30–45% [30]. Таким образом, наши данные дают несравнимо меньший индекс недостаточности питания, чем в развивающихся странах. Сведения о частоте сочетанных форм недостаточности питания в развитых странах отсутствуют.

По полученным данным, распространение избыточной массы тела и ожирения у детей 2–18 лет составляет в целом соответственно 18,0 и 9,1%, т.е. в сумме избыточная масса тела, включая ожирение, встречается у 27,1% детей России. Эти величины сопоставимы с данными других отечественных авторов о распространении ожирения среди подростков [18, 31, 32]. Также близкие величины распространенности избыточной массы тела, включая ожирение, выявлены в арабских странах и странах Средиземноморья – 30 и 25% соответственно [4, 33]. В то же время частота избыточной массы тела, включая ожирение, среди детей 2–13 лет в Атлантической и Центральной Европе составляет соответственно 19,3 и 15,3% [34].

## Заключение

По антропометрическим параметрам популяция детей РФ характеризуется низкой частотой распространения форм недостаточности питания, таких как дефицит массы тела и худощавость. Однако распространение избыточной массы тела и ожирения выше, чем в европейских странах, и приближается к распространению этих форм нарушения пищевого статуса в средиземноморских и арабских странах. Стандарты роста детей, разработанные ВОЗ, обеспечивают возможность международного сравнения и мониторинга данных по ожирению и недостаточности питания.

## 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: amartin@ion.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

*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>

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>

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>

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>

## Литература

- Williams A.M., Suchdev P.S. Assessing and improving childhood nutrition and growth globally // *Pediatr. Clin. North Am.* 2017. Vol. 64. P. 755–768. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.001>
- Initiatives Development. 2018 Global Nutrition Report: Shining a light to spur action on nutrition. Bristol, UK: Development Initiatives, 2018. URL: <https://www.unscn.org/uploads/web/news/2018-Global-Nutrition-Report.pdf>
- de Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. Vol. 92. P. 1257–1264. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29786>
- 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)
- Williams J., Buoncristiano M., Nardone P., Rito A.I., Spinelli A., Hejgaard T. et al. Snapshot of European Children's Eating Habits: Results from the Fourth Round of the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI) // *Nutrients.* 2020. Vol. 12, N 8. P. 2481. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082481>
- Spinelli A., Buoncristiano M., Nardone P., Starc G., Hejgaard T., Júlíusson P.B. et al. Thinness, overweight, and obesity in 6- to 9-year-old children from 36 countries. The World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015–2017 // *Obes. Rev.* 2021. Vol. 22, suppl. 6. Article ID e13214. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13214>
- Buoncristiano M., Spinelli A., Williams J., Nardone P., Rito A.I., García-Solano M. et al. Childhood overweight and obesity in Europe: changes from 2007 to 2017 // *Obes. Rev.* 2021. Vol. 22, suppl. 6. Article ID e13226. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13226>
- Wang Y., Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity // *Int. Rev. Psychiatry.* 2012. Vol. 24, N 3. P. 755–768. DOI: <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.688195>
- Tzioumis E., Kay M.C., Bentley M.E., Adair L.S. Prevalence and trends in the childhood dual burden of malnutrition in low- and middle-income countries, 1990–2012 // *Public Health Nutr.* 2016. Vol. 19. P. 1375–1388. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980016000276>
- de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Garza C., Yang H.; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) child growth standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes // *Public Health Nutr.* 2006. Vol. 9, N 7. P. 942–947. DOI: <https://doi.org/10.1017/PHN20062005>
- WHO Multicenter Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height, and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO, 2006.
- de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents // *Bull. World Health Organ.* 2007. Vol. 85. P. 660–667. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0042-96862007000900010>
- WHO AnthroPlus for Personal Computers Manual. Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. URL: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
- Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения РП-2018. URL: <http://www.gks.ru/>
- WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multi-centre Growth Reference Study // *Acta Paediatr. Suppl.* 2006. Vol. 450. P. 56–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02376.x>
- van Buuren S., van Wouwe J.P. WHO child growth standards in action // *Arch. Dis. Child.* 2008. Vol. 93. P. 549–551. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.119826>
- Васюкова О.В. Ожирение у детей и подростков: критерии диагноза // *Ожирение и метаболизм.* 2019. Т. 16, № 1. С. 70–73. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10170>
- Khasnutdinova S.L., Grjibovski A.M. Prevalence of stunting, underweight, overweight and obesity in adolescents in Velsk district, north-west Russia: a cross-sectional study using both international and Russian growth references // *Public Health.* 2010. Vol. 124. P. 392–397. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2010.03.017>
- de Onis M., Onyango A., Borghi E., Siyam A., Blossner M., Lutter C. et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards // *Public Health Nutr.* 2012. Vol. 15. P. 1603–1610. DOI: <https://doi.org/10.1017/S136898001200105X>
- Park A.L., Tu K., Ray J.G.; Canadian Curves Consortium. Differences in growth of Canadian children compared to the WHO 2006 Child Growth Standards // *Paediatr. Perinat. Epidemiol.* 2017. Vol. 31. P. 452–462. DOI: <https://doi.org/10.1111/ppe.12377>
- Wright C., Lakshman R., Emmett P., Ong K.K. Implications of adopting the WHO 2006 Child Growth Standard in the UK: two prospective cohort studies // *Arch. Dis. Child.* 2008. Vol. 93. P. 566–569. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.126854>
- Tinggaard J., Aksglaede L., Sorensen K., Mouritsen A., Wohlfahrt-Веje C. The 2014 Danish references from birth to 20 years for weight and body mass index // *Acta Paediatr.* 2014. Vol. 103. P. 214–224. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.126854>
- Kulaga Z., Grajda A., Gurzkowska B., Gozdz M., Wojtylo M. Polish 2012 growth references for preschool children // *Eur. J. Pediatr.* 2013. Vol. 172. P. 753–761. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1954-2>
- Rosario A.S., Schienkewitz A., Neuhauser H. German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts // *Ann. Hum. Biol.* 2011. Vol. 38. P. 121–130. DOI: <https://doi.org/10.3109/03014460.2010.521193>
- Júlíusson P.B., Roelants M., Hoppenbrouwers K., Hauspie R., Bjerknes R. Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: prevalence below –2 SD and above +2 SD and the effect of breastfeeding // *Arch. Dis. Child.* 2011. Vol. 96. P. 916–921. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2009.166157>
- Mikako I., Nobutake M., Takayama J.I., Tomonobu H. WHO 2006 Child Growth Standards overestimate short stature and underestimate overweight in Japanese children // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 31. P. 33–38. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0303>
- Hui L.L., Schooling C.M., Cowling B.J., Leung S.S., Lam T.H. Are universal standards for optimal infant growth appropriate? Evidence from a Hong Kong Chinese birth cohort // *Arch. Dis. Child.* 2008. Vol. 93. P. 561–565. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.119826>
- Zhang Y.-Q., Li H., Wu H.-H., Zong X.-N. Stunting, wasting, overweight and their coexistence among children under 7 years in the context of the social rapidly developing: findings from a population-based survey in nine cities of China in 2016 // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, N 1. Article ID e0245455. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245455>
- Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // *Br. Med. J.* 2000. Vol. 320. P. 1240–1243. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
- Kuwornu J.P., Amoyaw J., Manyanga T., Cooper E.J., Donkoh E., Nkrumah A. Measuring the overall burden of early childhood mal-

- nutrition in Ghana: a comparison of estimates from multiple data sources // *Int. J. Health Policy Manag.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.253>
31. Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В., Чеботникова Т.В. Распространенность избыточного веса и ожирения в популяции московских подростков // *Ожирение и метаболизм.* 2006. Т. 3, № 2. С. 25–31. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4863>
  32. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В., Бодавели О.В., Буйдина Т.А. и др. Ожирение у подростков в России // *Ожирение и метаболизм.* 2006. Т. 3, № 4. С. 30–34. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5141>
  33. Hammad S.S., Berry D.C. The child obesity epidemic in Saudi Arabia: a review of the literature // *J. Transcult. Nurs.* 2017. Vol. 28, N 5. P. 505–515. DOI: <https://doi.org/10.1177/1043659616668398>
  34. Garrido-Miguel M., Caverio-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Rodríguez-Artalejo F., Moreno L.A., Ruiz J.R. et al. Prevalence and trends of overweight and obesity in European children from 1999 to 2016: a systematic review and meta-analysis // *JAMA Pediatr.* 2019. Vol. 173, N 10. Article ID e192430. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2430>

## References

1. Williams A.M., Suchdev P.S. Assessing and improving childhood nutrition and growth globally. *Pediatr Clin North Am.* 2017; 64: 755–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2017.03.001>
2. Initiatives Development. 2018 Global Nutrition Report: Shining a light to spur action on nutrition. Bristol, UK: Development Initiatives, 2018. URL: <https://www.unscn.org/uploads/web/news/2018-Global-Nutrition-Report.pdf>
3. de Onis M., Blössner M., Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010; 92: 1257–64. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29786>
4. 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)
5. Williams J., Buoncristiano M., Nardone P., Rito A.I., Spinelli A., Hejgaard T., et al. Snapshot of European Children's Eating Habits: Results from the Fourth Round of the WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative (COSI). *Nutrients.* 2020; 12 (8): 2481. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082481>
6. Spinelli A., Buoncristiano M., Nardone P., Starc G., Hejgaard T., Juliusson P.B., et al. Thinness, overweight, and obesity in 6- to 9-year-old children from 36 countries. The World Health Organization European Childhood Obesity Surveillance Initiative – COSI 2015–2017. *Obes Rev.* 2021; 22 (suppl 6): e13214. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13214>
7. Buoncristiano M., Spinelli A., Williams J., Nardone P., Rito A.I., García-Solano M., et al. Childhood overweight and obesity in Europe: changes from 2007 to 2017. *Obes Rev.* 2021; 22 (suppl 6): e13226. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.13226>
8. Wang Y., Lim H. The global childhood obesity epidemic and the association between socio-economic status and childhood obesity. *Int Rev Psychiatry.* 2012; 24 (3): 755–68. DOI: <https://doi.org/10.3109/09540261.2012.688195>
9. Tzioumis E., Kay M.C., Bentley M.E., Adair L.S. Prevalence and trends in the childhood dual burden of malnutrition in low- and middle-income countries, 1990–2012. *Public Health Nutr.* 2016; 19: 1375–88. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980016000276>
10. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Garza C., Yang H.; WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Comparison of the World Health Organization (WHO) child growth standards and the National Center for Health Statistics/WHO international growth reference: implications for child health programmes. *Public Health Nutr.* 2006; 9 (7): 942–7. DOI: <https://doi.org/10.1017/PHN20062005>
11. WHO Multicenter Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height, and body mass index-for-age: methods and development. Geneva: WHO, 2006.
12. de Onis M., Onyango A.W., Borghi E., Siyam A., Nishida C., Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85: 660–7. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0042-96862007000900010>
13. WHO AnthroPlus for Personal Computers Manual. Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. URL: <http://www.who.int/growthref/tools/en/>
14. Federal State Statistics Service. Sample observation of the population's diet 2018. URL: <http://www.gks.ru/> (in Russian)
15. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. Assessment of differences in linear growth among populations in the WHO Multicentre Growth Reference Study. *Acta Paediatr Suppl* 2006; 450: 56–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2006.tb02376.x>
16. van Buuren S., van Wouwe J.P. WHO child growth standards in action. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 549–51. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.119826>
17. Vasyukova O.V. Obesity in children and adolescents: diagnosis criteria. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2019; 16 (1): 70–3. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10170> (in Russian)
18. Khasnutdinova S.L., Grjibovski A.M. Prevalence of stunting, underweight, overweight and obesity in adolescents in Velsk district, north-west Russia: a cross-sectional study using both international and Russian growth references. *Public Health.* 2010; 124: 392–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2010.03.017>
19. de Onis M., Onyango A., Borghi E., Siyam A., Blossner M., Lutter C., et al. Worldwide implementation of the WHO Child Growth Standards. *Public Health Nutr.* 2012; 15: 1603–10. DOI: <https://doi.org/10.1017/S136898001200105X>
20. Park A.L., Tu K., Ray J.G.; Canadian Curves Consortium. Differences in growth of Canadian children compared to the WHO 2006 Child Growth Standards. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2017; 31: 452–62. DOI: <https://doi.org/10.1111/ppe.12377>
21. Wright C., Lakshman R., Emmett P., Ong K.K. Implications of adopting the WHO 2006 Child Growth Standard in the UK: two prospective cohort studies. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 566–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.126854>
22. Tinggaard J., Aksglaede L., Sorensen K., Mouritsen A., Wohlfahrt-veje C. The 2014 Danish references from birth to 20 years for weight and body mass index. *Acta Paediatr.* 2014; 103: 214–24. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.126854>
23. Kulaga Z., Grajda A., Gurzkowska B., Gozdz M., Wojtylo M. Polish 2012 growth references for preschool children. *Eur J Pediatr.* 2013; 172: 753–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00431-013-1954-2>
24. Rosario A.S., Schienkiewitz A., Neuhauser H. German height references for children aged 0 to under 18 years compared to WHO and CDC growth charts. *Ann Hum Biol.* 2011; 38: 121–30. DOI: <https://doi.org/10.3109/03014460.2010.521193>
25. Juliusson P.B., Roelants M., Hoppenbrouwers K., Hauspie R., Bjerknes R. Growth of Belgian and Norwegian children compared to the WHO growth standards: prevalence below –2 SD and above +2 SD and the effect of breastfeeding. *Arch Dis Child.* 2011; 96: 916–21. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2009.166157>
26. Mikako I., Nobutake M., Takayama J.I., Tomonobu H. WHO 2006 Child Growth Standards overestimate short stature and underestimate overweight in Japanese children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2018; 31: 33–8. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2017-0303>
27. Hui L.L., Schooling C.M., Cowling B.J., Leung S.S., Lam T.H. Are universal standards for optimal infant growth appropriate? Evidence from a Hong Kong Chinese birth cohort. *Arch Dis Child.* 2008; 93: 561–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/adc.2007.119826>
28. Zhang Y.-Q., Li H., Wu H.-H., Zong X.-N. Stunting, wasting, overweight and their coexistence among children under 7 years in the context of the social rapidly developing: findings from a population-based survey in nine cities of China in 2016. *PLoS One.* 2021; 16 (1): e0245455. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245455>
29. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Br Med J.* 2000; 320: 1240–3. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.320.7244.1240>
30. Kuwornu J.P., Amoyaw J., Manyanga T., Cooper E.J., Donkoh E., Nkrumah A. Measuring the overall burden of early childhood malnutrition in Ghana: a comparison of estimates from multiple data sources. *Int J Health Policy Manag.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.34172/ijhpm.2020.253>
31. Mel'nicenko G.A., Butrova S.A., Savel'eva L.V., Chebotnikova T.V. Prevalence of overweight and obesity in the population of Moscow teenagers. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2006; 3 (2): 25–31. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-4863> (in Russian)
32. Dedov I.I., Mel'nicenko G.A., Butrova S.A., Savel'eva L.V., Bodaveli O.V., Buydina T.A., Obesity in adolescents in Russia. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism].* 2006; 3 (4): 30–4. DOI: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-5141> (in Russian)
33. Hammad S.S., Berry D.C. The child obesity epidemic in Saudi Arabia: a review of the literature. *J Transcult Nurs.* 2017; 28 (5): 505–15. DOI: <https://doi.org/10.1177/1043659616668398>
34. Garrido-Miguel M., Caverio-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Rodríguez-Artalejo F., Moreno L.A., Ruiz J.R., et al. Prevalence and trends of overweight and obesity in European children from 1999 to 2016: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2019; 173 (10): e192430. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.2430>

**Для корреспонденции**

Дадаева Валида Арсланалиевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России  
 Адрес: 101990, Российская Федерация, г. Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3  
 Телефон: (495) 623-86-36  
 E-mail: dr.dadaeva@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-0348-4480>

Драпкина О.М.<sup>1,2</sup>, Дадаева В.А.<sup>1,3</sup>, Розанов В.Б.<sup>1</sup>, Карамнова Н.С.<sup>1</sup>, Концевая А.В.<sup>1,2</sup>, Елиашевич С.О.<sup>1</sup>, Котова М.Б.<sup>1</sup>, Иванова Е.И.<sup>1</sup>

## Изменения в питании лиц мужского пола с подросткового до взрослого возраста: результаты 28-летнего проспективного исследования

Dietary changes in males from adolescence to adulthood: results of a 28-year prospective study

Drapkina O.M.<sup>1,2</sup>, Dadaeva V.A.<sup>1,3</sup>, Rozanov V.B.<sup>1</sup>, Karamnova N.S.<sup>1</sup>, Kontsevaya A.V.<sup>1,2</sup>, Eliashovich S.O.<sup>1</sup>, Kotova M.B.<sup>1</sup>, Ivanova E.I.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, г. Москва, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

<sup>3</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 101990, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup> People's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

*Характер питания обычно меняется с возрастом, однако некоторые пищевые привычки могут оставаться постоянными.*

*Цель исследования состояла в изучении динамических изменений в характере питания лиц мужского пола от подросткового до зрелого возраста в ходе 28-летнего проспективного наблюдения.*

*Материал и методы.* Исходно была обследована репрезентативная популяционная выборка из 1005 мальчиков в возрасте от 11 до 12 лет (средний возраст –

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

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

**Для цитирования:** Драпкина О.М., Дадаева В.А., Розанов В.Б., Карамнова Н.С., Концевая А.В., Елиашевич С.О., Котова М.Б., Иванова Е.И. Изменения в питании лиц мужского пола с подросткового до взрослого возраста: результаты 28-летнего проспективного исследования // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 73–84. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-73-84>

**Статья поступила в редакцию** 14.04.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

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

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

**For citation:** Drapkina O.M., Dadaeva V.A., Rozanov V.B., Karamnova N.S., Kontsevaya A.V., Eliashovich S.O., Kotova M.B., Ivanova E.I. Dietary changes in males from adolescence to adulthood: results of a 28-year prospective study. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 73–84. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-73-84> (in Russian)

**Received** 14.04.2022. **Accepted** 04.05.2022.

11,9±0,11 года). Было выполнено 4 обследования в возрасте 15, 17, 22 и 43 лет. Фактический рацион питания оценивали методом 24-часового воспроизведения рациона.

**Результаты.** Установлено, что структура питания менялась по мере взросления участников исследования: доли (Δ%) мяса и мясных продуктов [М (95% доверительный интервал)] 2,4 (-0,5–5,3), рыбы и морепродуктов 1,5 (0,4–2,7), яиц 0,8 (0,1–1,5) и растительных масел 0,3 (0,1–0,5) в суточном рационе увеличивались с возрастом, тогда как доли животных жиров -1,0 [-1,4...-0,6], хлеба и хлебобулочных изделий -2,8 [-5,5...-0,1], сладостей и кондитерских изделий -2,6 [-4,8...-0,5] снижались. Наблюдалась тенденция к увеличению потребления фруктов и фруктовых соков Δ=4,9 (1,5–8,4)%. Величины трекинг-коэффициентов (коэффициентов корреляции) между исходными (в возрасте 15 лет) значениями вкладов основных групп пищевых продуктов в общую массу суточного рациона и их значениями на последующих этапах проспективного исследования показали, что пищевые привычки как определенная модель питания относительно устойчивы только в подростковом возрасте.

**Заключение.** За 28 лет проспективного наблюдения за лицами мужского пола с подросткового до зрелого возраста их модели питания претерпели существенные изменения, что необходимо учитывать при разработке профилактических мероприятий, направленных на коррекцию нерационального питания у детей и подростков и переход к сбалансированному пищевому рациону.

**Ключевые слова:** характер питания; группы продуктов; суточный рацион; пищевые привычки; подростковый возраст; взрослый возраст; трекинг

*Dietary pattern usually changes with age; however, certain dietary habits may remain constant.*

**The goal** of this study was to analyze dynamic changes in the dietary pattern of males from adolescence to adulthood during a 28-year prospective follow-up.

**Material and methods.** Initially, a representative population sample of 1,005 boys aged 11 to 12 years (mean age 11.9±0.1 years) was examined. Four visits were performed at the ages of 15, 17, 22 and 43. Assessment of actual dietary pattern was carried out by the 24-hour dietary recall method.

**Results.** It was discovered that dietary pattern was changing with age as follows: proportions (Δ%) of meats [M (95% confidence interval)] 2.4 (-0.5–5.3), fish and seafood 1.5 (0.4–2.7), eggs 0.8 (0.1–1.5), and vegetable oils 0.3 (0.1–0.5) were increasing with age, whereas the proportions of animal fats -1.0 [-1.4...-0.6], bread and bakery -2.8 [-5.5...-0.1], sweets and confectionery -2.6 [-4.8...-0.5] were decreasing. We also observed a trend of increased consumption of fruits and fruit juices [Δ=4.9 (1.5–8.4)%]. The magnitudes of the tracking coefficients (correlation coefficients) between the initial (at the age of 15 years) values of the contributions of the main food groups to the total weight of the daily diet and their values at subsequent stages of prospective study showed that eating habits, as a certain dietary pattern, are relatively stable only in adolescence.

**Conclusion.** Over 28 years of prospective observation of males, from adolescence to adulthood, their eating patterns underwent significant changes, which must be taken into account when developing preventive measures aimed at correcting unhealthy dietary patterns in children and adolescents, and at transition to a balanced diet.

**Keywords:** dietary pattern; food groups; daily ration; dietary habits; adolescence; adulthood; tracking

Питание является важным фактором в укреплении и поддержании хорошего здоровья на протяжении всей жизни. В 2017 г. в исследовании «Глобальное бремя болезней» было подсчитано, что 11 млн смертей и 255 млн потерянных лет жизни из-за плохого здоровья и инвалидности могли быть связаны с факторами риска, ассоциированными с питанием, и что сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), инсульт и сахарный диабет 2 типа были основными причинами количества потерянных лет жизни вследствие плохого здоровья, инвалидности или преждевременной смерти (DALY), связанных с питанием [1, 2].

Результаты некоторых исследований показали, что модели питания, сформированные в детстве и подростковом возрасте, прослеживаются до взрослого возраста [3–6]. Напротив, в других долгосрочных проспективных исследованиях показатели стабильности (трекинга) моделей питания были низкими по причине их выраженной вариабельности [6–9].

Нерациональное питание подростков представляет непосредственный риск для их здоровья, способствуя формированию избыточной массы тела, ожирения, повышенного артериального давления и метаболических нарушений [10, 11]. Кроме того, нерациональное пи-

тание, сформировавшееся в детстве, часто персистирует во взрослый возраст [12], влияя на риск развития в дальнейшей жизни хронических заболеваний, включая сахарный диабет и ССЗ [3, 13, 14].

Период от позднего подросткового до раннего взрослого возраста является очень важным, но упускаемым из виду возрастом для формирования долгосрочных моделей здорового пищевого поведения [15]. Этот переходный период в жизни [16] может привести к нарушению ранее существовавших привычек человека и изменениям в питании [15, 17]. Жизненные изменения, которые часто происходят в этот период, включают уход из родительского дома, уход из школы для продолжения образования или трудоустройства, формирование партнерских отношений, ведущих к совместной жизни, включая брак [4].

Лучшее понимание того, как меняется рацион питания от подросткового до взрослого возраста, заложит основу для дальнейшего изучения факторов, определяющих изменения в рационе питания, и фактических данных о том, как и когда лучше всего вмешиваться, чтобы помочь установить здоровые модели питания, которые сохраняются во взрослой жизни.

Несмотря на растущий интерес к различным аспектам пищевого поведения подростков, количество исследований среди этого контингента ограничено.

Неоднозначность данных, представленных в предыдущих исследованиях, малочисленность исследований с длительным мониторингом питания с детского и подросткового возраста послужили основанием для опубликования данных нашего исследования.

**Цель** этого исследования состояла в изучении динамических изменений в характере питания лиц мужского пола от подросткового до зрелого возраста в ходе 28-летнего проспективного наблюдения.

## Материал и методы

В 1983 г. была сформирована репрезентативная популяционная выборка для длительного проспективного наблюдения за динамикой основных факторов риска ССЗ, в которую вошли школьники 5-го класса, проживающие в Москве. Исходно были отобраны случайным образом 23 из 79 школ. В отобранных школах обучались 1182 мальчика в возрасте от 11 до 12 лет. В общей сложности были обследованы 1005 человек, что составило 85% от избранной популяции. Средний возраст составил  $11,9 \pm 0,1$  года. В 1987 г. программа обследования мальчиков-подростков была дополнена опросом по питанию. В данное исследование включены результаты анализа питания 4 повторных обследований, проведенных с разными интервалами: в 1987, 1989, 1993–1996 и 2014–2016 гг., соответственно, в возрасте 15 ( $n=267$ ), 17 ( $n=499$ ), 22 ( $n=433$ ) и 43 ( $n=287$ ) лет. В 1989 г. число 17-летних мальчиков-подростков, опрошенных по питанию, было увеличено за счет добора из исходной популяционной выборки.

Исследование проведено в соответствии с рекомендациями Хельсинкской декларации и было одобрено Комитетом по этике Национального медицинского исследовательского центра терапии и профилактической медицины (Москва, РФ) (протокол № 07-03/12 от 03.07.2012). Информированное согласие было получено от всех субъектов, участвующих в исследовании.

Фактическое питание оценивали с помощью метода 24-часового воспроизведения рациона, который заключался в получении сведений о принятой в течение 24 ч пищи посредством однократного опроса. Для количественной оценки потребляемой пищи использовали муляжи пищевых продуктов и блюд с известным объемом и массой, а также фотографии порций продуктов, блюд и напитков, выполненных в натуральном размере и введенных в качестве иллюстративного материала в программу расчета. Сбор данных о суточном рационе (СР) проводили специально подготовленные интервьюеры. Опрос респондентов был равномерно распределен на все дни недели, и 30% составили опросы питания за выходные дни.

При анализе потребляемые продукты были распределены на 13 групп. В общую массу суточного рациона не включали воду, напитки и алкоголь. Вклад отдельных групп продуктов и блюд рассчитывали в процентах от общей массы суточного рациона. Для оценки репрезентативности данных всех участников исследования распределили на 2 группы: 1-я группа – лица, завершившие проспективное исследование, т.е. опрошены по питанию на всех 4 этапах проспективного наблюдения ( $n=94$ ); 2-я группа – лица, не завершившие проспективное исследование, и оценка питания у них проведена только на 3 визитах. Изменения в питании выражали в виде разности между процентным вкладом/долей каждой группы пищевых продуктов в общую массу СР. Анкеты респондентов, находившихся на ограничительных рационах, не включались в данный анализ.

Данные представлены средним арифметическим значением ( $M$ ) и 95% доверительным интервалом (ДИ). Для проверки нормальности распределения количественных переменных использовали описательную статистику, гистограммы остатков и графики нормальной вероятности ( $Q-Q$ -plot). Сравнение независимых групп по количественным данным с распределением, отличающимся от нормального, проводили с помощью  $U$ -критерия Манна–Уитни. Попарные сравнения повторных измерений выполняли при помощи непараметрического рангового критерия Вилкоксона для связанных выборок, поскольку распределение разностей значений сравниваемых переменных не соответствовало закону нормального распределения. Для оценки трекинга величин вкладов групп пищевых продуктов в общую массу СР на разных этапах проспективного наблюдения рассчитывали коэффициенты корреляции Спирмена, называемые ниже трекинг-коэффициентами (показателями устойчивости). Данные, не прошедшие тест на нормальность, были преобразованы по методу Бокса–Кокса (Box–Cox transformation) для приближения к нормальному распределению.

**Таблица 1.** Средние значения вклада (%) основных групп пищевых продуктов и блюд в общую массу суточного рациона в группах лиц мужского пола, завершивших (1-я группа) и не завершивших (2-я группа) 28-летнее проспективное наблюдение [M (95% доверительный интервал)]

**Table 1.** Average values of the contribution (%) of the main food groups and meals to the total weight of the daily diet in groups of males who completed (group 1) and did not complete (group 2) a 28-year prospective follow-up [M (95% confidence interval)]

Группа продуктов, блюда <sup>а</sup> Food groups and meals <sup>a</sup>	Повторный опрос по питанию / Re-survey on nutrition									
	в возрасте 15 лет / at the age of 15		в возрасте 17 лет / at the age of 17		в возрасте 22 лет / at the age of 22		в возрасте 43 лет / at the age of 43		p	p
	1-я группа group 1 (n=94)	2-я группа group 2 (n=173)	p	1-я группа group 1 (n=85)	2-я группа group 2 (n=414)	p	1-я группа group 1 (n=81)	2-я группа group 2 (n=352)		
Молоко и молочные продукты, % Milk and dairy products, %	12,2 (9,5–15,0)	13,0 (11,0–15,0)	0,472	12,3 (8,7–15,9)	16,9 (16,8–16,9)	0,535	5,9 (3,5–8,4)	5,3 (4,0–6,7)	0,596	0,052
Мясо и мясные продукты, % Meat and meat products, %	12,6 (10,7–14,6)	12,7 (11,5–14,0)	0,741	12,6 (10,5–14,7)	13,0 (12,0–4,0)	0,731	14,4 (12,2–16,6)	15,6 (14,3–16,9)	0,756	0,173
Рыба и морепродукты, % Fish and seafood, %	0,8 (0,4–1,2)	0,9 (0,6–1,2)	0,746	1,4 (0,6–2,1)	1,2 (0,9–1,6)	0,603	1,1 (0,3–2,0)	1,2 (0,8–1,6)	0,387	0,699
Яйца, % / Eggs, %	0,6 (0,3–0,9)	1,2 (0,8–1,6)	0,232	1,1 (0,5–1,7)	1,3 (1,0–1,6)	0,982	2,2 (1,3–3,1)	1,8 (1,3–2,2)	0,267	0,935
Супы, соусы, % Soups, sauces, %	15,1 (12,8–17,5)	14,1 (12,6–15,7)	0,741	11,7 (9,5–13,8)	13,5 (12,4–14,6)	0,191	17,6 (14,3–21,0)	17,0 (15,3–18,6)	0,644	0,441
Жиры животные, % Animal fats, %	1,3 (0,9–1,7)	1,2 (1,0–1,4)	0,936	1,0 (0,6–1,4)	0,9 (0,7–1,0)	0,546	0,9 (0,5–1,3)	0,9 (0,7–1,1)	0,457	0,884
Масла растительные, % Vegetable oils, %	0,1 (0–1,2)	0	–	0,1 (0–1,2)	0 (0–0,1)	–	0 (0–0,1)	0 (0–0,1)	0,794	0,899
Хлеб и хлебобулочные изделия, % Bread and bakery products, %	13,2 (11,4–15,0)	13,2 (12,0–14,4)	0,681	13,3 (11,5–15,2)	14,2 (13,3–15,2)	0,576	13,3 (11,4–15,2)	13,7 (12,7–14,7)	0,963	0,305
Каши (крупяные изделия), % Porridge (cereals), %	4,4 (3,0–5,9)	4,6 (3,6–5,6)	0,683	4,6 (2,8–6,5)	5,1 (4,3–6,0)	0,419	3,9 (2,4–5,4)	4,7 (3,7–5,6)	0,890	0,808
Макаронные изделия, % / Pasta, %	4,0 (2,7–5,3)	4,9 (3,8–6,1)	0,506	6,0 (3,8–8,2)	3,7 (3,1–4,4)	0,092	4,7 (3,1–6,3)	3,9 (3,0–4,8)	0,065	0,676
Овощи, овощные соки (пюре), % Vegetables, vegetable juices (puree), %	15,3 (12,5–18,2)	13,3 (11,4–15,1)	0,245	15,4 (12,1–18,7)	14,0 (12,7–15,3)	0,692	15,3 (12,6–18,0)	16,2 (14,6–17,8)	0,819	0,365
Фрукты, фруктовые соки (пюре), % Fruits, fruit juices (puree), %	5,3 (4,0–6,7)	6,5 (5,5–7,6)	0,226	5,2 (3,6–6,7)	5,8 (5,0–6,6)	0,775	6,6 (4,6–8,6)	5,6 (4,6–6,6)	0,169	0,882
Сладости и кондитерские изделия, % Sweets and confectionery, %	7,7 (6,2–9,2)	6,4 (5,5–7,4)	0,191	8,5 (6,6–10,5)	7,5 (6,7–8,3)	0,250	5,8 (4,3–7,3)	5,8 (4,9–6,6)	0,333	0,539

Примечание. <sup>а</sup> – группы продуктов и блюда представлены средними значениями вкладов (%) в общую массу суточного рациона. Групповые сравнения выполнены с помощью U-теста Манна–Уитни.

Note. <sup>a</sup> – food groups and meals are represented by the average values of contributions (%) to the total weight of the daily diet. Group comparisons were made using the Mann–Whitney U-test.



нию. Критический уровень статистической значимости ( $p$ ) принимали равным 0,05. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программного обеспечения Statistica 12 и IBM SPSS Statistics 23 (IBM, США).

## Результаты

Сравнительный анализ данных не выявил статистически значимых различий в большинстве потребляемых пищевых продуктов и блюд (табл. 1) между группами лиц мужского пола, завершивших (1-я группа) и не завершивших (2-я группа) проспективное наблюдение, что позволило нам оценивать возрастные тенденции (тренды) в питании, используя данные опроса по питанию всех участников исследования на каждом этапе проспективного исследования.

В табл. 2 представлены средние значения вкладов основных групп пищевых продуктов и блюд в общую массу СР всех опрошенных по питанию лиц мужского пола в разном возрасте проспективного наблюдения. Наибольшую долю в СР мальчиков-подростков в возрасте 15 лет составляли молочные и мясные продукты, овощи и овощные соки, хлеб и хлебобулочные изделия. Самый большой вклад приходился на приготовленные блюда – супы/соусы (14,5%).

У половины опрошенных подростков в возрасте 15 лет доля молока и молочных продуктов в общей массе СР

варьировала от 1,5 до 19,9%. Наиболее низкое потребление продуктов этой группы наблюдалось в возрасте 22 лет – около 1/4 молодых людей не употребляли молочные продукты. К 43 годам у респондентов отмечалось увеличение вклада молочной продукции в СР, и он стал соразмерным с показателем в возрасте 15 лет.

Доля мяса и мясных продуктов в рационе также была соразмерной у подростков в возрасте 15 и 17 лет, но к 22 и 43 годам она увеличилась.

Хлеб и хлебобулочные изделия составляли существенный вклад в общую массу СР подростков и молодых мужчин в возрасте 15, 17 и 22 лет, тогда как к 43 годам отмечалось существенное снижение их потребления.

Доля овощей и овощных соков (пюре) была наиболее низкой у подростков в возрасте 15 лет, но увеличивалась по мере взросления респондентов, достигая максимума к возрасту 43 лет и варьируя в диапазоне от 6,1 до 26,5%.

Присутствие макаронных изделий в СР уменьшалось с 15 до 22 лет и возвратилось к исходному показателю к 43 годам. Однако изменения эти не были существенными, и в целом доля этих продуктов в рационе оставалась постоянной.

Изменение доли фруктов в рационе носило U-образный характер с минимальными значениями в возрасте 17 и 22 лет и максимальными – в 43 года.

Наименьшие доли в СР респондентов имели рыбопродукты и яйца. Так, доля рыбы и морепродуктов в рационе

**Таблица 2.** Средние значения вклада (%) основных групп пищевых продуктов и блюд в общую массу/вес суточного рациона всех лиц мужского пола, опрошенных по питанию в различных возрастах проспективного наблюдения [M (95% доверительный интервал)]

**Table 2.** Average values of the contribution (%) of the main food groups and dishes to the total weight of the daily diet of all males interviewed on nutrition at different ages of prospective follow-up [M (95% confidence interval)]

Группа продуктов, блюда <sup>a</sup> Food groups and meals <sup>a</sup>	Повторный опрос по питанию / Re-survey on nutrition			
	в возрасте 15 лет at the age of 15 (n=267)	в возрасте 17 лет at the age of 17 (n=499)	в возрасте 22 лет at the age of 22 (n=433)	в возрасте 43 лет at the age of 43 (n=287)
Молоко и молочные продукты, % Milk and dairy products, %	12,7 (11,1–14,3)	12,5 (11,2–13,9)	6,4 (5,4–7,4)	10,9 (9,4–12,5)
Мясо и мясные продукты, % Meat and meat products, %	12,7 (11,6–13,7)	12,9 (12,1–13,8)	15,4 (14,3–16,5)	16,5 (15,0–18,0)
Рыба и морепродукты, % / Fish and seafood, %	0,8 (0,6–1,1)	1,2 (0,9–1,6)	1,2 (0,9–1,5)	2,0 (1,4–2,5)
Яйца, % / Eggs, %	1,0 (0,7–1,3)	1,2 (1,0–1,5)	1,8 (1,5–2,2)	1,5 (1,1–1,8)
Супы, соусы, % / Soups, sauces, %	14,5 (13,2–15,8)	13,2 (12,2–14,2)	17,1 (15,6–18,6)	12,8 (11,1–14,4)
Жиры животные, % / Animal fats, %	1,2 (1,2–1,4)	0,9 (0,8–1,0)	0,9 (0,7–1,1)	0,3 (0,2–0,4)
Масла растительные, % / Vegetable oils, %	0 (0–1,0)	0,1 (0–0,1)	0,1 (0–0,1)	0,4 (0,3–0,5)
Хлеб и хлебобулочные изделия, % Bread and bakery products, %	13,2 (12,2–14,2)	14,1 (13,2–14,9)	13,6 (12,7–14,5)	11,3 (10,1–12,5)
Каши (крупяные изделия), % / Porridge (cereals), %	4,5 (3,7–5,3)	5,1 (4,3–5,8)	4,5 (3,7–5,4)	6,2 (5,1–7,2)
Макаронные изделия, % / Pasta, %	4,6 (3,7–5,5)	4,1 (3,4–4,8)	4,0 (3,2–4,8)	4,5 (3,4–5,5)
Овощи, овощные соки (пюре), % Vegetables, vegetable juices (puree), %	14,0 (12,4–15,5)	14,3 (13,1–15,4)	16,0 (14,6–17,4)	17,8 (16,1–19,5)
Фрукты, фруктовые соки (пюре), % Fruits, fruit juices (puree), %	6,1 (5,3–7,0)	5,7 (5,0–6,4)	5,8 (4,9–6,7)	9,1 (7,5–10,7)
Сладости и кондитерские изделия, % Sweets and confectionery, %	6,9 (6,1–7,7)	7,7 (7,0–8,4)	5,8 (5,0–6,5)	5,2 (4,4–5,9)

П р и м е ч а н и е. <sup>a</sup> – группы продуктов и блюда представлены средними значениями вкладов (%) в общую массу (вес) суточного рациона.

N o t e. <sup>a</sup> – food groups and meals are represented by the average values of contributions (%) to the total weight of the daily diet.

**Таблица 3.** Средние значения вкладов (%) и разности между средними значениями вкладов основных групп пищевых продуктов и блюд в общую массу суточного рациона лиц мужского пола ( $n=94$ ) в возрасте 15 и 43 лет

**Table 3.** Average values of contributions (%) and differences between the average values of contributions of the main food groups and meals to the total weight of the daily diet of males ( $n=94$ ) aged 15 and 43 years

Группа продуктов, блюда <i>Food groups and meals</i>	15 лет <i>at the age of 15</i>	43 года <i>at the age of 43</i>	$\Delta$	Тест Вилкоксона <sup>a</sup> <i>Wilcoxon test</i>
Молоко и молочные продукты, % <i>Milk and dairy products, %</i>	12,2 (9,5–15,0)	12,8 (9,9–15,6)	0,5 (-3,5–4,6)	$Z=-0,08^b$ $p=0,940$
Мясо и мясные продукты, % / <i>Meat and meat products, %</i>	12,6 (10,7–14,6)	15,0 (12,7–17,4)	2,4 (-0,5–5,3)	$Z=-2,02^b$ $p=0,043$
Рыба и морепродукты, % / <i>Fish and seafood, %</i>	0,8 (0,4–1,2)	2,3 (1,2–3,4)	1,5 (0,4–2,7)	$Z=-2,22^b$ $p=0,027$
Яйца, % / <i>Eggs, %</i>	0,6 (0,3–0,9)	1,4 (0,8–2,1)	0,8 (0,1–1,5)	$Z=-2,36^b$ $p=0,018$
Супы, соусы, % / <i>Soups, sauces, %</i>	15,1 (12,8–17,5)	13,6 (10,5–16,7)	-1,5 (-5,4–2,7)	$Z=-0,87^c$ $p=0,386$
Жиры животные, % / <i>Animal fats, %</i>	1,3 (0,9–1,7)	0,4 (0,2–0,5)	-1,0 [-1,4...-0,6]]	$Z=-5,19^c$ $p<0,001$
Масла растительные, % / <i>Vegetable oils, %</i>	0,1 (0–1,2)	0,4 (0,2–0,5)	0,3 (0,1–0,5)	$Z=-3,18^b$ $p=0,001$
Хлеб и хлебобулочные изделия, % <i>Bread and bakery products, %</i>	13,2 (11,4–15,0)	10,4 (8,3–12,5)	-2,8 [-5,5...-0,1]]	$Z=-3,17^c$ $p=0,002$
Каши (крупяные изделия), % / <i>Porridge (cereals), %</i>	4,4 (3,0–5,9)	5,8 (4,1–7,5)	1,4 (-1,0–3,8)	$Z=-1,11^b$ $p=0,267$
Макаронные изделия, % / <i>Pasta, %</i>	4,0 (2,7–5,3)	4,2 (2,3–6,0)	0,2 (-2,0–2,3)	$Z=-0,22^c$ $p=0,828$
Овощи, овощные соки (пюре), % <i>Vegetables, vegetable juices (puree), %</i>	15,3 (12,5–18,2)	16,8 (13,8–19,8)	1,4 (-2,6–5,4)	$Z=-0,55^b$ $p=0,582$
Фрукты, фруктовые соки (пюре), % <i>Fruits, fruit juices (puree), %</i>	5,3 (4,0–6,7)	10,3 (6,9–13,6)	4,9 (1,5–8,4)	$Z=-1,77^b$ $p=0,078$
Сладости и кондитерские изделия, % <i>Sweets and confectionery, %</i>	7,7 (6,2–9,2)	5,1 (3,7–6,5)	-2,6 [-4,8...-0,5]]	$Z=-2,98^c$ $p=0,003$

Примечание. Группы продуктов и блюда представлены средними значениями вкладов (%) в общую массу суточного рациона;  $\Delta$  – разность; <sup>a</sup> – ранговый тест Вилкоксона (Wilcoxon signed-rank test). Статистика теста рассчитана: <sup>b</sup> – на основе отрицательных рангов; <sup>c</sup> – на основе положительных рангов.

Note. Food groups and meals are represented by average contributions (%) to the total weight of the daily ration;  $\Delta$  – difference; <sup>a</sup> – Wilcoxon signed-rank test. Test statistics are calculated: <sup>b</sup> – based on negative ranks; <sup>c</sup> – based on positive ranks.

участников в 15 лет составляла всего 0,8%, увеличиваясь по мере взросления респондентов до максимального показателя 2,0% к 43 годам. Наименьшее количество яиц в рационе лиц мужского пола отмечено в возрасте 15 лет, оно увеличивалось к 22 годам и снижалось к 43 годам, оставаясь более высоким, чем в подростковом периоде.

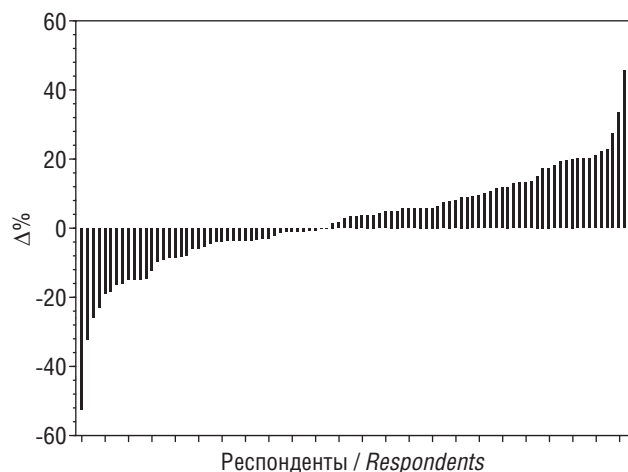
Наблюдались изменения и во вкладе приготовленных блюд в СР участников исследования. Так, доля супов снижалась по мере взросления респондентов, однако нелинейно – в возрасте 22 лет отмечался максимальный показатель. Колебания отмечались и в процентном вкладе каш (крупяных изделий) в СР с минимальными показателями в возрасте 15 и 22 лет и более высокими – в возрасте 17 и 43 лет, в отличие от макаронных изделий. Однако в целом доля каш, крупяных и макаронных изделий в СР респондентов была очень низкой и значительно уступала продуктам животного происхождения.

С возрастом участников отмечалось уменьшение доли животных жиров в СР и одновременно с этим наблюдалось увеличение потребления растительных масел.

Доля переработанных продуктов, таких как сладости и кондитерские изделия, с максимального значения в возрасте 17 лет снизилась до минимального значения к 43 годам. В целом доля сладостей и кондитерских изделий в СР превышала вклад основных рацион-формирующих продуктов, таких как крупы и макаронные изделия.

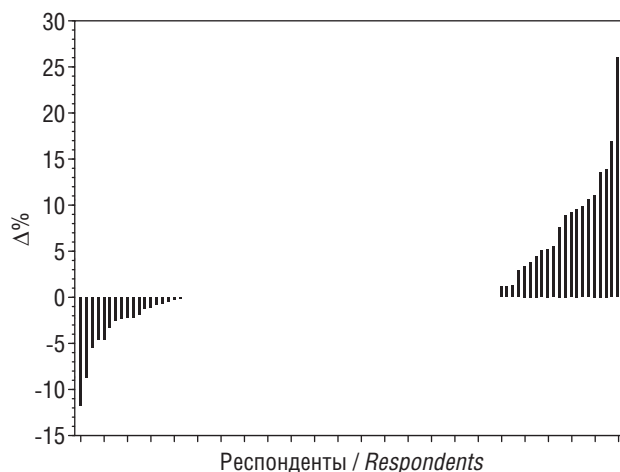
Изменения потребления основных пищевых продуктов оценивали по разности вкладов основных групп продуктов и блюд в общую массу СР участников исследования в возрасте 15 и 43 лет (табл. 3). В анализ включены данные 94 респондентов, участвовавших в опросах в возрасте 15 и 43 лет. По прошествии 28 лет наблюдалось статистически значимое увеличение потребления мяса и мясных продуктов, рыбы и морепродуктов, яиц, растительных масел, одновременно отмечалось снижение животных жиров, хлеба и хлебобулочных изделий, сладостей и кондитерских изделий. Наблюдалась тенденция к увеличению потребления фруктов и фруктовых соков. Значимой динамики в потреблении молока и молочных продуктов, супов, каш (крупяных изделий), макаронных изделий, овощей и овощных соков (пюре) в течение 28 лет у опрошенных респондентов не наблюдалось.

Изменения в потреблении основных пищевых продуктов с 15 до 43 лет использовались для оценки изменения рациона участников исследования. На рис. 1 представлены изменения в потреблении мяса и мясных продуктов с подросткового до взрослого возраста. Изменение доли этой группы продуктов в общей массе СР лиц мужского пола варьировало от -52,4 до +45,6%. Показано (см. рис. 1), что у части (44,7%) обследованных доля мясных продуктов в СР по мере взросления уменьшилась, а 52 (55,3%) участника увеличили потребление мяса и мясных продуктов в период от подросткового до зрелого взрослого возраста. Выявлена статистически значимая отрицательная взаимосвязь между разностями



**Рис. 1.** Разности (между возрастaми 43 и 15 лет) в процентном вкладе ( $\Delta\%$ ) в общую массу суточного рациона мяса и мясных продуктов у респондентов, включенных в когорту ( $n=94$ ) проспективного исследования

**Fig. 1.** Differences (between ages 43 and 15 years) in the percentage contribution ( $\Delta\%$ ) of meat and meat products to the total weight of the daily diet among respondents included in the cohort ( $n=94$ ) of the prospective study



**Рис. 2.** Разности (между возрастaми 43 и 15 лет) в процентном вкладе ( $\Delta\%$ ) в общую массу суточного рациона для рыбы и морепродуктов у респондентов, включенных в когорту ( $n=94$ ) проспективного исследования

**Fig. 2.** Differences (between ages 43 and 15 years) in the percentage contribution ( $\Delta\%$ ) of fish and seafood to the total weight of the daily diet among respondents included in the cohort ( $n=94$ ) of the prospective study

вкладов мяса и мясных продуктов и фруктов (фруктовых соков) в общую массу СР ( $r_s=-0,438$ ;  $p<0,001$ ), а также разностями вкладов мяса и мясных продуктов и молока (молочных продуктов) ( $r_s=-0,232$ ;  $p=0,027$ ) и положительная взаимосвязь между разностями вкладов мяса и мясных продуктов и сладостей (кондитерских изделий) ( $r_s=0,211$ ;  $p=0,041$ ). Итaк, увеличение с возрастом доли мяса и мясных продуктов в общей массе СР лиц мужского пола на персонализированном уровне ассоциировалось с уменьшением потребления фруктов и фруктовых соков, молока и молочных продуктов и увеличением потребления сладостей и кондитерских изделий.

На рис. 2 представлены изменения процентного содержания рыбы и морепродуктов в общей массе СР лиц мужского пола с подросткового до взрослого возраста, которое варьировало от -11,7 до +26,1%. Показано, что в СР 22 (23,4%) участников исследования увеличилась доля рыбы и морепродуктов, а у 18 (19,2%) она уменьшилась. У 57,4% респондентов наблюдались совпадающие значения (разности, равные 0). Выявлена умеренная отрицательная статистически значимая взаимосвязь между разностями вкладов рыбы (морепродуктов) и каш (зерновых) в общую массу СР ( $r_s=-0,530$ ;  $p=0,002$ ), а также разностями вкладов рыбы (морепродуктов) и супов ( $r_s=-0,328$ ;  $p=0,044$ ). Следовательно, увеличение с возрастом доли рыбы и морепродуктов в СР ассоциировалось с уменьшением потребления каш (крупяных изделий) и супов.

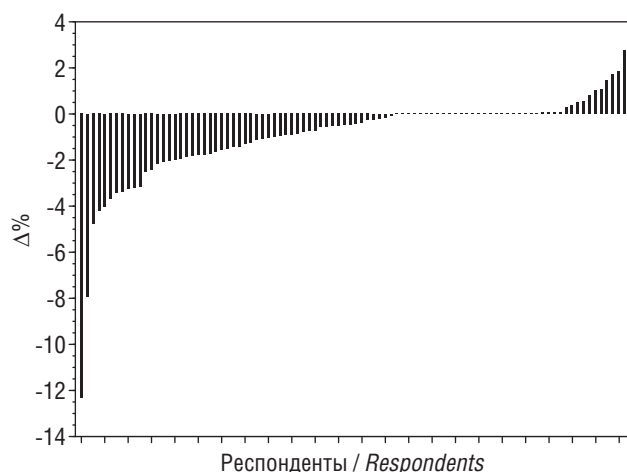
Изменения в потреблении животных жиров участниками исследования с подросткового до взрослого возраста продемонстрировали коридор от +2,8 до -12,4% (рис. 3). Так, 54 (57,4%) участника уменьшили потребление продуктов, содержащих животные жиры, а 16 (17,1%) –

увеличили. У 24 (25,5%) участников исследования наблюдались совпадающие значения (приросты, равные 0). Слабая статистически значимая положительная взаимосвязь наблюдалась между разностями вкладов животных жиров и сладостей (кондитерских изделий) ( $r_s=0,245$ ;  $p=0,041$ ). Таким образом, уменьшение потребления животных жиров ассоциировалось с уменьшением потребления сладостей и кондитерских изделий.

Изменения в потреблении растительных масел участниками исследования составили в общей массе СР с индивидуальными вариациями в диапазоне от -2,9 до +4,0% (рис. 4). У 28 (29,8%) участников доля растительных масел в СР увеличилась, у малой части лиц (7,4%) – уменьшилась, а в большинстве случаев (у 62,8% участников) наблюдались совпадающие значения (приросты, равные 0). Связи с изменением потребления продуктов других групп не выявлено.

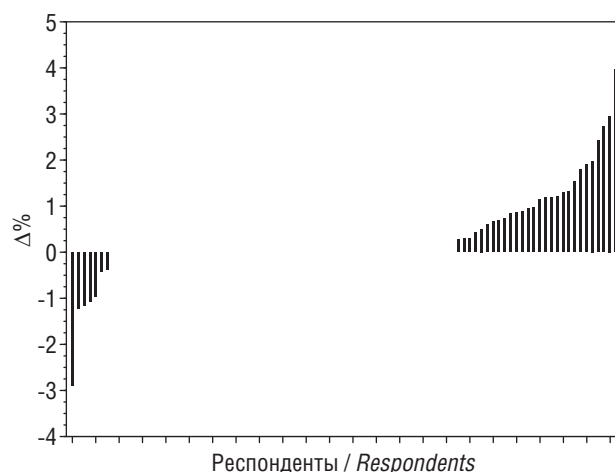
Изменения в потреблении хлебобулочных изделий варьировали от +56,9 до -36,6% (рис. 5), у большинства (66,0%) участников сократилась доля хлебобулочных изделий в СР, а у 1/3 (34,0%) – увеличилась. Статистически значимой связи с изменением потребления пищевых продуктов других групп не установлено.

Изменения в процентном содержании сладостей и кондитерских изделий в общей массе СР участников исследования с подросткового до взрослого возраста варьировали от +23,1 до -34,2% (рис. 6). У 67,0% участников уменьшилась доля сладостей и кондитерских изделий в СР и лишь у 33,0% она увеличилась. Корреляционный анализ выявил слабую статистически значимую отрицательную взаимосвязь между разностями вкладов сладостей (кондитерских изделий) в СР и супов (соусов) ( $r_s=-0,227$ ;  $p=0,036$ ). Связи между разностями вкладов



**Рис. 3.** Разности (между возрастaми 43 и 15 лет) в процентном вкладе ( $\Delta\%$ ) в общую массу суточного рациона для животных жиров у респондентов, включенных в когорту ( $n=94$ ) проспективного исследования

**Fig. 3.** Differences (between ages 43 and 15 years) in the percentage contribution ( $\Delta\%$ ) of animal fats to the total weight of the daily diet among respondents included in the cohort ( $n=94$ ) of the prospective study



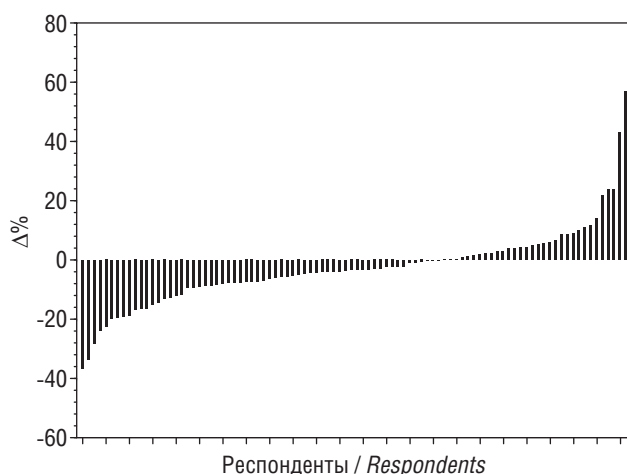
**Рис. 4.** Разности (между возрастaми 43 и 15 лет) в процентном вкладе ( $\Delta\%$ ) в общую массу суточного рациона для растительных масел у респондентов, включенных в когорту ( $n=94$ ) проспективного исследования

**Fig. 4.** Differences (between ages 43 and 15 years) in the percentage contribution ( $\Delta\%$ ) of vegetable oils to the total weight of the daily diet among respondents included in the cohort ( $n=94$ ) of the prospective study

других групп продуктов описаны выше. Уменьшение с возрастом доли сладостей и кондитерских изделий в СР ассоциировалось с увеличением потребления супов (соусов) и уменьшением потребления мяса.

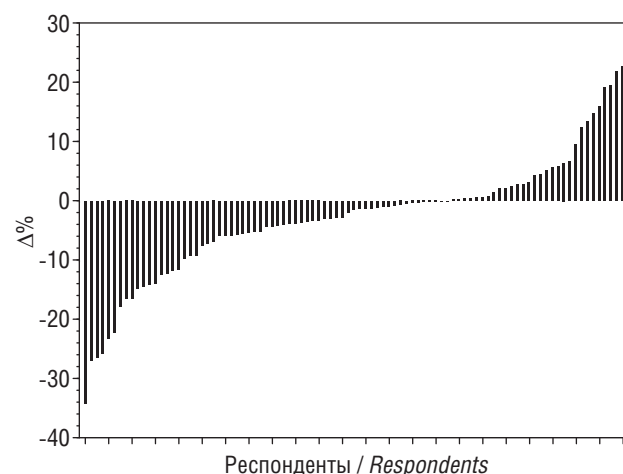
На рис. 7 представлены изменения в потреблении фруктов и фруктовых соков участниками исследования, которые варьировали от -22,8 до +61,5%. Часть участников (38,3%) увеличили потребление фруктов

и фруктовых соков, и сопоставимая часть лиц (39,4%) – уменьшила. У 22,3% обследованных наблюдались совпадающие значения (разности, равные 0), уровень потребления не изменился. Слабая статистически значимая отрицательная взаимосвязь отмечалась между разностями вкладов фруктов (фруктовых соков) и яиц ( $r_s=-0,397$ ;  $p=0,036$ ) и супов (соусов) ( $r_s=-0,299$ ;  $p=0,014$ ). Взаимосвязи между разностями вкладов фруктов (фрук-



**Рис. 5.** Разности (между возрастaми 43 и 15 лет) в процентном вкладе ( $\Delta\%$ ) в общую массу суточного рациона для хлебобулочных изделий у респондентов, включенных в когорту ( $n=94$ ) проспективного исследования

**Fig. 5.** Differences (between ages 43 and 15 years) in the percentage contribution ( $\Delta\%$ ) of bread and bakery products to the total weight of the daily diet among respondents included in the cohort ( $n=94$ ) of the prospective study



**Рис. 6.** Разности (между возрастaми 43 и 15 лет) в процентном вкладе ( $\Delta\%$ ) в общую массу суточного рациона для сладостей и кондитерских изделий у респондентов, включенных в когорту ( $n=94$ ) проспективного исследования

**Fig. 6.** Differences (between ages 43 and 15 years) in the percentage contribution ( $\Delta\%$ ) of sweets and confectionery to the total weight of the daily diet among respondents included in the cohort ( $n=94$ ) of the prospective study

товых соков) с другими группами пищевых продуктов в общую массу СР описаны выше. Увеличение с возрастом доли фруктов (фруктовых соков) в СР ассоциировалось с уменьшением потребления мяса, яиц и супов.

В качестве одного из подходов в исследовании феномена «трекинга» потребления основных групп пищевых продуктов и блюд в когорте лиц мужского пола с подросткового (15 лет) до зрелого взрослого возраста (43 года) был применен корреляционный анализ. Трекинг-корреляции Спирмена между исходными (в возрасте 15 лет) значениями вкладов (%) основных групп пищевых продуктов в общую массу СР и их значениями на последующих этапах проспективного наблюдения представлены в табл. 4. Статистически значимая слабая положительная взаимосвязь для большинства потребляемых продуктов, за исключением мяса и мясных продуктов, яиц, растительных масел, макаронных изделий, овощей и овощных соков, наблюдалась в подростковом возрасте, между 15 и 17 годами. К 22 годам статистически значимая взаимосвязь сохранилась лишь в потреблении животных жиров, а к 43 годам – в потреблении каш и крупяных изделий.

Таким образом, результаты корреляционного анализа продемонстрировали, что пищевые привычки как определенная модель питания являются относительно устойчивыми лишь в подростковом возрасте.

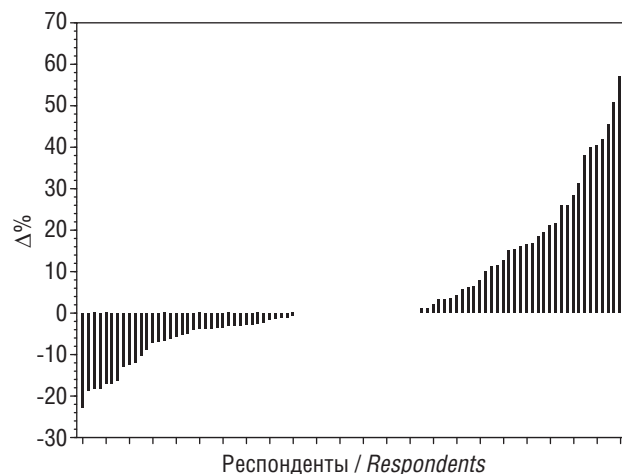
## Обсуждение

Участниками данного исследования были лица мужского пола, отобранные для оценки питания на 4 повторных обследованиях в возрасте 15, 17, 22 и 43 лет.

Период перехода от подросткового возраста во взрослую жизнь богат событиями, и в это время юноша сталкивается со многими обстоятельствами. Пищевые привычки в подростковом возрасте и здоровье во взрослом возрасте могут иметь общие детерминанты, такие как осведомленность о здоровье и социально-экономические факторы. Характер питания в подростковом возрасте также может иметь независимое долгосрочное влияние на текущее и будущее состояние здоровья.

Следует отметить, что это первое российское исследование, в котором оценивали временную динамику потребления пищи от среднего подросткового до среднего взрослого возраста. Когорта представляла собой однородную группу мужчин 1971–1972 гг. рождения с одинаковым подходом к оценке рациона на всех этапах проспективного диспансерного наблюдения. Отсутствие статистически значимых различий в потреблении основных пищевых продуктов и приемов пищи между группами респондентов, завершивших и не завершивших 28-летнее проспективное наблюдение, позволило комплексно интерпретировать полученные данные.

Результаты данного исследования позволили изучить динамику в характере питания лиц мужского пола с подросткового до взрослого возраста и оценить устойчивость отдельных пищевых привычек и рациона



**Рис. 7.** Разности (между возрастaми 43 и 15 лет) в процентном вкладе ( $\Delta\%$ ) в общую массу суточного рациона для фруктов и фруктовых соков у респондентов, включенных в когорту ( $n=94$ ) проспективного исследования

**Fig. 7.** Differences (between ages 43 and 15 years) in the percentage contribution ( $\Delta\%$ ) of fruit, fruit juices to the total weight of the daily diet among respondents included in the cohort ( $n=94$ ) of the prospective study

в целом. В нашем исследовании статистически значимый трекинг от подросткового до взрослого возраста отмечен в отношении лишь одной группы продуктов – каш и крупяных изделий, потребление которых возрастало к 43 годам. По потреблению остальных групп продуктов не выявлено достоверной динамики, однако отмечено, что внутри модели питания между отдельными пищевыми продуктами существует взаимосвязь, оказывающая влияние на уровень их присутствия в рационе.

Результаты этого исследования показали, что с возрастом менялись пищевые привычки. Так, по прошествии 28 лет наблюдалось увеличение потребления мяса, рыбы и морепродуктов, яиц, растительных масел и снижение потребления животных жиров, хлеба и хлебобулочных изделий, сладостей и кондитерских изделий. Кроме того, наблюдалась тенденция к увеличению потребления фруктов и фруктовых соков.

Другие исследования, подобные нашему, также продемонстрировали значительные изменения пищевых привычек участников от подросткового возраста к взрослому, но немного по-другому. Например, лонгитудинальное исследование по изучению изменений в питании от подросткового (11–12 лет) до взрослого возраста (32–33 года), проведенное А.А. Лейк и соавт. (2006) [7] с участием 194 респондентов мужского и женского пола, показало снижение потребления продуктов с содержанием жира и/или сахара, а также молока и молочных продуктов, при увеличении потребления фруктов и овощей. Динамику в потреблении хлеба, круп и картофеля, фруктов и овощей, мяса и рыбы наблюдали в период перехода от подросткового возраста к взрослому. У мужчин по сравнению с женщинами увеличилось потребление мяса и рыбы, а потребление

Таблица 4. Трекинг-корреляции Спирмена ( $r_s$ ) между вкладами (%) основных групп пищевых продуктов и блюд в общей массе/весе суточного рациона лиц мужского пола в возрасте от 15 до 43 летTable 4. Spearman tracking correlations ( $r_s$ ) between the contributions (%) of the main food groups and meals in the total weight of the daily diet of males aged 15 to 43 years

Возраст, годы Age, years	Группы пищевых продуктов / Food groups												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
	15 лет / at the age of 15												
17	-0,281*** (232)	0,107 (232)	-0,151* (232)	0,066 (232)	0,149* (232)	-0,249*** (232)	0,027 (232)	0,195** (232)	0,161* (232)	-0,057 (232)	0,081 (232)	-0,152* (232)	0,261*** (232)
22	-0,054 (137)	0,012 (137)	0,124 (137)	0,083 (137)	0,097 (137)	-0,258** (137)	0,068 (137)	0,120 (137)	-0,077 (137)	-0,057 (137)	0,075 (137)	0,026 (137)	-0,087 (137)
43	0,016 (94)	0,191 (94)	0,137 (94)	0,124 (94)	0,008 (94)	-0,005 (94)	0,051 (94)	-0,134 (94)	0,241* (94)	0,074 (94)	0,101 (94)	0,092 (94)	-0,060 (94)

Примечание. 1 – молоко и молочные продукты; 2 – мясо и мясные продукты; 3 – рыба и морепродукты; 4 – яйца; 5 – супы, соусы; 6 – животные жиры; 7 – растительные масла; 8 – хлеб и хлебобулочные изделия; 9 – каши (крупа и изделия); 10 – макаронные изделия; 11 – овощи, овощные соки (пюре); 12 – фрукты, фруктовые соки (пюре); 13 – сладости и кондитерские изделия.

\* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

Note. 1 – milk and dairy products; 2 – meat and meat products; 3 – fish and seafood; 4 – eggs; 5 – soups, sauces; 6 – animal fats; 7 – vegetable oils; 8 – bread and bakery products; 9 – porridges (cereal products); 10 – pasta; 11 – vegetables, vegetable juices (puree); 12 – fruit, fruit juices (puree); 13 – sweets and confectionery.

\* –  $p \leq 0,05$ ; \*\* –  $p \leq 0,01$ ; \*\*\* –  $p \leq 0,001$ .

молока и молочных продуктов снизилось. Лица, понизившие свой социально-экономический статус в этот период, увеличили потребление хлеба, круп и картофеля. Авторы пришли к выводу, что рацион респондентов значительно менялся с возрастом в сторону большего соблюдения рекомендаций по здоровому питанию. В некоторых исследованиях было обнаружено, что модель питания в подростковом возрасте является важным, хотя и слабым предиктором изменений в питании во взрослом возрасте. На изменения в питании влияли такие факторы, как пол, смена места жительства и социально-экономический статус [9], в отличие от нашего исследования, в котором эти аспекты не анализировали.

Исследование динамики характера питания лиц за 25-летний период наблюдения, проведенное в Великобритании между 1975 и 2000 гг., в отличие от нашего исследования, выявило значительные изменения в рационах участников. В частности, отмечено увеличение потребления фруктов и овощей (на 7%) при уменьшении потребления продуктов, содержащих жир и/или сахар (на 1%), хлеба, круп и картофеля (на 4%), а также молока и молочных продуктов (на 2%), в то время как уровень потребления мяса и рыбы оставался прежним [18].

Результаты 21-летнего исследования AGAHS показали, что за период с 13 до 33 лет калорийность рациона лиц мужского пола увеличилась за счет увеличения доли жира, углеводов и белка в суточной калорийности [12]. Исследователи G. Bertheke Post и соавт. установили, что пищевые привычки имеют тенденцию меняться, особенно в возрасте 21 года [18]. Так, максимальное потребление энергии, общего жира и углеводов, витамина С у мужчин достигает пика в возрасте 21 года, а затем снижается. Также серьезные изменения в характере питания отмечались у респондентов в возрасте 16 лет, что, по мнению авторов, предполагает связь между изменениями рациона и такими переходными жизненными этапами, как окончание школы, переезд из родительского дома и получение высшего образования. В настоящем исследовании не удалось отследить подобных результатов, рацион в возрасте 22 лет не выделялся максимальной долей потребления какого-то продукта в сравнении с другими возрастными периодами. Исключение составили только приготовленные блюда (супы), доля которых в СР у респондентов в этом возрасте была максимальной.

Человек в возрастном периоде от 15 до 43 лет подвержен серьезным изменениям как в образе жизни, так и в образе мышления, включая осознание необходимости укрепления здоровья и ведения здорового образа жизни. С этим, возможно, связаны наблюдаемые у респондентов настоящего исследования протективные изменения в характере питания в виде увеличения потребления фруктов.

Ограничением нашего исследования, как и всех долгосрочных проспективных когортных исследований, является истощение исходной выборки, в основном из-за низкого отклика приглашенных к обследованию, которое могло повлиять на результаты. Оценка питания

в ходе исследования проводилась однократно, и это обстоятельство также могло привести к некоторым некорректным данным.

## Заключение

Результаты продолжительного проспективного наблюдения за питанием лиц мужского пола с подросткового до зрелого взрослого возраста показали, что их пищевые привычки и предпочтения, сформированные в подростковом периоде, значительно изменялись с возрастом. В частности, наблюдалась положительная динамика в питании, характеризовавшаяся увеличением потребления рыбы, растительных масел, фруктов и фруктовых соков, а также снижением потребления животных жиров, сладостей и кондитерских изделий. В то же время возможно, что на протяжении большого

отрезка жизни исследуемого контингента – от подросткового до зрелого взрослого возраста – на характер питания оказывали влияние социально-экономические факторы, а также изменившийся ассортимент пищевых продуктов и блюд. Эти данные предоставляют важную информацию для профилактической службы и общественного здравоохранения в направлении выделения приоритетов и разработке превентивных мер.

Наблюдаемые изменения в пищевых привычках в разном возрасте обосновывают необходимость более детального изучения и отслеживания характера питания на каждом возрастном этапе, и главным образом в проспективных когортных исследованиях. Это позволило бы адаптировать профилактические меры и разработать целевые программы профилактики среди населения с учетом особенностей питания на каждом конкретном возрастном этапе, тем самым способствовать повышению эффективности превентивных мер.

## Сведения об авторах

*Драпкина Оксана Михайловна (Oksana M. Drapkina)* – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, заведующий кафедрой терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ODrapkina@gnicpm.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

*Дадаева Валида Арсланалиевна (Valida A. Dadaeva)* – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, магистр кафедры общественного здоровья, здравоохранения и гигиены РУДН (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.dadaeva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0348-4480>

*Розанов Вячеслав Борисович (Vyatcheslav B. Rozanov)* – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: vbrozanov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7090-7906>

*Карамнова Наталья Станиславовна (Natalia S. Karamnova)* – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: NKaramnova@gnicpm.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8604-712X>

*Концевая Анна Васильевна (Anna V. Kontsevaya)* – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России, профессор кафедры терапии и профилактической медицины ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: AKontsevaya@gnicpm.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>

*Елиашевич Софья Олеговна (Sofia O. Eliashevich)* – врач-диетолог, руководитель лаборатории изучения и коррекции пищевого поведения отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: elsofol@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0143-0849>

*Котова Марина Борисовна (Marina B. Kotova)* – кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mkotova@gnicpm.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6370-9426>

*Иванова Елена Ильинична (Elena I. Ivanova)* – ведущий редактор отдела профилактики метаболических нарушений ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: Ellvanova@gnicpm.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1282-6366>

## Литература/References

1. GBD 2017 Diet Collaborators. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2019; 393 (10 184): 1958–72. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30041-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30041-8)
2. Stea T.H., Holvik K., Bryntesen C.S., Myhre J.B. Changes in food habits amongst Norwegian adolescents in 2016 and 2019 according to gender and socioeconomic status. *Food Nutr Res*. 2021; 65: 10.29219/fnr.v65.6262. DOI: <https://doi.org/10.29219/fnr.v65.6262>
3. Winpenny E.M., Penney T.L., Corder K., White M., van Sluijs E.M.F. Change in diet in the period from adolescence to early adulthood: a systematic scoping review of longitudinal studies. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017; 14 (1): 60. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12966-017-0518-7>
4. Winpenny E.M., van Sluijs E.M.F., White M., Klepp K.I., Wold B., Lien N. Changes in diet through adolescence and early adulthood: longitudinal trajectories and association with key life transitions. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018; 15 (1): 86. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12966-018-0719-8>
5. Neumark-Sztainer D., Wall M.M., Chen C., Larson N.I., Christoph M.J., Sherwood N.E. Eating, activity, and weight-related problems from adolescence to adulthood. *Am J Prev Med*. 2018; 55 (2): 133–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.04.032>
6. Mikkilä V., Räsänen L., Raitakari O.T., Pietinen P., Viikari J. Longitudinal changes in diet from childhood into adulthood with respect to risk of cardiovascular diseases: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Eur J Clin Nutr*. 2004; 58 (7): 1038–45. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1601929>
7. Lake A.A., Mathers J.C., Rugg-Gunn A.J., Adamson A.J. Longitudinal change in food habits between adolescence (11–12 years) and adulthood (32–33 years): the ASH30 Study. *J Public Health (Oxf)*. 2006; 28 (1): 10–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/pubmed/fdi082>
8. Harris C., Flexeder C., Thiering E., Buyken A., Berdel D., Koletzko S., et al. Changes in dietary intake during puberty and their determinants: results from the GINIplus birth cohort study. *BMC Public Health*. 2015; 15: 841. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2189-0>
9. Cruz F., Ramos E., Lopes C., Araújo J. Tracking of food and nutrient intake from adolescence into early adulthood. *Nutrition*. 2018; 55–56: 84–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2018.02.015>
10. Bricarello L.P., de Almeida Alves M., Retondario A., de Moura Souza A., de Vasconcelos F.A.G. DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) and overweight/obesity in adolescents: the ERICA study. *Clin Nutr ESPEN*. 2021; 42: 173–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.02.001>
11. Bricarello L.P., de Moura Souza A., de Almeida Alves M., Retondario A., Fernandes R., Santos de Moraes Trindade E.B., et al. Association between DASH diet (Dietary Approaches to Stop Hypertension) and hypertension in adolescents: a cross-sectional school-based study. *Clin Nutr ESPEN*. 2020; 36: 69–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.02.004>
12. Craigie A.M., Lake A.A., Kelly S.A., Adamson A.J., Mathers J.C. Tracking of obesity-related behaviours from childhood to adulthood: a systematic review. *Maturitas*. 2011; 70 (3): 266–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2011.08.005>
13. Kibe L.W., Bazargan M. Fruit and vegetable intake among older African American and Hispanic adults with cardiovascular risk factors. *Gerontol Geriatr Med*. 2022; 8: 23337214211057730. DOI: <https://doi.org/10.1177/23337214211057730>
14. American Diabetes Association; 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care*. 2020; 43 (suppl 1): S163–82. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc20-S013>
15. Willmott T.J., Mathew A., Luck E., Rundle-Thiele S., Carins J., Vincze L., et al. Participatory design application in obesity prevention targeting young adults and adolescents: a mixed-methods systematic scoping review protocol. *Syst Rev*. 2022; 11 (1): 51. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-022-01900-z>
16. Brown D.J., Charlesworth J., Hagger M.S., Hamilton K. A Dual-process model applied to two health-promoting nutrition behaviours. *Behav Sci (Basel)*. 2021; 11 (12): 170. DOI: <https://doi.org/10.3390/bs11120170>
17. Kaikkonen J.E., Mikkilä V., Raitakari O.T. Role of childhood food patterns on adult cardiovascular disease risk. *Curr Atheroscler Rep*. 2014; 16 (10): 443. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11883-014-0443-z>
18. Bertheke Post G., de Vente W., Kemper H.C., Twisk J.W. Longitudinal trends in and tracking of energy and nutrient intake over 20 years in a Dutch cohort of men and women between 13 and 33 years of age: the Amsterdam growth and health longitudinal study. *Br J Nutr*. 2001; 85 (3): 375–85. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn2000249>



**Для корреспонденции**

Махова Анна Александровна – доктор медицинских наук,  
доцент кафедры клинической фармакологии  
ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
Минздрава России (Сеченовский Университет)  
Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
Телефон: (495) 609-1991  
E-mail: makhova\_a\_a@staff.sechenov.ru  
<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Ших Е.В., Махова А.А., Ших Н.В., Никитин Е.Ю.

## Социальный джетлаг: возможности микронутриентной поддержки

Social jetlag: possibilities  
of micronutrient support

Shich E.V., Makhova A.A., Shikh N.V.,  
Nikitin E.Yu.

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

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

*Под понятием «социальный джетлаг» подразумевается асинхронное взаимодействие биологических часов человека с окружающим ритмом жизни, возникающее в основном в результате интенсивной работы. В основе последствий социального джетлага лежит депривация сна, или хроническое ограничение сна, вызванное социальными факторами: широкое использование электронных продуктов и сетей, интенсивный круглосуточный график работы, хронические заболевания.*

**Цель работы** – на основании анализа опубликованных данных определить витамины, макро- и микроэлементы и другие микронутриенты, обеспеченность которыми важна для поддержки организма при нарушениях циркадных ритмов и ограничениях сна, так называемом социальном джетлаге.

**Материал и методы.** Проведен анализ 78 источников литературы из библиографических баз PubMed и Google Scholar с подробным разбором данных опубликованных в них исследований.

**Результаты.** Нарушение сна и циркадных часов влияет на когнитивные функции, повышая риск тревожных и депрессивных расстройств; усиливает процессы хронического воспаления, окислительного стресса, кардиометаболических нарушений. Собраны научные данные о том, что дефицит в рационе таких микронутриентов, как магний, фолаты, полиненасыщенные жирные кислоты семейства  $\omega$ -3, пробиотики, может усугублять последствия социального джетлага и повышать риски хронических заболеваний. Профилактический курсовой прием этих микронутриентов целесообразен в группах риска, предрасположенных к социальному джетлагу.

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

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

**Для цитирования:** Ших Е.В., Махова А.А., Ших Н.В., Никитин Е.Ю. Социальный джетлаг: возможности микронутриентной поддержки // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 85–95. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-85-95>

**Статья поступила в редакцию** 30.03.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

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

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

**For citation:** Shich E.V., Makhova A.A., Shikh N.V., Nikitin E.Yu. Social jetlag: possibilities of micronutrient support. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 85–95. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-85-95> (in Russian)

**Received** 30.03.2022. **Accepted** 04.05.2022.

**Заключение.** В группах риска развития социального джетлага наряду с разнообразным и полноценным питанием, гигиеной сна необходимо обеспечить целевую супплементацию магнием, фолатами, полиненасыщенными жирными кислотами семейства  $\omega$ -3 и пробиотическими продуктами.

**Ключевые слова:** социальный джетлаг; магний; фолаты; полиненасыщенные жирные кислоты семейства  $\omega$ -3; пробиотики; куркумин

*The concept of social jetlag refers to asynchronous communication of a person's biological clock with tempo of modern living, which occurs mainly as a result of intensive work. At the core of social jetlag is sleep deprivation or chronic sleep restriction caused by social factors: pervasive use of electronic solutions and networks, intensive round the clock operation, chronic diseases.*

**The aim** of the work was to determine vitamins, minerals, and other micronutrients, the availability of which is important for supporting the organism in case of circadian rhythm sleep disorders and sleep restrictions, the so-called social jetlag.

**Material and methods.** The analysis of 78 sources from PubMed and Google Scholar bibliographic bases was carried out with a detailed analysis of data from the published studies.

**Results.** Circadian rhythm sleep disorders and sleep restrictions affects cognitive functions, increasing risk of anxiety and depressive disorders, enhances processes of chronic inflammation, oxidative stress, cardiometabolic disorders. Scientific evidence has been collected that lack of such elements as magnesium, folates, omega-3 polyunsaturated fatty acids and probiotics in diet can worsening effects of social jetlag and increase the risk of chronic diseases. Preventive course intake of this micronutrients is reasonable in people predisposed to social jetlag.

**Conclusion.** In risk groups of people predisposed to social jetlag, along with diverse diet and adequate nutrition, sleep hygiene, it is necessary to provide targeted supplementation with magnesium, folates, omega-3 polyunsaturated fatty acids and probiotic products.

**Keywords:** social jetlag; magnesium; folates; omega-3 polyunsaturated fatty acids; probiotics; curcumin

**М**одернизация общества привела к определенным социальным изменениям, нарушающим привычный ритм: стиранию очерченных границ рабочего времени, проведению ночных спортивных мероприятий, круглосуточному режиму работы магазинов. Наряду с этим возрастает потребление энергетических напитков, сокращается время на приготовление пищи и изменяются пищевые привычки в пользу потребления фастфуда [1, 2]. Среди населения наблюдается повышение приверженности к западной диете, характеризующееся наличием продуктов с высоким содержанием сахара, соли и насыщенных жиров [3].

Помимо изменений в моделях потребления пищи, в современном обществе возрастает время воздействия искусственного света в ночное время и использования электронных устройств (до 24 ч в сутки/7 дней в неделю). Последнее может задерживать начало сна и, таким образом, нарушать циркадные ритмы, что становится потенциальным фактором риска развития ожирения, депрессии и тревожных расстройств [4]. Существуют естественные различия в индивидуальном предпочтении времени отхода ко сну и субъективном времени пиковой активности, представляющие собой индивидуальный хронотип. По сравнению с утренним, люди с вечерним хронотипом предпочитают более позднее время отхода ко сну/пробуждения. При этом данная категория граждан находится в группе повышенного риска набора избыточной массы тела, раз-

вития депрессивных расстройств, сахарного диабета и артериальной гипертензии по сравнению с обладателями утреннего хронотипа [5]. Однако степень связи хронотипа с эндокринными, метаболическими и гемодинамическими изменениями у здоровых взрослых еще предстоит тщательно изучить.

«Обычные» рабочие графики также могут приводить к нарушению циркадных ритмов из-за недосыпания в рабочие дни, особенно при вечернем хронотипе. Кроме того, большинство школьных и рабочих графиков ориентированы на утро, и это вынуждает обладателей вечернего хронотипа использовать будильник, чтобы согласовать время бодрствования с социальными обязанностями. Время сна в этом случае сокращается и формируются предпосылки к социальной десинхронизации [6] между внутренними циркадными часами и фактическим временем сна/бодрствования, что потенциально влияет в том числе и на метаболическое здоровье.

Социальный джетлаг, определяемый разницей между средней точкой сна в выходные и рабочие дни, впервые был описан М. Wittman и соавт. в качестве меры смещения циркадных ритмов. Исследования показали, что социальная смена часовых поясов ведет к нарушению обмена веществ и ожирению, связана с повышенным потреблением насыщенных жиров, сладостей и нездоровыми пищевыми привычками, включая увеличение количества перекусов, учащение пропуска завтрака,

уменьшение потребления фруктов и овощей и продолжительности приема пищи как у подростков, так и у взрослых [7].

Социальный джетлаг может повышать риск сердечно-сосудистых заболеваний, о чем свидетельствуют более низкие уровни липопротеинов высокой плотности, более высокие уровни триглицеридов и снижение чувствительности к инсулину [8]. Наряду с метаболическими изменениями социальный джетлаг, приводящий к дефициту сна, повышает импульсивность, снижает внимание, усугубляет тревожные и депрессивные расстройства, что в целом значительно сказывается на качестве жизни.

В ходе проведения исследований был накоплен ряд научных данных о повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и рака груди среди женщин, работающих посменно [9, 10].

Регулярный менструальный цикл является важным показателем физического и психологического здоровья женщин [11]. Нарушения циркадной ритмичности ассоциированы с аномальной экспрессией гена циркадных ритмов. Физиологические процессы внутри организма, в том числе ритмичность синтеза половых гормонов, управляющих менструальным циклом, посредством синхронизации клеточной активности связаны с внешней средой механизмом обратной связи. Это обеспечивает стабильное взаимодействие между циркадными ритмами, сном и менструальным циклом. По данным статистики, частота нарушений менструального цикла колеблется от 49 до 80% [12]. Стрессогенные факторы являются причиной нарушений менструального цикла у 25% пациенток. Большинство нарушений функциональные. В условиях урбанизации в качестве причины нарушений менструального цикла все чаще выступает повседневный стресс вследствие социального джетлага [13].

Социальный десинхронизм имеет значимые последствия для организма человека: приводит к развитию дистресса субъективного типа; более яркой выраженности симптоматики имеющихся нарушений психики и психических заболеваний; более частому обострению соматической патологии [9, 10].

Исследования свидетельствуют о популяционном дефиците некоторых микронутриентов, которые могут способствовать усугублению последствий социального джетлага, особенно в группах риска, в том числе магния, фолатов, полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) семейства  $\omega$ -3 [14–16].

Использование и оценка возможности и эффективности микронутриентной поддержки при социальном джетлаге – новое и актуальное направление профилактической медицины.

## Микронутриентная поддержка при социальном джетлаге

### Магний

Магний в качестве кофактора участвует более чем в 300 ферментных системах [17]. Цикл сна и бодрство-

вания регулируется супрахиазматическим ядром головного мозга. Одна из основных неврологических функций магния – его взаимодействие с рецептором N-метил-D-аспартата (NMDA), который активируется при связывании глутамата и опосредует приток ионов  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^{+}$  и отток ионов  $\text{K}^{+}$ . Когда концентрация  $\text{Mg}^{2+}$  снижается, блокируется меньшее количество NMDA-каналов, формируется повышенный возбуждающий постсинаптический потенциал, который может привести к окислительному стрессу и гибели нейронов [18]. Другим механизмом, вовлекающим  $\text{Mg}^{2+}$  в гипервозбудимость нейронов, является его способность регулировать функцию тормозных нейромедиаторов. В случае низкой концентрации  $\text{Mg}^{2+}$  мембранный потенциал будет выше, что снимает блокаду  $\text{Mg}^{2+}$  рецепторов NMDA и способствует повышенной возбудимости нейронов. Необходимо отметить, что аномальная глутаматергическая нейротрансмиссия связана со многими неврологическими и психическими расстройствами, включая мигрень, хроническую боль, эпилепсию, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, депрессию и тревогу. Рецептор NMDA также задействован в  $\text{Mg}^{2+}$ -зависимой регуляции активности синтазы оксида азота, вызывая его высвобождение, который, в свою очередь, участвует в процессах вазодилатации, регуляции транскрипции генов и высвобождения нейротрансмиттеров [19, 20].

Использование добавок магния как в профилактических, так и в лечебных дозировках, превышающих суточную потребность, уменьшает симптомы бессонницы в клинических исследованиях [21]. Низкое потребление магния с пищей в значительной степени ассоциировано с повышенным риском развития депрессии [21, 22]. Основными диетическими источниками магния являются зеленые листовые овощи, цельнозерновые продукты, орехи, семечки и бобовые. На воду приходится около 10% ежедневного потребления магния [23].

Дефицит магния – не редкость среди населения в целом: его потребление с годами уменьшилось, особенно в западном мире. По данным исследований, до 30% жителей больших городов могут испытывать дефицит магния [21]. Гипомагниемия определяется как концентрация магния в сыворотке  $<0,75$  ммоль/л [24, 25]. В 2021 г., согласно МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», рекомендуемые нормы потребления магния для взрослых повышены с 400 до 420 мг/сут [26].

Ранние признаки снижения обеспеченности организма магнием малоспецифичны, они могут включать потерю аппетита, вялость, тошноту, рвоту, повышенную утомляемость, слабость и др. [21]. Более выраженный дефицит этого макроэлемента может проявляться симптомами повышенной нервно-мышечной возбудимости, такими как тремор, тетания, мышечные и генерализованные судороги. Следствием гипомагниемии могут быть сердечные аритмии, включая предсердную и желудочковую тахикардию, удлинение интервала Q–T и желудочковую тахикардию типа «пируэт» [27], повышение метаболических рисков.

Хорошо известно, что магний действует как сенситизатор инсулина, индуцируя аутофосфорилирование рецепторов инсулина и регулируя активность тирозинкиназы на этих рецепторах. Кроме того, магний может напрямую влиять на активность переносчика глюкозы 4 (GLUT4) и помогать регулировать поглощение глюкозы клеткой [19]. Следовательно, диеты с более высоким содержанием магния связаны со значительно более низким риском развития сахарного диабета. В нескольких исследованиях продемонстрировано, что снижение внутриклеточного уровня магния может привести к повышению резистентности к инсулину [28]. Установлено, что увеличение общего потребления магния на 100 мг/сут снижает риск развития сахарного диабета на статистически значимые 15% [29]. Более того, метаанализ 8 проспективных когортных исследований, в которых приняли участие 271 869 мужчин и женщин, показал статистически значимую обратную связь между потреблением магния с пищей и риском развития сахарного диабета 2 типа [30]. При этом снижение относительного риска составило 23% при сравнении самого высокого и самого низкого уровней потребления [18, 30]. Дополнительное экзогенное поступление в организм магния представляется целесообразным с точки зрения нормализации параметров гликемии у лиц с высоким риском сахарного диабета [31].

Гипомагниемия также часто связана с другими нарушениями электролитного баланса, такими как гипокалиемия и гипокальциемия. Поскольку при социальном джетлаге повышены кардиометаболические риски, а также риски нарушения углеводного обмена, устранение гипомагниемии становится одной из важнейших составляющих профилактической медицины.

Многие эксперты по питанию считают, что идеальное потребление магния должно основываться на массе тела (например, 4–6 мг на 1 кг/сут) [32]. Для профилактики дефицита магния в условиях социального джетлага целесообразно применять органические соединения магния (цитрат магния, глюконат, оротат или аспартат), которые хорошо переносятся и могут быть использованы для длительной микронутриентной поддержки [25]. Результаты исследований у здоровых добровольцев позволили сделать вывод, что наибольшей биодоступностью обладает цитрат магния [33]. На российском рынке представлено большое количество препаратов и биологически активных добавок к пище, содержащих магний, в том числе цитрат магния, имеющий высокую биодоступность (35–38%) (Солгар, США; 200 мг элементарного магния в одной таблетке) [34, 35].

### Фолаты

Еще одним важным микронутриентом для поддержки репродуктивного и психического здоровья в условиях социального джетлага являются фолаты.

Фолаты – природная форма витамина B<sub>9</sub> в пищевых продуктах, общий термин для семейства соединений, включающего фолиевую кислоту (синтетическое соединение этого семейства) и его производные, является

важным кофактором в одноуглеродном метаболизме, включая метаболизм нуклеотидов, поддержание редокс-статуса клетки и процессы метилирования. Фолаты необходимы для синтеза нуклеотидов и пролиферации клеток, репарации ДНК и стабильности генома [36].

При дефиците сна, который сопровождает социальный джетлаг, усугубляется окислительный стресс – явление, вызванное дисбалансом между продукцией и накоплением активных форм кислорода в клетках и тканях и способностью биологической системы к детоксикации этих реактивных продуктов. Большое количество исследований показало, что окислительный стресс и повышенная продукция активных форм кислорода могут приводить к травме клеток и вызывать ряд заболеваний [37].

При хроническом окислительном стрессе, повреждении токсинами и радиационном воздействии укорачиваются теломеры, представляющие собой тип повторяющейся последовательности нуклеотидов [5'-(TTAGGG)<sub>n</sub>-3'] на концах всех хромосом, которые защищают хромосому от повреждения, в том числе и от слияния с соседними хромосомами. Когда теломеры становятся критически короткими или достаточно поврежденными, запускается передача сигналов о повреждении ДНК, что приводит к различным нарушениям, связанным со старением [38].

Экспериментальные работы показали, что плохое качество сна приводит к укорочению теломер [39]. Добавление фолиевой кислоты может обратить вспять теломерное нарушение, апоптоз и секрецию цитокинов, связанных со старением [37, 40].

Поскольку функционирование фолатов сопряжено с метаболическим циклом метионина, будучи связанным с эндогенными антиоксидантами глутатионом (GSH) и глутатионпероксидазой, наиболее вероятно, что фолиевая кислота может устранять нарушения, связанные с депривацией сна, благодаря своему опосредованному антиоксидантному воздействию [41].

В литературе высказывается гипотеза о том, что фолиевая кислота может защищать клетки посредством эпигенетической модификации: ингибировать процесс реакции на стресс и связанную со старением воспалительную реакцию, опосредуя экспрессию генов, участвующих в регуляции окислительного стресса (TP53), посредством метилирования или деметилирования промотора [42].

Известно, что повышенные концентрации гомоцистеина могут быть результатом дефицита фолиевой кислоты или витамина B<sub>12</sub>. Теория дефицита моноаминов была основной моделью депрессии и привела к появлению антидепрессантов. В соответствии с данной теорией считается, что истощение этих нейротрансмиттеров в центральной нервной системе составляет основу патофизиологии депрессии [43].

Основные антидепрессанты, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, норадреналина и ингибиторы моноаминоксидазы, предназначены для повышения доступности моноаминов (серотонина, норадреналина, дофамина).

Гомоцистеин может получать метильную группу от 5'-метилтетрагидрофолата и повторно метилироваться до метионина, непосредственного предшественника S-аденозилметионина (SAMe), донора реакций метилирования, участвующих в синтезе ДНК, белков, фосфолипидов, нейротрансмиттеров и полиаминов (дофамина, норадреналина и серотонина), роль которых в патогенезе депрессии является значимой [44]. Фолаты напрямую влияют на скорость синтеза тетрагидробиоптерина, кофактора гидроксилирования триптофана, непосредственно участвующего в биосинтезе дофамина, норэпинефрина и серотонина. Недостаточная выработка тетрагидробиоптерина вследствие дефицита фолатов приводит к снижению продукции нейротрансмиттеров, что способствует повышению риска депрессии [45].

В проведенных клинических исследованиях установлено, что более чем у 1/3 пациентов с депрессией снижена обеспеченность фолатами. Лица, страдающие депрессией, имеют более низкий уровень фолатов в сыворотке крови и потребляют их меньше с пищей, чем люди без депрессии [46].

В соответствии с данными отчета Центров контроля и профилактики заболеваний, антидепрессанты являются наиболее часто назначаемыми лекарственными препаратами в США лицам в возрасте 12–44 лет, и третьими по частоте назначения лекарственными средствами, наряду с анальгетиками и антибиотиками, пациентам всех возрастов [47]. Более 10% взрослых в Англии в настоящее время принимают антидепрессанты в связи с клинической симптоматикой депрессии/тревоги. Средняя продолжительность лечения составляет более 2 лет. В ряде клинических исследований показано, что недостаточная эффективность терапии антидепрессантами ассоциирована с низким уровнем фолатов в эритроцитах [48]. Использование фолиевой кислоты в сочетании с антидепрессантами повышает эффективность фармакотерапии депрессивных расстройств [49, 50]. Согласно результатам рандомизированного контролируемого исследования ( $n=127$ ), пациенты с тяжелой депрессией по критериям DSM-III-R, которые наряду с флуоксетином 20 мг/сут получали 500 мкг фолиевой кислоты, через 10 нед терапии продемонстрировали статистически значимо более низкие оценки по шкале Гамильтона по сравнению с группой пациентов, принимавших флуоксетин на фоне плацебо. Наибольший антидепрессивный эффект наблюдался у пациентов с высокой концентрацией фолатов в плазме крови [50]. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с применением в составе комплексной терапии наряду с антидепрессантом (циталопрам 20–40 мг) витаминов группы В в лекарственных дозах ( $B_{12}$  0,5 мг,  $B_9$  2 мг,  $B_6$  25 мг) в течение 52 нед ( $n=153$ ) продемонстрировало достижение ремиссии в 85,5%, в то время как в группе без витаминов ремиссия была достигнута в 75,8% [отношение шансов (ОШ) 2,49; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,12–5,51]. При этом риск последующего рецидива среди тех, кто достиг ремиссии симптомов на 12-й неделе, был ниже в группе лиц, принимавших витамины, чем

в группе плацебо (ОШ 0,33; 95% ДИ 0,12–0,94). Был сделан вывод о том, что витамины группы В не повышали 12-недельную эффективность лечения антидепрессантами, но усиливали и сохраняли ответ на антидепрессанты в течение 1 года [51].

У пациентов с генетическим полиморфизмом метилентетрагидрофолатредуктазы более выраженная регрессия симптомов депрессии была выявлена при включении в комплекс лечения терапевтических доз фолатов ( $>1$  мг) и витамина  $B_{12}$  (50 мкг) [52]. Для профилактики и коррекции дефицита фолатов в максимально короткие сроки целесообразно использовать метилтетрагидрофолат, который представляет собой биологически активное соединение с более высокой биодоступностью, не зависящей от генетических полиморфизмов [53], к тому же оно в терапевтических дозах проявляет антидепрессантные свойства [54]. На фармацевтическом рынке тетрагидрофолат представлен в виде кальциевой соли Метафолин® (Солгар, США).

### **Полиненасыщенные жирные кислоты семейства $\omega$ -3**

При социальном джетлаге повышается риск тревожных расстройств. При дефиците сна повышаются кардиометаболические риски, в том числе за счет повышения уровня провоспалительных цитокинов. Представители  $\omega$ -3 ПНЖК эйкозапентаеновая (ЭПК) и докозагексаеновая (ДГК) кислоты снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний, улучшают когнитивные функции, повышают нейропластичность и оказывают нейропротекторное действие. Из  $\omega$ -3 ПНЖК синтезируются эйкозаноиды, которые связываются с внутриклеточными рецепторами и регулируют транскрипцию генов [55]. ПНЖК – ключевые структурные компоненты фосфолипидных мембран в тканях всего тела и особенно мозга, где именно они определяют биофизические свойства нейрональных мембран. Эти кислоты влияют на восприимчивость рецепторов к моноаминовым нейромедиаторам и передачу сигналов. ПНЖК семейства  $\omega$ -3 накапливаются в мембранных фосфолипидах нервной ткани главным образом в виде ДГК, которая необходима для функционирования мозга [16]. В экспериментальных исследованиях  $\omega$ -3 ПНЖК снижали истощение теломера, подавляли экспрессию антионкогенов, что замедляло процесс старения, вызванный окислительным стрессом [56]. Следует подчеркнуть, что недостаток сна при социальном джетлаге предрасполагает к окислительному стрессу, раннему старению и метаболическим рискам.

$\omega$ -3 ПНЖК могут быть эффективно использованы при профилактике и/или лечении депрессии. Ряд экспериментальных работ продемонстрировал, что у пациентов с депрессией обнаруживается значимое снижение уровня эндогенных  $\omega$ -3 ПНЖК – ЭПК и ДГК, которое может быть связано с воспалительными изменениями [57]. Кроме того, высказано предположение, что пациенты в депрессивном состоянии с исходно низким уровнем  $\omega$ -3 ПНЖК могут получить большую пользу от дополнительного приема ЭПК и ДГК. Несмотря на последние достижения в понимании патофизиологии депрессии, примерно

30% пациентов остаются невосприимчивыми к многоступенчатой терапии антидепрессантами [58]. Одним из объяснений этого явления являются индивидуальные различия в исходных уровнях  $\omega$ -3 ПНЖК в организме или низком  $\omega$ -3 индексе. Анализ данных клинических исследований показал, что среди пациентов, резистентных к антидепрессантам, тяжесть симптомов депрессии уменьшалась при добавлении к терапии  $\omega$ -3 ПНЖК в дозировках от 600–1000 мг/сут. Пациенты с депрессией имели более высокие концентрации ПНЖК семейства  $\omega$ -6 в крови по сравнению с ПНЖК семейства  $\omega$ -3, в отличие от людей без депрессии [59]. Пациенты с депрессией с низким уровнем ДГК и повышенным соотношением  $\omega$ -6/ $\omega$ -3 в крови находились в группе повышенного риска совершения суицида [60]. Исходное повышение уровня провоспалительных цитокинов у пациентов с депрессией является прогностическим фактором положительного ответа на применение в составе комплексной терапии депрессии  $\omega$ -3 ПНЖК за счет их противовоспалительного действия [61]. Данные исследования показали сложную, но потенциально значимую связь между депрессией, воспалением и  $\omega$ -3 ПНЖК.

Стресс при социальном джетлаге является основным фактором риска развития депрессии или посттравматического стрессового расстройства. Дополнительный прием  $\omega$ -3 ПНЖК оказывает положительный эффект при стрессовых расстройствах. У студентов, получавших ДГК и ЭПК (800–1000 мг/сут) в течение 12 нед, наблюдалось снижение симптомов тревоги на 20% по сравнению со студентами, получавшими плацебо. Повышение концентрации ДГК и ЭПК в плазме крови наблюдалось на 3-й неделе исследования, что отрицательно коррелировало с выраженностью симптомов тревоги [62].

Таким образом, противовоспалительное действие ПНЖК способствует профилактике депрессивных расстройств, потенциально повышает эффективность терапии тревожных расстройств, снижает кардиометаболические риски и появление симптомов и синдромов, ассоциированных с социальным джетлагом.

$\omega$ -3 ПНЖК в высокой концентрации содержатся в рыбьем жире, особенно у скумбрии, лососевых, сельди и сардин. Глубоководные сорта рыбы из северных широт, в отличие от фермерских, содержат большее количество  $\omega$ -3 ПНЖК, значимое место в их цепи питания занимает фитопланктон [63]. В качестве сырья для производства высококачественных диетических добавок используются мягкие ткани холодноводных сортов рыб (сардины, скумбрия, хамса), которые наиболее богаты природными ЭПК и ДГК. Среди таких добавок с максимальным количеством этих представителей ПНЖК можно привести Тройная Омега-3 950 мг (504 мг ЭПК + 378 мг ДГК в одной капсуле, Солгар, США), при производстве субстанции для которой с целью максимального сохранения ЭПК и ДГК применяется технология холодного прессования, а с целью очистки от тяжелых металлов и хлорорганических соединений (поскольку исходное сырье может быть загрязнено) используется метод молекулярной дистилляции [64].

### Куркумин

Используемая в качестве пряности желтого цвета куркума (*Curcuma longa*), принадлежащая к семейству имбирных (*Zingiberaceae*), веками эмпирически использовалась в аюрведической и традиционной китайской медицине при самых разных заболеваниях и состояниях. Исследования, проведенные за последние полвека, показали, что фармакологически активные соединения куркуминоиды представляют собой полифенольные пигменты, придающие куркуме желтоватый цвет.

В последние годы отмечается интерес к использованию растительного полифенола куркумина, обладающего противовоспалительными, антиоксидантными и нейропротекторными свойствами в качестве вещества с антидепрессантной активностью [65].

В экспериментальном исследовании показано, что куркумин нормализовал депрессивное поведение, вызванное хроническим стрессом у мышей, усиливал серотонинергическую и дофаминергическую передачу наряду с ингибированием фермента моноаминоксидазы [66]. Дополнительные исследования продемонстрировали, что куркумин может повышать уровень норадреналина, серотонина и дофамина в лобной коре, гиппокампе и стриатуме у крыс [67].

Хроническое воздействие умеренного стресса у мышей индуцировало активацию микроглии и избыточную экспрессию цитокинов – интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), ИЛ-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) в медиальной префронтальной коре параллельно со структурными изменениями нейронов. Эффект объясняется ингибированием воспалительного пути ИЛ-1 $\beta$  [68]. В экспериментальных исследованиях показано, что куркумин предотвращал развитие депрессивного поведения у стрессированных крыс, снижая экспрессию мРНК провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$ ) и соотношение кинуренин/триптофан [69].

Клиническая депрессия характеризуется воспалительными каскадами, о чем свидетельствуют повышенные концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке и в тканях центральной нервной системе. Учитывая известное действие куркумина на иммунновоспалительные пути, ключевую роль ИЛ-1 $\beta$  и активации микроглии в патофизиологии депрессии, можно определить возможные точки приложения в профилактике повреждений, вызванных социальным джетлагом. Были проведены метаанализы, в которых был сделан вывод о том, что куркумин может быть эффективен при депрессии: проведенный в 2017 г. [70] включал 6 исследований с участием 377 пациентов, сравнивающих использование куркумина с плацебо: объединенная стандартизированная средняя разница с исходными баллами по шкале оценки депрессии Гамильтона (объединенная стандартизированная средняя разница -0,344; 95% ДИ от -0,558 до -0,129;  $p=0,002$ ) подтверждала клиническую эффективность куркумина (250 мг 2 раза в день, 30 дней). Метаанализ L. Fusar-Poli и соавт., который включал 10 исследований с участием 531 пациента, подтвердил эффектив-

ность куркумина в качестве дополнительного средства к стандартной терапии [71]. В клинических исследованиях было показано, что куркумин (250 мг 2 раза в сутки) снижает уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ФНО $\alpha$  и С-реактивного белка у пациентов с депрессией [72].

### Пробиотики

В последнее время активно ведется изучение функций микробиоты, связанных с осью «кишечник–мозг» или осью «печень–кишечник». Установлено, что значительная часть метаболитов, циркулирующих в крови млекопитающих, происходит из кишечного микробного сообщества, а наличие или отсутствие кишечной микробиоты влияет на метаболический профиль в органах, удаленных от кишечника, таких как мозг. Более того, микробиота продуцирует соединения, которые нацелены на конкретные нейронные системы, вовлеченные в ось «кишечник–мозг»: нейромедиаторы и нейромодуляторы, такие как дофамин, норадреналин, ацетилхолин и  $\gamma$ -аминомасляная кислота [73]. Существует гипотеза о наличии связи на физиологическом уровне между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью (регуляция стресса) и кишечным микробиомом.

Метаанализ, включивший данные 5 рандомизированных контролируемых исследований (458 пациентов), продемонстрировал, что положительное влияние пробиотиков на настроение является статистически значимым как у здоровых, так и у страдающих депрессией людей [74]. Наиболее часто используемым пробиотическим штаммом был *Lactobacillus casei*, а продолжительность периода лечения варьировала от 3 нед до 6 мес.

Другие метаанализы показали, что пробиотики могут значительно уменьшить психологические симптомы тревоги, депрессии и стресса у здоровых людей [75, 76] и у пациентов с депрессией [76].

### Заключение

В современном мире под понятием «социальный джетлаг» подразумевается асинхронное взаимодействие биологических часов человека с окружающим ритмом жизни, возникающее в основном в результате интенсивной работы. В основе последствий социального джетлага лежит депривация сна или хроническое ограничение сна, вызванное социальными факторами: широкое использование электронных продуктов и сетей, интенсивные круглосуточные графики работы, хронические заболевания. Социальный джетлаг и нарушение циркадных ритмов, в свою очередь, вызывают хронический дефицит сна из-за позднего отхода ко сну и раннего пробуждения [77]. Нарушение сна и циркадных часов изменяет когнитивные функции, повышает риск тревожных и депрессивных расстройств; предрасполагает к хроническому воспалению, окислительному стрессу, кардиометаболическим нарушениям.

Микронутриентная поддержка при социальном джетлаге представляет собой новое направление профилактической медицины. В связи с этим профилактический курсовой прием таких нутриентов, как магний, фолаты,  $\omega$ -3 ПНЖК, пробиотики и куркумин, целесообразен в группах риска, предрасположенных к социальному джетлагу.

### Сведения об авторах

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

**Ших Евгения Валерьевна** (*Evgenia V. Shikh*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

E-mail: shikh\_e\_v@staff.sechenov.ru

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

**Махова Анна Александровна** (*Anna A. Makhova*) – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии

E-mail: makhova\_a\_a@staff.sechenov.ru

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

**Ших Надежда Валерьевна** (*Nadezhda V. Shikh*) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики ИПО

E-mail: shikh\_n\_v@staff.sechenov.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0087-1848>

**Никитин Евгений Юрьевич** (*Evgeniy Y. Nikitin*) – аспирант кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

E-mail: nikitin\_e\_yu@staff.sechenov.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5274-1570>

### Литература

1. Penninx B.W. Depression and cardiovascular disease: epidemiological evidence on their linking mechanisms // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. Vol. 74. P. 277–286. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.003>
2. Hemmer A., Mareschal J., Dibner C., Pralong J.A., Dorribo V., Perig S. et al. The effects of shift work on cardio-metabolic diseases and eating patterns // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 11. P. 4178. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13114178>.

3. Moreno C.R.C., Marqueze E.C., Sargent C., Wright K.P. Jr, Ferguson S.A., Tucker P. Working Time Society consensus statements: evidence-based effects of shift work on physical and mental health // *Ind. Health*. 2019. Vol. 57, N 2. P. 139–157. DOI: <https://doi.org/10.2486/indhealth.SW-1>
4. Pallesen S., Bjorvatn B., Waage S., Harris A., Sagoe D. Prevalence of shift work disorder: a systematic review and meta-analysis // *Front. Psychol.* 2021. Vol. 12. Article ID 638252. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.638252>
5. Yu J.H., Yun C.H., Ahn J.H., Suh S., Cho H.J., Lee S.K. et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015. Vol. 100, N 4. P. 1494–1502. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3754>
6. Vaccarino V., Bremner J.D. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. Vol. 74. P. 297–309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.023>
7. Morris C.J., Purvis T.E., Mistretta J., Hu K., Scheer F.A.J.L. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers // *J. Biol. Rhythm.* 2017. Vol. 32, N 2. P. 154–164. DOI: <https://doi.org/10.1177/0748730417697537>
8. Bescos R., Boden M.J., Jackson M.L., Trewin A.J., Marin E.C., Levinger I. et al. Four days of simulated shift work reduces insulin sensitivity in humans // *Acta Physiol. (Oxf.)*. 2018. Vol. 223, N 2. Article ID e13039. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13039>
9. Vetter C., Devore E.E., Wegrzyn L.R., Massa J., Speizer F.E., Kawachi I. et al. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women // *JAMA*. 2016. Vol. 315, N 16. P. 1726–1734. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4454>
10. Gehlert S., Clanton M.; on Behalf of the Shift Work and Breast Cancer Strategic Advisory Group. Shift work and breast cancer // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2020. Vol. 17, N 24. P. 9544. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249544>
11. Chen C., ValizadehAslani T., Rosen G.L., Anderson L.M., Jungquist C.R. Healthcare shift workers' temporal habits for eating, sleeping, and light exposure: a multi-instrument pilot study // *J. Circadian Rhythms*. 2020. Vol. 18. P. 6. DOI: <https://doi.org/10.5334/jcr.199>
12. Ших Е.В., Хайтович Е.Д. Перспективы использования дополнительных неконтрацептивных эффектов комбинированных оральных контрацептивов с метафолином у женщин с функциональными нарушениями менструального цикла // *Проблемы репродукции*. 2019. Т. 25, № 5. С. 78–85. DOI: <https://doi.org/10.17116/rep20192505178>
13. Allshouse A., Pavlovic J., Santoro N. Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2018. Vol. 45, N 4. P. 613–628. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2018.07.004>
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Кобалава Ж.Д., Сорокина М.А., Виллеальде С.В., Галочкин С.А. и др. Дефицит магния и гиперкоагуляционные состояния: метрический анализ данных выборки пациентов 18–50 лет лечебно-профилактических учреждений России // *Кардиология*. 2018. Т. 58, № 4. С. 22–35. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.4.10106>
15. Погожева А.В., Коденцова В.М. О рекомендуемом потреблении и обеспеченности населения калием и магнием // *ПМЖ*. 2020. № 3. С. 8–12.
16. Ших Е.В., Махова А.А. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты семейства ω-3 в профилактике заболеваний у взрослых и детей: взгляд клинического фармаколога // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 2. С. 91–100. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10022>
17. Reddi A.S. Disorders of magnesium: hypomagnesemia // *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders*. New York, NY : Springer, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9083-8\\_24](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9083-8_24)
18. Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G., Prata C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 4. P. 1136. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041136>
19. Stroebel D., Casado M., Paoletti P. Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology // *Curr. Opin. Physiol.* 2018. Vol. 2. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2017.12.004>
20. Olloquequi J., Cornejo-Córdova E., Verdager E., Soriano F.X., Binnigat O., Auladell C. et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: therapeutic implications // *J. Psychopharmacol.* 2018. Vol. 32. P. 265–275. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881118754680>
21. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. P. 8199–8226. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
22. Serefko A., Szopa A., Poleszak E. Magnesium and depression // *Magnes. Res.* 2016. Vol. 29, N 3. P. 112–119. DOI: <https://doi.org/10.1684/mrh.2016.0407>
23. Nielsen F.H. Guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium // *Magnes. Res.* 2016. Vol. 29. P. 154–160. DOI: <https://doi.org/10.1684/mrh.2016.0416>
24. Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A. et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come // *Adv. Nutr.* 2016. Vol. 7. P. 977–993. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.116.012765>
25. Razzaque M.S. Magnesium: are we consuming enough? // *Nutrients*. 2018. Vol. 10. P. 1863. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10121863>
26. Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 4. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>
27. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis // *Open Heart*. 2018. Vol. 5. Article ID e000668. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
28. Castellanos-Gutiérrez A., Sánchez-Pimienta T.G., Carriquiry A., Da Costa T.H.M., Ariza A.C. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults // *Nutr. J.* 2018. Vol. 17. P. 114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0422-2>
29. Dong J.Y., Xun P., He K., Qin L.Q. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes meta-analysis of prospective cohort studies // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34, N 9. P. 2116–2122. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc11-0518>
30. Schulze M.B., Schulz M., Heidemann C., Schienkiewitz A., Hoffmann K., Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis // *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167, N 9. P. 956–965. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.956>
31. Guerrero-Romero F., Simental-Mendia L.E., Hernández-Ronquillo G., Rodríguez-Moran M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: a double-blind placebo-controlled randomized trial // *Diabetes Metab.* 2015. Vol. 41. P. 202–207. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.010>
32. Громова О.А., Кудрин А.В. Нейрохимия макро- и микроэлементов. Москва : Алев-В, 2001. 300 с.
33. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии // *Гинекология*. 2018. Т. 20, № 6. С. 60–66. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.000045>
34. Schutten J.C., Joris P.J., Groendijk I., Eelderink C., Groothof D., van der Veen Y. et al. Effects of magnesium citrate, magnesium oxide, and magnesium sulfate supplementation on arterial stiffness: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial // *J. Am. Heart Assoc.* 2022. Vol. 11, N 6. Article ID e021783. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021783>
35. Pardo M.R., Garicano Vilar E., San Mauro Martín I., Camina Martín M.A. Bioavailability of magnesium food supplements: a systematic review // *Nutrition*. 2021. Vol. 89. Article ID 111294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111294>
36. Ших Е.В., Махова А.А. Ключевые микронутриенты репродуктивного периода – фолаты и докозагексаеновая омега-3 полиненасыщенная жирная кислота – в профилактике перинатальной депрессии // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020. Т. 19, № 2. С. 78–84. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84>
37. Zhang X., Wang Y., Zhao R., Hu X., Zhang B., Lv X. et al. Folic acid supplementation suppresses sleep deprivation-induced telomere dysfunction and senescence-associated secretory phenotype (SASP) // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2019. Vol. 2019. Article ID 4569614. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4569614>
38. Zhu Y., Liu X., Ding X., Wang F., Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction // *Biogerontology*. 2019. Vol. 20, N 1. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9769-1>
39. Tempaku P.F., Mazzotti D.R., Tufik S. Telomere length as a marker of sleep loss and sleep disturbances: a potential link between sleep and cellular senescence // *Sleep Med.* 2015. Vol. 16, N 5. P. 559–563. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.02.519>
40. Li Z., Zhou D., Zhang D., Zhao J., Li W., Sun Y. et al. Folic acid inhibits aging-induced telomere attrition and apoptosis in astrocytes in vivo and in vitro // *Cereb. Cortex*. 2022. Vol. 32, N 2. P. 286–297. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab208>
41. Brocardo P.S., Budni J., Pavesi E., Franco J.L., Uliano-Silva M., Trevisan R. et al. Folic acid administration prevents ouabain-induced hyperlocomotion and alterations in oxidative stress markers in the rat brain // *Bipolar Disord.* 2010. Vol. 12, N 4. P. 414–424. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00827.x>



42. He X., Xie Z., Dong Q., Li J., Li W., Chen P. Effect of folic acid supplementation on renal phenotype and epigenotype in early weanling intra-uterine growth retarded rats // *Kidney Blood Press. Res.* 2015. Vol. 40, N 4. P. 395–402. DOI: <https://doi.org/10.1159/000368516>
43. Khosravi M., Sotoudeh G., Amini M., Raisi F., Mansoori A., Hosseinzadeh M. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of folate and vitamin B12 // *BMC Psychiatry*. 2020. Vol. 20, N 1. P. 63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2455-2>
44. Scheffert C., Kilarski L.L., Bschor T.B., Köhler S. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and meta-analysis // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2017. Vol. 27. P. 1090–1109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.07.004>
45. Midhun T., Krishna S.S., Wilson S.K. Tetrahydrobiopterin and its multiple roles in neuropsychological disorders // *Neurochem. Res.* 2022. Vol. 47, N 5. P. 1202–1211. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03543-x>
46. Kwok T., Wu Y., Lee J., Lee R., Yung C.Y., Choi G. et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 39, N 8. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.005>
47. Сиволоп Ю.П. Антидепрессанты: цели и возможности терапии // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018. Т. 118, № 12. С. 120–124. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118121120>
48. Wesson V.A., Levitt A.J., Joffe R.T. Change in folate status with antidepressant treatment // *Psychiatry Res.* 1994. Vol. 53, N 3. P. 313–322. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90058-2)
49. Okereke O.I., Cook N.R., Albert C.M., Van Denburgh M., Buring J.E., Manson J.E. Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women // *Br. J. Psychiatry*. 2015. Vol. 206. P. 324–331. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148361>
50. Coppen A., Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial // *J. Affect. Disord.* 2000. Vol. 60. P. 121–130. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00153-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00153-1)
51. Almeida O.P., Ford A.H., Hirani V., Singh V., van Bockxmeer F.M., McCaul K., Flicker L. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Br. J. Psychiatry*. 2014. Vol. 205. P. 450–457. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.145177>
52. Mech A.W., Farah A. Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C677T or A1298C polymorphism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychiatry*. 2016. Vol. 77. P. 668–671. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10166>
53. Ших Е.В., Махова А.А., Чемерис А.В., Тормышов И.А. Ятрогенные дефициты микронутриентов // *Вопросы питания*. 2021. Т. 90, № 4. С. 53–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63>
54. Martone G. Enhancement of recovery from mental illness with l-methylfolate supplementation // *Perspect. Psychiatr. Care*. 2018. Vol. 54, N 2. P. 331–334. DOI: <https://doi.org/10.1111/ppc.12227>
55. Ших Е.В., Махова А.А. Обеспеченность беременной омега-3 длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами в составе базового комплекса как эпигенетический фактор формирования здоровья будущего ребенка // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2019. Т. 18, № 3. С. 98–105. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-98-105>
56. Chen J., Wei Y., Chen X., Jiao J., Zhang Y. Polyunsaturated fatty acids ameliorate aging via redox-telomere-antioncogene axis // *Oncotarget*. 2017. Vol. 8, N 5. P. 7301–7314. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14236>
57. Lin P.-Y., Su K.-P. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids // *J. Clin. Psychiatry*. 2007. Vol. 68. P. 1056–1061. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0712>
58. Carney R.M., Freedland K.E., Rubin E.H., Rich M.W., Steinmeyer B.C., Harris W.S. A randomized placebo-controlled trial of omega-3 and sertraline in depressed patients with or at risk for coronary heart disease // *J. Clin. Psychiatry*. 2019. Vol. 80. Article ID 19m12742. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12742>
59. Giltay E.J., Geleijnse J.M., Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on depressive symptoms and dispositional optimism after myocardial infarction // *Am. J. Clin. Nutr.* 2011. Vol. 94. P. 1442–1450. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018259>
60. Sublette M.E., Hibbeln J.R., Galfalvy H., Oquendo M.A., Mann J.J. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk // *Am. J. Psychiatry*. 2006. Vol. 163. P. 1100–1102. DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.6.1100>
61. Rapaport M.H., Nierenberg A.A., Schettler P.J., Kinkad B., Caradoos A., Walker R. et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study // *Mol. Psychiatry*. 2016. Vol. 21. P. 71–79. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2015.22>
62. Kiecolt-Glaser J.K., Belury M.A., Andridge R., Malarkey W.B., Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial // *Brain Behav. Immun.* 2011. Vol. 25, N 8. P. 1725–1734. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.229>
63. Zengin H., Akpinar M.A. Fatty acid composition of *Oncorhynchus mykiss* during embryogenesis and other developmental stages // *Biologia*. 2006. Vol. 61, N 3. P. 305–311. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11756-006-0056-2>
64. Пат. № 2078130 Россия, МПК-8 C11C3/10 Способ получения концентрата этиловых эфиров полиненасыщенных высших жирных кислот / Н.В. Серебрянников. № 9404325/43; Заявл. 07.12.1994; Опубл. 27.04.1997.
65. Shehzad A., Rehman G., Lee Y.S. Curcumin in inflammatory diseases // *Biofactors*. 2013. Vol. 39, N 1. P. 69–77. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1066> Epub 2012 Dec 22. PMID: 23281076.
66. Bhutani M.K., Bishnoi M., Kulkarni S.K. Anti-depressant like effect of curcumin and its combination with piperine in unpredictable chronic stress-induced behavioral, biochemical and neurochemical changes // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2009. Vol. 92. P. 39–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.10.007>
67. Kulkarni S.K., Bhutani M.K., Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system // *Psychopharmacology*. 2008. Vol. 201. P. 435. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1300-y>
68. Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis // *Neuropsychopharmacology*. 2011. Vol. 36. P. 2452–2459. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2011.132>
69. Zhang W.Y., Guo Y.J., Han W.X., Yang M.Q., Wen L.P., Wang K.Y. et al. Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress // *Int. Immunopharmacol.* 2019. Vol. 67. P. 138–144. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.012>
70. Ng Q.X., Koh S.S.H., Chan H.W., Ho C.Y.X. Clinical use of curcumin in depression: a meta-analysis // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2017. Vol. 18. P. 503–508. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.12.071>
71. Fusar-Poli L., Vozza L., Gabbiadini A., Vanella A., Concas I., Tinacci S. et al. Curcumin for depression: a meta-analysis // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 60, N 15. P. 2643–2653. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260>
72. Lopresti A.L. Potential role of curcumin for the treatment of major depressive disorder // *CNS Drugs*. 2022. Vol. 36. P. 123–141. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00901-9>
73. Ших Е.В., Махова А.А., Шаронова С.С. Пероральные пробиотики в женском здоровье: экспериментальные данные и результаты клинических исследований // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2021. Т. 20, № 2. С. 102–109. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-102-109>
74. Wallace C.J.K., Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review // *Ann. Gen. Psychiatry*. 2017. Vol. 16. P. 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
75. McKean J., Naug H., Nikbakht E., Amiet B., Colson N. Probiotics and subclinical psychological symptoms in healthy participants: a systematic review and meta-analysis // *J. Altern. Complement. Med.* 2017. Vol. 23, N 4. P. 249–258. DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0023>
76. Huang R., Wang K., Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Nutrients*. 2016. Vol. 8, N 8. P. 483. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8080483>
77. Muscogiuri G., Barrea L., Aprano S., Framondi L., Di Matteo R., Laudisio D. et al.; on Behalf of the Opera Prevention Project. Chronotype and adherence to the Mediterranean diet in obesity: results from the opera prevention project // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 5. P. 1354. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051354>

## References

1. Penninx B.W. Depression and cardiovascular disease: epidemiological evidence on their linking mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.* 2017; 74: 277–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.07.003>
2. Hemmer A., Mareschal J., Dibner C., Pralong J.A., Dorribo V., Perig S., et al. The effects of shift work on cardio-metabolic diseases and eating patterns. *Nutrients*. 2021; 13 (11): 4178. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13114178>.

3. Moreno C.R.C., Marqueze E.C., Sargent C., Wright K.P. Jr, Ferguson S.A., Tucker P. Working Time Society consensus statements: evidence-based effects of shift work on physical and mental health. *Ind Health*. 2019; 57 (2): 139–57. DOI: <https://doi.org/10.2486/indhealth.SW-1>
4. Pallesen S., Bjorvatn B., Waage S., Harris A., Sagoe D. Prevalence of shift work disorder: a systematic review and meta-analysis. *Front Psychol*. 2021; 12: 638252. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.638252>
5. Yu J.H., Yun C.H., Ahn J.H., Suh S., Cho H.J., Lee S.K., et al. Evening chronotype is associated with metabolic disorders and body composition in middle-aged adults. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100 (4): 1494–502. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-3754>
6. Vaccarino V., Bremner J.D. Behavioral, emotional and neurobiological determinants of coronary heart disease risk in women. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017; 74: 297–309. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.023>
7. Morris C.J., Purvis T.E., Mistretta J., Hu K., Scheer F.A.J.L. Circadian misalignment increases C-reactive protein and blood pressure in chronic shift workers. *J Biol Rhythm*. 2017; 32 (2): 154–64. DOI: <https://doi.org/10.1177/0748730417697537>
8. Bescos R., Boden M.J., Jackson M.L., Trewin A.J., Marin E.C., Levninger I., et al. Four days of simulated shift work reduces insulin sensitivity in humans. *Acta Physiol (Oxf)*. 2018; 223 (2): e13039. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13039>
9. Vetter C., Devore E.E., Wegrzyn L.R., Massa J., Speizer F.E., Kawachi I., et al. Association between rotating night shift work and risk of coronary heart disease among women. *JAMA*. 2016; 315 (16): 1726–34. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.4454>
10. Gehlert S., Clanton M.; on Behalf of the Shift Work and Breast Cancer Strategic Advisory Group. Shift work and breast cancer. *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17 (24): 9544. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249544>
11. Chen C., Valizadeh Aslani T., Rosen G.L., Anderson L.M., Jungquist C.R. Healthcare shift workers' temporal habits for eating, sleeping, and light exposure: a multi-instrument pilot study. *J Circadian Rhythms*. 2020; 18: 6. DOI: <https://doi.org/10.5334/jcr.199>
12. Shikh E.V., Khaytovich E.D. The use of non-contraceptive effects of COC with metapholine in women with functional menstrual cycle disorders. *Problemy reproduktivnii [Problems of Reproduction]*. 2019; 25 (5): 78–85. DOI: <https://doi.org/10.17116/repro20192505178> (in Russian)
13. Allshouse A., Pavlovic J., Santoro N. Menstrual cycle hormone changes associated with reproductive aging and how they may relate to symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2018; 45 (4): 613–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.07.004>
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Kobalava Z.D., Sorokina M.A., Villevaľde S.V., Galochkin S.A., et al. Deficit of magnesium and states of hypercoagulation: intellectual analysis of data obtained from a sample of patients aged 18–50 years from medical and preventive facilities in Russia. *Kardiologiya [Cardiology]*. 2018; 58 (4): 22–35. DOI: <https://doi.org/10.18087/kardio.2018.4.10106> (in Russian)
15. Pogozheva A.V., Kodentsova V.M. About recommended consumption and provision of population with potassium and magnesium. *RMZh [Russian Medical Journal]*. 2020; (3): 8–12. (in Russian)
16. Shikh E.V., Makhova A.A. Long-chain  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids in the prevention of diseases in adults and children: a view of the clinical pharmacologist. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (2): 91–100. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10022> (in Russian)
17. Reddi A.S. Disorders of magnesium: hypomagnesemia. In: *Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders*. New York, NY: Springer, 2014. DOI: [https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9083-8\\_24](https://doi.org/10.1007/978-1-4614-9083-8_24)
18. Fiorentini D., Cappadone C., Farruggia G., Prata C. Magnesium: biochemistry, nutrition, detection, and social impact of diseases linked to its deficiency. *Nutrients*. 2021; 13 (4): 1136. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041136>
19. Stroebel D., Casado M., Paoletti P. Triheteromeric NMDA receptors: from structure to synaptic physiology. *Curr Opin Physiol*. 2018; 2: 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cophys.2017.12.004>
20. Olloquequi J., Cornejo-Córdova E., Verdager E., Soriano F.X., Bin-vignat O., Auladell C., et al. Excitotoxicity in the pathogenesis of neurological and psychiatric disorders: therapeutic implications. *J Psychopharmacol*. 2018; 32: 265–75. DOI: <https://doi.org/10.1177/0269881118754680>
21. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Nutrients*. 2015; 7: 8199–226. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095388>
22. Serefko A., Szopa A., Poleszak E. Magnesium and depression. *Magn Res*. 2016; 29 (3): 112–9. DOI: <https://doi.org/10.1684/mrh.2016.0407>
23. Nielsen F.H. Guidance for the determination of status indicators and dietary requirements for magnesium. *Magn Res*. 2016; 29: 154–60. DOI: <https://doi.org/10.1684/mrh.2016.0416>
24. Costello R.B., Elin R.J., Rosanoff A., Wallace T.C., Guerrero-Romero F., Hruby A., et al. Perspective: the case for an evidence-based reference interval for serum magnesium: the time has come. *Adv Nutr*. 2016; 7: 977–93. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.116.012765>
25. Razzague M.S. Magnesium: are we consuming enough? *Nutrients*. 2018; 10: 1863. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10121863>
26. Popova A.Yu., Tutel'yan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90 (4): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19> (in Russian)
27. DiNicolantonio J.J., O'Keefe J.H., Wilson W. Subclinical magnesium deficiency: a principal driver of cardiovascular disease and a public health crisis. *Open Heart*. 2018; 5: e000668. DOI: <https://doi.org/10.1136/openhrt-2017-000668>
28. Castellanos-Gutiérrez A., Sánchez-Pimienta T.G., Carriquiry A., Da Costa T.H.M., Ariza A.C. Higher dietary magnesium intake is associated with lower body mass index, waist circumference and serum glucose in Mexican adults. *Nutr J*. 2018; 17: 114. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0422-2>
29. Dong J.Y., Xun P., He K., Qin L.Q. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Care*. 2011; 34 (9): 2116–22. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc11-0518>
30. Schulze M.B., Schulz M., Heidemann C., Schienkiewitz A., Hoffmann K., Boeing H. Fiber and magnesium intake and incidence of type 2 diabetes: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2007; 167 (9): 956–65. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.167.9.956>
31. Guerrero-Romero F., Simental-Mendia L.E., Hernández-Ronquillo G., Rodríguez-Moran M. Oral magnesium supplementation improves glycaemic status in subjects with prediabetes and hypomagnesaemia: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Diabetes Metab*. 2015; 41: 202–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2015.03.010>
32. Gromova O.A., Kudrin A.V. *Neurochemistry of macro- and microelements*. Moscow: Alev-V, 2001: 300 p. (in Russian)
33. Gromova O.A., Torshin I., Tetruashvili N.K. Use of riboflavinum and magnesium citrate in obstetrics and gynecology. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2018; 20 (6): 60–6. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.000045> (in Russian)
34. Schutten J.C., Joris P.J., Groenendijk I., Eelderink C., Groothof D., van der Veen Y., et al. Effects of magnesium citrate, magnesium oxide, and magnesium sulfate supplementation on arterial stiffness: a randomized, double-blind, placebo-controlled intervention trial. *J Am Heart Assoc*. 2022; 11 (6): e021783. DOI: <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.021783>
35. Pardo M.R., Garicano Vilar E., San Mauro Martín I., Camina Martín M.A. Bioavailability of magnesium food supplements: a systematic review. *Nutrition*. 2021; 89: 111294. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2021.111294>
36. Shikh E.V., Makhova A.A. Key micronutrients of the reproductive period – folates and docosahexaenoic omega-3 polyunsaturated acid – in prevention of perinatal depression. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2020; 19 (2): 78–84. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-2-78-84> (in Russian)
37. Zhang X., Wang Y., Zhao R., Hu X., Zhang B., Lv X., et al. Folic acid supplementation suppresses sleep deprivation-induced telomere dysfunction and senescence-associated secretory phenotype (SASP). *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 4569614. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4569614>
38. Zhu Y., Liu X., Ding X., Wang F., Geng X. Telomere and its role in the aging pathways: telomere shortening, cell senescence and mitochondria dysfunction. *Biogerontology*. 2019; 20 (1): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10522-018-9769-1>
39. Tempaku P.F., Mazzotti D.R., Tufik S. Telomere length as a marker of sleep loss and sleep disturbances: a potential link between sleep and cellular senescence. *Sleep Med*. 2015; 16 (5): 559–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.02.519>
40. Li Z., Zhou D., Zhang D., Zhao J., Li W., Sun Y., et al. Folic acid inhibits aging-induced telomere attrition and apoptosis in astrocytes in vivo and in vitro. *Cereb Cortex*. 2022; 32 (2): 286–97. DOI: <https://doi.org/10.1093/cercor/bhab208>
41. Brocardo P.S., Budni J., Pavesi E., Franco J.L., Uliano-Silva M., Trevisan R., et al. Folic acid administration prevents ouabain-induced hyperlocomotion and alterations in oxidative stress markers in the rat brain. *Bipolar Disord*. 2010; 12 (4): 414–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5618.2010.00827.x>
42. He X., Xie Z., Dong Q., Li J., Li W., Chen P. Effect of folic acid supplementation on renal phenotype and epigenotype in early weanling intrauterine growth retarded rats. *Kidney Blood Press Res*. 2015; 40 (4): 395–402. DOI: <https://doi.org/10.1159/000368516>
43. Khosravi M., Sotoudeh G., Amini M., Raisi F., Mansoori A., Hoseinzadeh M. The relationship between dietary patterns and depression mediated by serum levels of folate and vitamin B12. *BMC Psychiatry*. 2020; 20 (1): 63. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-020-2455-2>
44. Scheft C., Kilarski L.L., Bschor T.B., Köhler S. Efficacy of adding nutritional supplements in unipolar depression: a systematic review and

- meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017; 27: 1090–109. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2017.07.004>
45. Midhun T., Krishna S.S., Wilson S.K. Tetrahydrobiopterin and its multiple roles in neuropsychological disorders. *Neurochem Res.* 2022; 47 (5): 1202–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11064-022-03543-x>
46. Kwok T., Wu Y., Lee J., Lee R., Yung C.Y., Choi G., et al. A randomized placebo-controlled trial of using B vitamins to prevent cognitive decline in older mild cognitive impairment patients. *Clin Nutr.* 2019; 39 (8): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.11.005>
47. Sivolap Yu.P. Antidepressants: the goals and possibilities of therapy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova [Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov]*. 2018; 118 (12): 120–4. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro2018118121120> (in Russian)
48. Wesson V.A., Levitt A.J., Joffe R.T. Change in folate status with antidepressant treatment. *Psychiatry Res.* 1994; 53 (3): 313–22. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1781\(94\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0165-1781(94)90058-2)
49. Okereke O.I., Cook N.R., Albert C.M., Van Denburgh M., Buring J.E., Manson J.E. Effect of long-term supplementation with folic acid and B vitamins on risk of depression in older women. *Br J Psychiatry.* 2015; 206: 324–31. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.148361>
50. Coppen A., Bailey J. Enhancement of the antidepressant action of fluoxetine by folic acid: a randomised, placebo controlled trial. *J Affect Disord.* 2000; 60: 121–30. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(00\)00153-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(00)00153-1)
51. Almeida O.P., Ford A.H., Hirani V., Singh V., van Bockxmeer F.M., McCaul K., Flicker L. B vitamins to enhance treatment response to antidepressants in middle-aged and older adults: Results from the B-VITAGE randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Psychiatry.* 2014; 205: 450–7. DOI: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.145177>
52. Mech A.W., Farah A. Correlation of clinical response with homocysteine reduction during therapy with reduced B vitamins in patients with MDD who are positive for MTHFR C677T or A1298C polymorphism: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2016; 77: 668–71. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.15m10166>
53. Shikh E.V., Makhova A.A., Chemeris A.V., Tormyshev I.A. Iatrogenic deficits of micronutrients. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2021; 90 (4): 53–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63> (in Russian)
54. Martone G. Enhancement of recovery from mental illness with l-methylfolate supplementation. *Perspect Psychiatr Care.* 2018; 54 (2): 331–4. DOI: <https://doi.org/10.1111/ppc.12227>
55. Shikh E.V., Makhova A.A. Adequate intake of omega-3 by a pregnant women as an epigenetic factor of the health of her future baby. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2019; 18 (3): 98–105. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2019-3-98-105> (in Russian)
56. Chen J., Wei Y., Chen X., Jiao J., Zhang Y. Polyunsaturated fatty acids ameliorate aging via redox-telomere-antioncogene axis. *Oncotarget.* 2017; 8 (5): 7301–14. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14236>
57. Lin P.-Y., Su K.-P. A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68: 1056–61. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.v68n0712>
58. Carney R.M., Freedland K.E., Rubin E.H., Rich M.W., Steinmeyer B.C., Harris W.S. A randomized placebo-controlled trial of omega-3 and sertraline in depressed patients with or at risk for coronary heart disease. *J Clin Psychiatry.* 2019; 80: 19m12742. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.19m12742>
59. Giltay E.J., Geleijnse J.M., Kromhout D. Effects of n-3 fatty acids on depressive symptoms and dispositional optimism after myocardial infarction. *Am J Clin Nutr.* 2011; 94: 1442–50. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018259>
60. Sublette M.E., Hibbeln J.R., Galfalvy H., Oquendo M.A., Mann J.J. Omega-3 polyunsaturated essential fatty acid status as a predictor of future suicide risk. *Am J Psychiatry.* 2006; 163: 1100–2. DOI: <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.6.1100>
61. Rapaport M.H., Nierenberg A.A., Schettler P.J., Kinkad B., Cardoso A., Walker R., et al. Inflammation as a predictive biomarker for response to omega-3 fatty acids in major depressive disorder: a proof-of-concept study. *Mol Psychiatry.* 2016; 21: 71–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2015.22>
62. Kiecolt-Glaser J.K., Belury M.A., Andridge R., Malarkey W.B., Glaser R. Omega-3 supplementation lowers inflammation and anxiety in medical students: a randomized controlled trial. *Brain Behav Immun.* 2011; 25 (8): 1725–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2011.07.229>
63. Zengin H., Akpinar M.A. Fatty acid composition of *Oncorhynchus mykiss* during embryogenesis and other developmental stages. *Biologia.* 2006; 61 (3): 305–11. DOI: <https://doi.org/10.2478/s11756-006-0056-2>
64. RU2078130C1, Russia, MPK-8 S11S3 / 10, Method for production of concentrate of ethyl esters of polyunsaturated higher fatty acids / N.V. Serebryannikov. No. 9404325/43; Statement 12/07/1994; Published 04/27/1997.
65. Shehzad A., Rehman G., Lee Y.S. Curcumin in inflammatory diseases. *Biofactors.* 2013; 39 (1): 69–77. DOI: <https://doi.org/10.1002/biof.1066> Epub 2012 Dec 22. PMID: 23281076.
66. Bhutani M.K., Bishnoi M., Kulkarni S.K. Anti-depressant like effect of curcumin and its combination with piperine in unpredictable chronic stress-induced behavioral, biochemical and neurochemical changes. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009; 92: 39–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2008.10.007>
67. Kulkarni S.K., Bhutani M.K., Bishnoi M. Antidepressant activity of curcumin: involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology.* 2008; 201: 435. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1300-y>
68. Hannestad J., DellaGioia N., Bloch M. The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology.* 2011; 36: 2452–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/npp.2011.132>
69. Zhang W.Y., Guo Y.J., Han W.X., Yang M.Q., Wen L.P., Wang K.Y., et al. Curcumin relieves depressive-like behaviors via inhibition of the NLRP3 inflammasome and kynurenine pathway in rats suffering from chronic unpredictable mild stress. *Int Immunopharmacol.* 2019; 67: 138–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.12.012>
70. Ng Q.X., Koh S.S.H., Chan H.W., Ho C.Y.X. Clinical use of curcumin in depression: a meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2017; 18: 503–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.12.071>
71. Fusar-Poli L., Vozza L., Gabbiadini A., Vanella A., Concas I., Tinacci S., et al. Curcumin for depression: a meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60 (15): 2643–53. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1653260>
72. Lopresti A.L. Potential role of curcumin for the treatment of major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2022; 36: 123–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-022-00901-9>
73. Shikh E.V., Makhova A.A., Sharonova S.S. Oral probiotics in women's health: experimental evidence and results from clinical trials. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Problems of Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2021; 20 (2): 102–9. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2021-2-102-109> (in Russian)
74. Wallace C.J.K., Milev R. The effects of probiotics on depressive symptoms in humans: a systematic review. *Ann Gen Psychiatry.* 2017; 16: 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12991-017-0138-2>
75. McKean J., Naug H., Nikbakht E., Amiet B., Colson N. Probiotics and subclinical psychological symptoms in healthy participants: a systematic review and meta-analysis. *J Altern Complement Med.* 2017; 23 (4): 249–58. DOI: <https://doi.org/10.1089/acm.2016.0023>
76. Huang R., Wang K., Hu J. Effect of probiotics on depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2016; 8 (8): 483. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8080483>
77. Muscogiuri G., Barrea L., Aprano S., Framondi L., Di Matteo R., Laudisio D., et al.; on Behalf of the Opera Prevention Project. Chronotype and adherence to the Mediterranean diet in obesity: results from the opera prevention project. *Nutrients.* 2020; 12 (5): 1354. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051354>

**Для корреспонденции**

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»  
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14  
 Телефон: (495) 698-53-71  
 E-mail: sidorovaulia28@mail.ru  
<https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>

Сидорова Ю.С., Бирюлина Н.А., Зилова И.С., Мазо В.К.

## Белки зерна амаранта: перспективы использования в специализированной пищевой продукции

Amaranth grain proteins:  
prospects for use  
in specialized food products

Sidorova Yu.S., Biryulina N.A., Zilova I.S.,  
Mazo V.K.

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

*Амарант – широко распространенный род преимущественно однолетних травянистых растений, относящийся к семейству Амарантовых (Amaranthaceae), также как киноа и гречиха, является одной из наиболее широко используемых в питании псевдозерновых культур.*

**Цель работы** – проанализировать результаты исследований по характеристике белков зерна амаранта, влиянии на их качество различных методов пищевой переработки и оценить перспективы использования в диетическом профилактическом и лечебном питании белковых гидролизатов белков амаранта.

**Материал и методы.** Для основного поиска источников использовали библиографическую базу PubMed, охватывающую около 75% мировых медицинских изданий, а также базы данных Scopus и Web of Science и некоммерческую поисковую систему Google Scholar. Глубина поиска составила 15 лет.

**Результаты.** В работе представлен краткий обзор современных подходов получения изолятов и концентратов белка амаранта, включающих использование комплекса физико-химических методов: измельчения, просеивания, экстракции при высоких значениях pH, обезжиривания, ультрафильтрации, центрифугирования, изoeлектрического осаждения, высушивания белкового продукта. Представлена сравнительная характеристика аминокислотного состава белка псевдозерновых культур: амаранта, киноа и гречихи. В основном в качестве лимитирующих аминокислот для белка зерен различных сортов амаранта фигурируют лейцин, изолейцин, валин. При обосновании и разработке современных эффективных пищевых технологий по переработке зерна амаранта особого внимания заслуживают результаты исследований

**Финансирование.** Поисково-аналитическая работа проведена за счет средств гранта РНФ № 21-76-10049 «Физиолого-биохимическое исследование эффективности новой специализированной продукции на основе комплексной переработки зерна амаранта».

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

**Для цитирования:** Сидорова Ю.С., Бирюлина Н.А., Зилова И.С., Мазо В.К. Белки зерна амаранта: перспективы использования в специализированной пищевой продукции // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 96–106. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-96-106>  
**Статья поступила в редакцию** 04.03.2022. **Принята в печать** 04.05.2022.

**Funding.** This work was supported by Russian Science Foundation (project No. 21-76-10049 "Physiological and biochemical study of the effectiveness of new specialized products based on the complex processing of amaranth seeds").

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

**For citation:** Sidorova Yu.S., Biryulina N.A., Zilova I.S., Mazo V.K. Amaranth grain proteins: prospects for use in specialized food products. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 96–106. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-96-106> (in Russian)

**Received** 04.03.2022. **Accepted** 04.05.2022.

по оценке их влияния на биологическую ценность белка амаранта. Методы ферментации, проращивания, пропаривания, соложения, кипячения зерна могут быть направлены на повышение биодоступности и усвояемости входящих в его состав ингредиентов. Результаты экспериментальных исследований *in vitro* и *in vivo* свидетельствуют о наличии гипотензивной, гиполипидемической и антиоксидантной активности у белка и гидролизатов белка амаранта, что определяет перспективы их использования в составе специализированной пищевой продукции для диетического лечебного и профилактического питания. Анализ представленных в обзоре научных публикаций свидетельствует о росте спроса на безглютеновую продукцию и увеличении ассортимента пищевых продуктов массового потребления, таких как хлебобулочные, макаронные, мучные кондитерские изделия, в состав рецептур которых включаются псевдозерновые культуры, в том числе и амарант.

**Заключение.** Высокая биологическая ценность и технологические свойства белковых концентратов/изолятов амаранта определяют перспективы их использования для создания широкого спектра специализированной пищевой продукции различного целевого назначения.

**Ключевые слова:** амарант; белки амаранта; аминокислотный состав; гидролизаты; гипотензивная активность; гиполипидемические свойства; антиоксиданты; специализированные пищевые продукты; безглютеновые продукты; целиакия

*Amaranth is a widespread genus of predominantly annual herbaceous plants belonging to the Amaranthaceae family, which is one of the most widely used pseudocereals along with quinoa and buckwheat in nutrition.*

**The aim** of the research was to review and analyze the results of the studies on the characteristics of amaranth grain proteins, the effect of various food processing methods on their quality, and the prospects for using amaranth protein hydrolysates in therapeutic nutrition.

**Material and methods.** For the main search for the literature, the PubMed bibliographic database was used, which covers about 75% of the world's medical publications. In addition, Scopus and Web of Science databases and non-commercial search engine Google Scholar were used. The depth of the search was 15 years.

**Results.** The paper presents a brief review of modern approaches for obtaining amaranth protein isolates and concentrates, including the use of a complex of physicochemical methods: grinding, sifting, extraction at high pH values, defatting, ultrafiltration, centrifugation, isoelectric precipitation, and drying of the protein product. A comparative characteristic of amino acid content of protein fractions of pseudocereals is presented. Basically, leucine, isoleucine, and valine are limiting amino acids for the grain protein of various varieties of amaranth. When substantiating and developing modern effective food technologies for processing amaranth grain, the studies dedicated to the evaluation of their impact on the biological value of amaranth protein deserve special attention. Methods of grain fermentation, sprouting, steaming, malting, boiling can be used to increase the bioavailability and digestibility of its ingredients. The results of *in vitro* and *in vivo* studies indicate the presence of hypotensive, hypolipidemic and antioxidant activity of the amaranth protein and its hydrolysates what determines the prospects for their use as part of foods for special dietary uses and therapeutic nutrition. An analysis of the scientific publications presented in the review indicates an increase in demand for high-quality gluten-free products and an increase in the range of mass-consumption foods, such as bakery, pasta, flour confectionery, with pseudo-cereals in their composition, including amaranth.

**Conclusion.** The high biological value and technological properties of amaranth protein concentrates/isolates determine the prospects for their use to create a wide range of specialized foods for various purposes.

**Keywords:** amaranth; amaranth proteins; amino acid composition; hydrolysates; hypotensive activity; hypolipidemic properties; antioxidant; dietary food for special use; mass-consumption food; gluten-free; celiac disease

**А**марант (лат. *Amaranthus*, в переводе с греческого означает «неувядающий, или вечный, цветок») — широко распространенный род преимущественно однолетних травянистых растений семейства Амарантовых (*Amaranthaceae*). Амарант, так же как киноа и гречиха,

является одной из наиболее широко используемых в питании псевдозерновой культурой. Родиной амаранта считают Центральную Америку, а к настоящему времени эта культура интродуцирована и возделывается во многих странах. Род *Amaranthus* L. представлен

более чем 70 видами [1]. Вместе с подвидами и сортами насчитывается около 900 ботанических единиц этого растения (как дикорастущего, так и культивируемого) [2]. В середине 1970-х гг. Национальной академией наук США (NAS, 1975) виды амаранта: *A. caudatus*, *A. cruentus* и *A. hypochondriacus*, традиционно культивируемые в Центральной Америке и Мексике, – были признаны в качестве важных пищевых источников, перспективных для дальнейшей селекции. Это привело к последующему пристальному изучению амаранта и появившемуся большому количеству публикаций в 1980–1990-х гг. по видовым и сортовым различиям в химическом составе семян амаранта, в содержании макро- и микроэлементов, по аминокислотному составу белков, жирнокислотному составу жира и содержанию сквалена, пигментов, фракциям крахмала, влиянию технологических приемов на свойства получаемых продуктов.

Интересные сведения о трудной истории интродукции амаранта в сельское хозяйство нашей страны приводятся в работе [3]. В настоящее время высокая пищевая и биологическая ценность амаранта повсеместно признаны, что определяет широкий и растущий интерес к выращиванию и пищевой переработке амаранта, называемого псевдозерновой культурой XXI в. [4, 5].

Широкий спектр биологически активных веществ представлен в различных частях растения: корнях, соцветиях, листьях, семенах (зерне) и, соответственно, в плане пищевой переработки амарант представляет значительный интерес как зерновая, так и овощная культура. Высокая пищевая и биологическая ценность зерна амаранта определяет направления научных исследований по идентификации и количественной оценке содержащихся в его составе макро- и микронутриентов и минорных биологически активных веществ пищи (так называемых фитонутриентов – вторичных метаболитов растительного происхождения), а также по пищевой переработке зерна, извлечению и концентрированию содержащихся в нем биологически активных соединений.

Содержание белка в зерне амаранта варьирует от 13,1 до 21,5% [6], что существенно выше, чем в пшенице и других зерновых культурах.

**Цель** работы – проанализировать представленные в публикациях последних 15 лет результаты исследований по характеристике белков зерна амаранта, влиянию на их качество различных методов пищевой переработки и оценить перспективы использования в диетическом профилактическом и лечебном питании белковых гидролизатов белков амаранта.

## Белковый состав

В работе [7] представлена подробная сравнительная характеристика состава белковых фракций зерна трех наиболее широко применяемых для пищевых целей псевдозерновых культур: амаранта, киноа и гречихи. Белки зерна амаранта состоят из альбуминов (около 40%), глобулинов (20%), глютелинов 25–30% и про-

ламинов 2–3%, определяющих структурные и физико-химические характеристики концентратов и изолятов из амаранта [8]. Согласно исследованию [9] глобулины амаранта представлены фракциями 11-S и 7-S. Фракция 11-S глобулинов содержит собственно 11-S глобулин и более гидрофобную изоформу этого белка – Р-глобулин, состоящий из 2 субъединиц с молекулярной массой и полипептидным составом, аналогичными 11-S глобулину, а также полипептид с молекулярной массой 56 кДа. В работе [10] высказано предположение о том, что глютелины амаранта могут являться полимерными формами глобулинов.

## Аминокислотный состав

Практически во всех публикациях подчеркивается высокая биологическая ценность белка зерна амаранта, определяемая сбалансированностью его аминокислотного состава, существенно превышающего таковую у зерновых культур [11, 12]. Тем не менее данные, представленные в работах различных исследовательских центров, свидетельствуют, что аминокислотный скор белка различных сортов амаранта варьирует в достаточно широком интервале [13]. В основном в качестве лимитирующих аминокислот для белка зерен различных сортов амаранта фигурируют лейцин, изолейцин, валин, однако, по другим оценкам, белок амаранта лимитирован по сумме ароматических и серосодержащих аминокислот. В качестве примера в таблице приведены сравнительные данные аминокислотного состава амаранта, киноа и гречихи [7].

Приведенные данные свидетельствуют о существовании видов и сортов амаранта с полноценным белком, удовлетворяющим потребности человека в незаменимых аминокислотах, и, следовательно, перспективных для использования в пищевых целях даже в качестве единственного источника белка. В то же время сорта амаранта с белком, лимитированным по содержанию разветвленных аминокислот (лейцин, изолейцин) или валина, можно использовать в белковых композициях по принципу взаимообогащения, т.е. на основе комплементарности аминокислотных составов.

## Биологическая ценность

В 1970–1980-х гг. были проведены исследования *in vivo* биологической ценности белка различных сортов амаранта; величины «ростовых» показателей биологической ценности белка амаранта, определяемые *in vivo* в опытах на крысах, по данным разных авторов, варьировали очень широко, включая даже отрицательное значение коэффициента эффективности белка (КЭБ) для *A. caudatus* в связи с его очень низкой поедаемостью животными. Для некоторых других сортов амаранта (*A. cruentus*, *A. hypochondriacus* и его разновидностей) значения КЭБ составляли 1,5–2,1 [14].

Аминокислотный состав белков в составе зерна псевдозерновых культур

*Amino acid composition of proteins of pseudocereals grain*

Аминокислота <i>Amino acid</i>	Киноа / <i>Quinoa</i>		Амарант / <i>Amaranth</i>		Гречиха / <i>Buckwheat</i>	
	А*	АКС**	А*	АКС**	А*	АКС**
Треонин / <i>Treonine</i>	2,1–8,9	91–386	3,3–5,0	143–217	3,9–4,0	170–174
Валин / <i>Valine</i>	0,8–6,1	20–156	3,9–5,0	100–128	2,3–6,1	59–156
Фенилаланин / <i>Phenylalanine</i>	3,0–4,7	87–133	3,7–4,7	111–133	1,3–7,2	30–192
Тирозин / <i>Tyrosine</i>	2,5–3,7		3,3–3,7		0,6–4,9	
Изолейцин / <i>Isoleucine</i>	0,8–7,4	26–246	2,7–4,2	90–140	1,1–4,1	36–136
Лейцин / <i>Leucine</i>	2,3–9,4	38–159	4,2–6,9	71–117	2,2–7,6	37–128
Метионин / <i>Methionine</i>	0,3–9,1	18–536	1,6–4,6	168–372	0,5–2,5	59–272
Цистин / <i>Cystine</i>	0,1–2,7		2,1–3,6		0,8–3,5	
Триптофан / <i>Tryptophan</i>	0,6–1,9	100–316	0,9–1,8	150–300	1,83	109,8
Лизин / <i>Lysine</i>	2,4–7,8	53–173	4,8–8,0	106–177	4,2–8,6	93–191
Гистидин / <i>Histidine</i>	1,4–5,4	93–360	1,9–3,8	126–253	1,8–4,9	120–326

Пр и м е ч а н и е. \* – А – содержание аминокислоты, г/100 г белка; \*\* – АКС – аминокислотный скор, % к шкале FAO/ВОЗ, 2007 [11].

N o t e. \* – A – amino acid content, g/100g of protein; \*\* – AKC – amino acid score, % to FAO/WHO scale, 2007 [11].

Очевидно, что для корректной оценки перспектив использования белка амаранта в питании человека следует учитывать его усвояемость (определяемую в опытах *in vivo*) и биологическую ценность белка, которую в настоящее время рекомендуют рассчитывать по величине коэффициента аминокислотного сора, скорректированного на величину усвояемости (The protein digestibility-corrected amino acid score, PDCAAS), равного величине аминокислотного сора исследуемого белка относительно шкалы потребностей в незаменимых аминокислотах для детей от 2 до 5 лет и умноженного на истинную усвояемость.

Аминокислотный состав, показатели чистой утилизации белка, истинной усвояемости, биологической ценности и PDCAAS для белков цельнозерновой муки 4 сортов амаранта были определены в работе [15]. В белке всех 4 исследованных сортов амаранта лимитирующей аминокислотой был валин, а значения PDCAAS варьировали в интервале 23,69–36,19%.

При обосновании и разработке современных эффективных пищевых технологий по переработке зерна амаранта особого внимания заслуживают результаты исследований по оценке их влияния на биологическую ценность белка амаранта. Методы ферментации, проращивания, пропаривания зерна направлены не только на улучшение органолептических характеристик (вкуса, текстуры, аромата), но также на повышение биодоступности и усвояемости входящих в его состав ингредиентов [16, 17]. Еще в работах 1980-х гг. было показано повышение величины КЭБ при проведении тепловой влажной обработки семян амаранта. Наиболее «мягкими» видами обработки были признаны способы получения хлопьев (flaked) и процесс «взрывания» (pop-red grain). Тепловая обработка, разрушающая антиалиментарный фактор в составе зерна, повышает значение ростовых показателей КЭБ. Однако при этом нельзя исключать влияние нагрева на физико-химические характеристики

получаемого продукта, прежде всего на возможное окисление и карбонилирование белка и деградацию триптофана [18].

Соложение ведет к ограниченному прорастанию зерна, в результате которого поставляются пищевые вещества растущему растению, в том числе путем метаболизма азотистых соединений из углеводных запасов, что может привести к увеличению содержания аминокислот в прорастающем зерне. В этой связи интересны данные о влиянии варки (кипячения), пропаривания и соложения на аминокислотный состав белка амаранта, гречихи и киноа [16]. Наибольшее содержание во всех полученных продуктах показано для глутаминовой кислоты. В сыром и солодовом зерне амаранта оно было одним и тем же и составляло 13,2%, а в пропаренном 15,6% (в расчете на общий белок). После кипячения и пропаривания в зерне значительно увеличилось содержание 7 аминокислот: аланина, лизина, аспарагиновой кислоты, серина, лейцина, треонина и валина. Процесс соложения привел как к значительному увеличению содержания лизина, лейцина и валина, так и к существенному снижению содержания цистеина. Содержание аспарагиновой кислоты в зерне достоверно повышалось после соложения, но было ниже, чем в пропаренных зернах. Биологическая ценность белка пропаренных зерен амаранта выше по сравнению с вареными, а самой высокой биологической ценностью обладал белок, полученный соложением зерен.

## Технология концентратов и изолятов

Изоляты и концентраты белка амаранта могут быть получены из цельного зерна амаранта путем использования комплекса физико-химических методов: измельчения зерна в муку, просеивания, экстракции при высоких значениях pH, обезжиривания, ультрафильтрации, центрифугирования, изoeлектрического осаждения, вы-

сушивания белкового продукта. Согласно [19], значение изоэлектрической точки для изолята белка амаранта, обеспечивающее его наиболее полное осаждение, составляет pH 4,5, и, соответственно, растворимость белка амаранта возрастает при экстракции в щелочных условиях. Так, в работе [20] белки амаранта экстрагировали в интервале pH от 8 до 11 и осаждали при pH 5. В зависимости от повышения значения pH экстракции возрастало содержание белка в получаемом продукте – от 80 до 90 г белка в 100 г концентрата.

В работе [21] с использованием метода многократного влажного измельчения зерна при щелочном значении pH, осаждения при pH 5, последующего подкисления до нейтральных значений pH, высушивания и обезжиривания были получены концентраты из *A. caudatus* (738,3±7,4 г белка на 1 кг сухой массы) и из *A. cruentus* BRS Alegria (629,5±1,0 г белка на 1 кг сухой массы).

Изолят белков амаранта с очень высоким содержанием белка (96%) был получен из амарантовой муки, обезжиренной гексаном, экстракцией при pH 11, осаждением при pH 5,7 и обезжириванием этанолом [22].

### Биологическая активность белков амаранта

Считается, что низкомолекулярные пептиды (<3 кДа) характеризуются более высокой антиоксидантной активностью по сравнению с высокомолекулярными, тем не менее в некоторых исследованиях показана выраженная антиоксидантная активность изолятов и/или концентратов белка амаранта [23, 24].

В работе [23] охарактеризованы антиоксидантные свойства изолята белка амаранта, его отдельных белковых фракций с различной растворимостью, представляющих собой полипептиды с составом, соответствующим запасным белкам амаранта (альбуминам, глобулинам, глобулинам Р, глютелинам), и аминокислотных последовательностей, образующихся в результате ферментативного гидролиза алкалоидов. Антиоксидантную активность тестировали двумя методами: по способности восстанавливать радикальные катионы 2,2'-азино-бис-(3-этилбензтиазолин-6-сульфонокислоты) диаммониевой соли (АБТС) и по способности ингибировать окисление линолевой кислоты. Изолят белка и его высокомолекулярные фракции инактивировали АБТС-радикалы и ингибировали окисление линолевой кислоты, причем гидролиз значительно увеличивал акцепторную активность по отношению к АБТС-радикалам, но значительно снижал ингибирование окисления линолевой кислоты.

Изолят белка амаранта может рассматриваться как потенциальный полифункциональный ингредиент с гипотензивной, гиполипидемической и антиоксидантной активностью, о чем свидетельствуют результаты экспериментальной работы по влиянию введения в рацион 2,5% изолята белка амаранта на артериальное давление, липидный профиль и антиоксидантный статус крыс Wistar [24]. Потребление в течение 28 сут изолята белка амаранта снижало содержание общего

холестерина в плазме крови животных на 16%, уровней холестерина и триглицеридов в печени соответственно на 18 и 47%, понижало уровень артериального давления, увеличивало на 50% антиоксидантную активность плазмы крови (по методу FRAP, используется реакция восстановления Fe(III)-трипиридилтриамина до Fe(II)-трипиридилтриамина) и снижало активность супероксиддисмутазы на 20%.

### Белки амаранта в составе пищевых безглютеновых и пшеничных продуктов

Повышающаяся распространенность целиакии и соответствующий растущий спрос на безглютеновую продукцию увеличил ассортимент пищевых продуктов массового потребления, таких как хлебобулочные, макаронные, мучные кондитерские (печенье) изделия, в рецептуры которых включаются псевдозерновые культуры, в том числе и амарант [7, 25–28]. Органолептические свойства продуктов из пшеничной муки, в том числе такие, как внешний вид и текстура, в значительной степени зависят от уникальной способности пшеничной клейковины давать прочное и вязкоупругое тесто. Продукты на основе пшеницы и безглютеновые продукты с добавлением псевдозлаковых культур характеризуются высокой пищевой и биологической ценностью, однако «имитация» уникальных функциональных свойств пшеничного глютена является сложной технологической задачей и не всегда приводит к успеху [29]. Об этом свидетельствуют, в частности, данные о том, что частичная замена пшеницы любой псевдозерновой мукой ослабляет прочность вязкоупругой сети клейковины, ее газоудерживающую способность и приводит к меньшему объему хлеба, грубой и неоднородной структуре мякиша [30, 31]. Напротив, включение муки из амаранта в рецептуры безглютенового хлеба, содержащие в основном рисовую муку и кукурузный крахмал, повышает удельный объем хлеба и мягкость мякиша [32]. Увеличение содержания цельнозерновой муки амаранта в рецептуре пшеничной пасты приводит к снижению качества макаронных изделий [33]. Авторы работы [34] отмечают высокие потери при варке и меньшую эластичность макаронных изделий, изготовленных из смеси 20/20/60 муки амаранта, муки киноа и цельнозерновой гречневой крупы соответственно по сравнению с макаронами из твердых сортов пшеницы. Замена в сусле части солода на 2 несоложенных псевдозлака – киноа и амарант – улучшила профиль аминокислот и увеличила содержание жирных кислот, таких как олеиновая, пальмитиновая, линолевая или  $\alpha$ -линоленовая кислота, повысив органолептическую оценку пива и эффективность процесса брожения [35].

Современная стратегия улучшения функциональных свойств белков и качества конечных пищевых продуктов включает различные физико-химические и биотехнологические подходы: обработку высоким давлением, сушку при высоких температурах, ферментацию закваски, ис-



пользование ферментов, направленных на «сшивание» белков из псевдозерновых или их протеолиз. Обработка высоким давлением, как правило, снижает число нековалентных взаимодействий в белке, что приводит к его частичному разворачиванию, и SH-группы цистеиновых остатков становятся более доступными для реакций SH-обмена [36]. Действительно, использование экструзионной технологии при получении как рисовой, так и амарантовой муки для производства рисовой пасты с добавлением амаранта благотворно влияет на плотность макаронных изделий и, в отличие от их неэкструзионных аналогов, снижает потери при варке [37]. Сушка при температуре выше 100 °C вызывает денатурацию белков амаранта, гречихи и киноа и, как следствие, образование агрегатов с высокой молекулярной массой, стабилизированных межмолекулярными S–S-связями. Трансглютаминаза (глутамин-γ-глутамилтрансфераза) катализирует образование изопептидных связей между ε-аминогруппами остатков лизина и γ-карбоксиамидной функциональной группой остатков глутамина, способствует образованию ковалентных поперечных связей между белками и улучшает однородность белковой сети. В результате получается более эластичное тесто, а само хлебобулочное изделие отличается повышенной мягкостью и эластичностью мякиша [38]. Обработка трансглютаминазой приводит к образованию полимеров высокой молекулярной массы во всех белковых фракциях. В присутствии молекулярного кислорода глюкозооксидаза катализирует окисление β-D-глюкозы до перекиси водорода и D-глюконовой кислоты. Перекись водорода взаимодействует со свободными SH-группами остатков цистеина, вызывая образование дисульфидных связей [39]. Обработка коммерческой протеазой снижает вязкость гречневого теста в результате гидролиза белка и значительно увеличивает удельный объем хлеба [40, 41].

### Специализированная пищевая продукция

Расширяется ассортимент специализированной пищевой продукции на основе амаранта и его белков, в том числе высокобелковых. Так, разработан белковый специализированный пищевой продукт в форме батончика, содержащего в своем составе зерно амаранта (60%), овес (25%) и порошок банановой кожуры (15%), биологически активные компоненты которого были термостабильны [42]. Для лиц, страдающих целиакией или непереносимостью лактозы, а также веганов был создан напиток на основе белков амаранта [43]. Добавление камедей в этот напиток, аналогичный по своему составу обезжиренному коровьему молоку, с содержанием белка  $3,4 \pm 0,1\%$ , жира  $0,6 \pm 0,1\%$ , пищевых волокон  $1,9 \pm 0,4\%$ , способствовало его высокой коллоидной стабильности. Лимонный сорбет с включением изолята белка амаранта (4,5 г изолята на 100 мл лимонного сока), используемый как десерт для людей с целиакией, вегетарианцев, веганов, был стабилен в течение

первых 2 мес хранения при температуре -20 °C, не претерпевая существенных изменений в своей структуре с течением времени [44]. В эксперименте *in vitro* в условиях, имитирующих пищеварение в желудочно-кишечном тракте, было показано, что из сорбета высвобождаются пептиды, способные ингибировать образование фибринового сгустка, что свидетельствует о потенциальной возможности использования белков амаранта в составе специализированной пищевой продукции с антитромботической активностью. Потребление хлеба, приготовленного из цельнозерновой амарантовой муки, крысами линии Sprague Dawley с гиперлипидемией и гипергликемией улучшало липидный профиль животных, снижая уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеинов низкой плотности и повышая уровни липопротеинов высокой плотности [45]. Соответственно, авторы работы предполагают возможность использования хлеба из цельнозерновой муки амаранта в профилактике и диетотерапии сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний.

### Гидролизаты белков амаранта

В настоящее время многочисленными исследованиями убедительно показана перспективность использования ферментативного гидролиза белков (как растительного, так и животного происхождения) для получения пептидов с высокой биологической активностью. Как отмечается в работе [46], среди псевдозерновых особенно интенсивно в последние годы были изучены именно гидролизаты белков семян амаранта, содержащие аминокислотные последовательности, проявляющие широкий спектр фармакологических активностей: антигипертензивную, антиоксидантную, антипролиферативную, противоопухолевую, антитромботическую, антигемолитическую, противомикробную, гипохолестеринемическую, гипогликемическую и иммуномодулирующую. В рамках нашего обзора кратко рассмотрим некоторые основные результаты исследований *in vitro* по оценке антиоксидантной, антигипертензивной и антитромботической активности ферментативных гидролизатов белка амаранта [47, 48].

К настоящему времени антиоксидантные свойства пептидов из белков семян амаранта изучены достаточно широко. Использование мультиферментных комплексов пептидаз позволяет получать пептиды из белков амаранта, проявляющие выраженную антиоксидантную активность [49]. В работе [50] антиоксидантная активность была установлена для пептидов из белков семян амаранта с молекулярными массами в диапазоне 500–1400 Да, содержащих 4–13 аминокислотных остатков. Аминокислотная последовательность глобулина 11-S амаранта содержит различные пептиды, проявляющие антиоксидантные свойства, в том числе короткие ди- и трипептиды, пептиды с высоким содержанием гистидина [51].

Пептидные фракции, получаемые при ферментализации белков амаранта, тестируются на наличие ингибиторной

активности по отношению к ангиотензин-превращающему ферменту (АПФ) [52], что обусловлено широким использованием в клинической практике ингибиторов АПФ для снижения артериального давления. Ингибирование АПФ гидролизатами изолята белков амаранта, полученными ферментализацией алкалозой, было изучено как *in vivo*, так и в клинических условиях, показавших их антигипертензивное действие [49].

Результаты последних исследований (*in silico*, *in vitro*, *in vivo* и *ex vivo*), связанных с ингибированием различных ферментов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в частности АПФ и ренина, подробно обсуждаются в работах [9, 53]. Антитромботические эффекты гидролизатов белков амаранта и их пептидов охарактеризованы *in vitro* в работах [50, 54], авторы которых указывают, что более высокой степени гидролиза белка соответствует более выраженная антитромботическая активность, и это может быть связано с наличием высвобождаемых при протеолизе аминокислотных последовательностей, способных ингибировать фибриноген.

Повышенная антиоксидантная, антигипертензивная и антитромботическая активность гидролизата белка амаранта, полученного двухступенчатым последовательным гидролизом алкалозой и флавоэнзимом, по сравнению с гидролизатами, полученными при действии алкалазы и флавоэнзима по отдельности, была установлена в работе [50]. Соответственно, были проведены выделение и идентификация аминокислотных последовательностей пептидных структур, образующихся в процессе двухступенчатого последовательного гидролиза алкалозой и флавоэнзимом, и охарактеризованы *in vitro* их антиоксидантная и ингибирующая активность по отношению к АПФ и тромбину. Были идентифицированы аминокислотные последовательности, обладающие одновременно высокой разнообразной (multiple) биологической активностью. IC<sub>50</sub> (показатель ингибирующей активности) 14 идентифицированных пептидных фракций по отношению к АПФ и тромбину варьировал в интервале 0,134–0,808 и 0,992–6,931 мг/л соответственно.

Оценка антитромботической и антиоксидантной активности гидролизата белка амаранта, полученного путем активации эндогенной аспарагиновой протеазы, представлена в работе [55]. Полученные результаты не только подтвердили наличие эндогенной протеазы в изоляте белка амаранта, но и позволили подобрать оптимальные условия инкубации для ее активации (pH 2, 40 °C, 16 ч). Гидролизат (степень гидролиза 5,3±0,4%) проявлял потенциальную антитромботическую актив-

ность и обладал большей антиоксидантной активностью, чем изолят, что свидетельствует о том, что при активации протеазы высвобождаются биологически активные пептиды из белков амаранта.

Целью работы [56] была оптимизация условий гидролиза белков амаранта с применением ферментного препарата алкалазы и оценка *in vivo* антигипертензивных эффектов полученных гидролизатов. Были выбраны оптимальные условия гидролиза: pH 7,01, температура 52 °C, концентрация фермента 0,04 мЕд/мг и время 6,16 ч. В опыте на гипертензивных крысах через 4 ч после приема гидролизата (1,2 г на 1 кг массы тела) достоверно установлено его гипотензивное действие, сохранявшееся в течение 3 ч.

Целесообразность и эффективность использования гидролизатов белков амаранта в качестве гипотензивного ингредиента специализированной пищевой продукции подтверждается результатами исследования [57], показавшего снижение артериального давления у гипертензивных мышей, потреблявших печень (2 г), содержащее в своем составе гидролизованные алкалозой белки амаранта. В сыворотке крови мышей, получавших печень, уже через 2 ч отмечено статистически значимое ингибирование активности ангиотензин-1-конвертирующего фермента. На модели спонтанно-гипертензивных крыс также был показан выраженный антигипертензивный эффект через 3 ч после потребления макаронных изделий (8 г готовых макарон на крысу), содержащих 15% гидролизата белков амаранта, который сохранялся спустя 9 ч [58].

## Заключение

Высокая биологическая ценность белка амаранта, включающего различные пептидные последовательности с выраженной фармакологической активностью, определяет перспективы использования как непосредственно белка, так и его гидролизатов в профилактическом и/или лечебном питании. Технологические свойства белковых изолятов или отдельных выделенных белковых фракций зерна амаранта, обладающих хорошей гелеобразующей, пенообразующей и эмульгирующей способностью и высокой растворимостью при кислом и щелочном значениях pH, свидетельствуют о перспективности разработки новых высокоэффективных технологических подходов для создания широкого спектра специализированной пищевой продукции различного целевого назначения на основе муки или концентратов/изолятов белка зерна амаранта.

## Сведения об авторах

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

Сидорова Юлия Сергеевна (Yuliia S. Sidorova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>

Бирюлина Надежда Александровна (Nadezhda A. Birulina) – лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: biryulina\_nadezhda@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4143-9066>

Зилова Ирина Сергеевна (Irina S. Zilova) – кандидат медицинских наук, главный специалист лаборатории иммунологии

E-mail: zilova@ion.ru

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

Мазо Владимир Кимович (Vladimir K. Mazo) – профессор, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: mazo@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3237-7967>

## Литература

- Costea M., DeMason D.A. Stem morphology and anatomy in Amaranthus L. (Amaranthaceae), taxonomic significance // J. Torrey Bot. Soc. 2001. Vol. 128, N 3. P. 254–281. DOI: <https://doi.org/10.2307/3088717>
- Gunina L.M., Dmitriev A.B., Shustov E.B., Kholodkov A.B., Golovashchenko R.B. Prospects of application of diet supplements based on amaranth in the practice of training athletes // JMBS. 2018. Vol. 3, N 7. P. 267–277. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs03.07.267>
- Магомедов И.М., Чиркова Т.В. Амарант – прошлое, настоящее и будущее // Успехи современного естествознания. 2015. № 1, ч. 7. С. 1108–1113.
- Martínez-Villaluenga C, Peñas E, Hernández-Ledesma B. Pseudocereal grains: nutritional value, health benefits and current applications for the development of gluten-free foods // Food Chem. Toxicol. 2020. Vol. 137. Article ID 111178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111178>
- Coelho L.M., Silva P.M., Martins J.T., Pinheiro A.C., Vicente A.A. Emerging opportunities in exploring the nutritional/functional value of amaranth // Food Funct. 2018. Vol. 9, N 11. P. 5499–5512. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8fo01422a>
- Joshi D.C., Sood S., Hosahatti R., Kant L., Pattanayak A., Kumar A. et al. From zero to hero: the past, present and future of grain amaranth breeding // Theor. Appl. Genet. 2018. Vol. 131, N 9. P. 1807–1823. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00122-018-3138-y>
- Janssen F., Pauly A., Rombouts L., Janssens K.J.A., Deleu L.J., Delcours J.A. Proteins of Amaranth (Amaranthus spp.), Buckwheat (Fagopyrum spp.), and Quinoa (Chenopodium spp.): a food science and technology perspective // Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2017. Vol. 16, N 1. P. 39–58. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12240>
- Venskutonis P.R., Kraujalis P. Nutritional components of amaranth seeds and vegetables: a review on composition, properties, and uses // Compr. Rev. Food Sci. Food Saf. 2013. Vol. 12, N 4. P. 381–412. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12021>
- Nardo A.E., Suárez S., Quiroga A.V., Añón M.C. Amaranth as a source of antihypertensive peptides // Front. Plant Sci. 2020. Vol. 11. Article ID 578631. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.578631>
- Velarde-Salcedo A.J., Regalado-Rentería E., Velarde-Salcedo R., Juárez-Flores B.I., Barrera-Pacheco A., González de Mejía E. et al. Consumption of amaranth induces the accumulation of the antioxidant protein paraoxonase/arylesterase 1 and modulates dipeptidyl peptidase IV activity in plasma of streptozotocin-induced hyperglycemic rats // J. Nutrigenet. Nutrigenomics. 2017. Vol. 10, N 5–6. P. 181–193. DOI: <https://doi.org/10.1159/000486482>
- Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation // WHO Technical Report Series. 2007. 935 p.
- Constantino A.B.T., Garcia-Rojas E.E. Proteins from pseudocereal seeds: solubility, extraction, and modifications of the physicochemical and techno-functional properties // J. Sci. Food Agric. 2022. Vol. 102, N 7. P. 2630–2639. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.11750>
- Johnson J., Wallace T. Whole Grains and their Bioactives: Composition and Health. John Wiley & Sons, 2019. 493 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119129486>
- Saunders R.M., Becker R. Amaranthus: a potential food and feed resource // Adv. Cereal Sci. 1984. Vol. 6. P. 377–396.
- Aguilar E.G., Albarracín G.de J., Uñates M.A., Piola H.D., Camiña J.M., Escudero N.L. Evaluation of the nutritional quality of the grain protein of new amaranths varieties // Plant Foods Hum. Nutr. 2015. Vol. 70, N 1. P. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-014-0456-3>
- Motta C., Castanheira I., Gonzales G.B., Delgado I., Torres D., Santos M. et al. Impact of cooking methods and malting on amino acids content in amaranth, buckwheat and quinoa // J. Food Compos. Anal. 2019. Vol. 76. P. 58–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2018.10.001>
- Thakur P., Kumar K., Ahmed N., Chauhan D., Eain Hyder Rizvi Q.U., Jan S. et al. Effect of soaking and germination treatments on nutritional, anti-nutritional, and bioactive properties of amaranth (Amaranthus hypochondriacus L.), quinoa (Chenopodium quinoa L.), and buckwheat (Fagopyrum esculentum L.) // Curr. Res. Food Sci. 2021. Vol. 4. P. 917–925. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crf.2021.11.019>
- Öztürk-Kerimoğlu B., Nacak B., Özyurt V.H., Serdaroglu M. Protein oxidation and in vitro digestibility of heat-treated fermented sausages: how do they change with the effect of lipid formulation during processing? // J. Food Biochem. 2019. Vol. 43, N 11. Article ID e13007. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13007>
- Cortez-Trejo M.C., Mendoza S., Loarca-Pina G., Figueroa-Cardenas J.D. Physicochemical characterization of protein isolates of amaranth and common bean and a study of their compatibility with xanthan gum // Int. J. Biol. Macromol. 2021. Vol. 166. P. 861–868. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.242>
- Das D., Mir N.A., Chandla N.K., Singh S. Combined effect of pH treatment and the extraction pH on the physicochemical, functional and rheological characteristics of amaranth (Amaranthus hypochondriacus) seed protein isolates // Food Chem. 2021. Vol. 353. Article ID 129466. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129466>
- Tapia-Blácido D.R., Sobral P.J., Menegalli F.C. Potential of Amaranthus cruentus BRS Alegria in the production of flour, starch and protein concentrate: chemical, thermal and rheological characterization // J. Sci. Food Agric. 2010. Vol. 90, N 7. P. 1185–1193. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.3946>
- Mendonça S., Saldiva P.H., Cruz R.J., Arêas J.A.G. Amaranth protein presents cholesterol-lowering effect // Food Chem. 2009. Vol. 116, N 3. P. 738–742. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.03.021>
- Tironi V.A., Añón M.C. Amaranth proteins as a source of antioxidant peptides: effect of proteolysis // Food Res. Int. 2010. Vol. 43, N 1. P. 315–322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.10.001>
- Lado M.B., Burini J., Rinaldi G., Añón M.C., Tironi V.A. Effects of the dietary addition of Amaranth (Amaranthus mantegazzianus) protein isolate on antioxidant status, lipid profiles and blood pressure of rats // Plant Foods Hum. Nutr. 2015. Vol. 70, N 4. P. 371–379. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0516-3>
- Coțovanu I., Mironeasa S. Impact of different amaranth particle sizes addition level on wheat flour dough rheology and bread features // Foods. 2021. Vol. 10, N 7. P. 1539. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10071539>
- Guardianelli L.M., Salinas M.V., Puppo M.C. Quality of wheat breads enriched with flour from germinated amaranth seeds // Food Sci. Technol. Int. 2021. May 18. Article ID 10820132211016577. DOI: <https://doi.org/10.1177/10820132211016577>
- De Bock P., Daelemans L., Selis L., Raes K., Vermeir P., Eeckhout M. et al. Comparison of the chemical and technological characteristics of wholemeal flours obtained from Amaranth (Amaranthus sp.), Quinoa (Chenopodium quinoa) and Buckwheat (Fagopyrum sp.) seeds // Foods. 2021. Vol. 10, N 3. P. 651. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10030651>
- Miranda D.V., Rojas M.L., Pagador S., Lescano L., Sanchez-Gonzalez J., Linares G. Gluten-free snacks based on brown rice and amaranth flour with incorporation of cactus pear peel powder: physical, nutritional, and sensorial properties // Int. J. Food. Sci. 2018. Vol. 2018. P. 7120327. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7120327>
- Aguar E.V., Santos F.G., Centeno A.C.L.S., Capriles V.D. Influence of pseudocereals on gluten-free bread quality: a study integrating dough rheology, bread physical properties and acceptability // Food Res. Int.

2021. Vol. 150, pt A. Article ID 110762. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110762>
30. García-Mantrana I., Monedero V., Haros M. Application of phytases from bifidobacteria in the development of cereal-based products with amaranth // *Eur. Food Res. Technol.* 2014. Vol. 238, N 5. P. 853–862. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2167-2>
31. Bilgiçli N., İbanoğlu Ş. Effect of pseudo cereal flours on some physical, chemical and sensory properties of bread // *J. Food Sci. Technol.* 2015. Vol. 52, N 11. P. 7525–7529. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1770-y>
32. Piga A., Conte P., Fois S., Catzeddu P., Del Caro A., Sanguinetti A.M. et al. Technological, nutritional and sensory properties of an innovative gluten-free double-layered flat bread enriched with amaranth flour // *Foods*. 2021. Vol. 10, N 5. P. 920. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10050920>
33. Martínez C.S., Ribotta P.D., Añón M.C., León A.E. Effect of amaranth flour (*Amaranthus mantegazzianus*) on the technological and sensory quality of bread wheat pasta // *Food Sci. Technol. Int.* 2014. Vol. 20, N 2. P. 127–135. DOI: <https://doi.org/10.1177/1082013213476072>
34. D'Amico S., Mäschle J., Jekle M., Tomoskozi S., Langó B., Schoenlechner R. Effect of high temperature drying on gluten-free pasta properties // *LWT Food Sci. Technol.* 2015. Vol. 63, N 1. P. 391–399. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.080>
35. Bogdan P., Kordialik-Bogacka E., Czyżowska A., Oracz J., Żyżelewicz D. The profiles of low molecular nitrogen compounds and fatty acids in wort and beer obtained with the addition of Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.), Amaranth (*Amaranthus cruentus* L.) or Maltose syrup // *Foods*. 2020. Vol. 9, N 11. P. 1626. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9111626>
36. Vallons K.J.R., Ryan L.A., Arendt E.K. Promoting structure formation by high pressure in gluten-free flours // *LWT Food Sci. Technol.* 2011. Vol. 44, N 7. P. 1672–1680. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.11.024>
37. Cabrera-Chávez F., de la Barca A.M.C., Islas-Rubio A.R., Martí A., Marengo M., Pagani M.A. et al. Molecular rearrangements in extrusion processes for the production of amaranth-enriched, gluten-free rice pasta // *LWT Food Sci. Technol.* 2012. Vol. 47, N 2. P. 421–426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.01.040>
38. Han L., Cheng Y., Qiu S., Tatsumi E., Shen Q., Lu Z. et al. The effects of vital wheat gluten and transglutaminase on the thermomechanical and dynamic rheological properties of buckwheat dough // *Food Bioprocess. Tech.* 2013. Vol. 6, N 2. P. 561–569. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11947-011-0738-9>
39. Taylor J.R.N., Taylor J., Campanella O.H., Hamaker B.R. Functionality of the storage proteins in gluten-free cereals and pseudocereals in dough systems // *J. Cereal Sci.* 2016. Vol. 67. P. 22–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2015.09.003>
40. Renzetti S., Rosell C.M. Role of enzymes in improving the functionality of proteins in non-wheat dough systems // *J. Cereal Sci.* 2016. Vol. 67. P. 35–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2015.09.008>
41. Sciarini L.S., Pérez G.T., León A.E. Role of enzymes in improving the functionality of proteins in nonwheat dough systems // *Trends in Wheat and Bread Making*. Academic Press, 2021. P. 173–198. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821048-2.00006-4>
42. Singh A., Kumari A., Chauhan A.K. Formulation and evaluation of novel functional snack bar with amaranth, rolled oat, and unripened banana peel powder // *J. Food Sci. Technol.* 2022. Jan. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-021-05344-6>
43. Manassero C.A., Añón M.C., Speroni F. Development of a high protein beverage based on amaranth // *Plant Foods Hum. Nutr.* 2020. Vol. 75, N 4. P. 599–607. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-020-00853-9>
44. Malgor M., Sabbione A.C., Scilingo A. Amaranth lemon sorbet, elaboration of a potential functional food // *Plant Foods Hum. Nutr.* 2020. Vol. 75, N 3. P. 404–412. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-020-00818-y>
45. Sánchez-Urdaneta A.B., Montero-Quintero K.C., González-Redondo P., Molina E., Bracho-Bravo B., Moreno-Rojas R. Hypolipidemic and hypoglycaemic effect of wholemeal bread with Amaranth (*Amaranthus dubius* Mart. ex Thell.) on Sprague Dawley rats // *Foods*. 2020. Vol. 9, N 6. P. 707. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9060707>
46. López D.N., Galante M., Raimundo G., Spelzini D., Boeris V. Functional properties of amaranth, quinoa and chia proteins and the biological activities of their hydrolysates // *Food Res. Int.* 2019. Vol. 116. P. 419–429. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.08.056>
47. Tovar-Pérez E., Guerrero-Legarreta I., Farrés-González A., Soriano-Santos J. Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptide fractions from albumin 1 and globulin as obtained of amaranth grain // *Food Chem.* 2009. Vol. 116, N 2. P. 437–444. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.02.062>
48. Orsini Delgado M.C., Tironi V.A., Añón M.C. Antioxidant activity of amaranth protein or their hydrolysates under simulated gastrointestinal digestion // *LWT Food Sci. Technol.* 2011. Vol. 44, N 8. P. 1752–1760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.04.002>
49. Fritz M., Vecchi B., Rinaldi G., Añón M.C. Amaranth seed protein hydrolysates have in vivo and in vitro antihypertensive activity // *Food Chem.* 2011. Vol. 126, N 3. P. 878–884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.065>
50. Ayala-Niño A., Rodríguez-Serrano G.M., González-Olivares L.G., Contreras-López E., Regal-López P., Cepeda-Saez A. Sequence identification of bioactive peptides from amaranth seed proteins (*Amaranthus hypochondriacus* spp.) // *Molecules*. 2019. Vol. 24, N 17. P. 3033. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24173033>
51. Silva-Sánchez C., de la Rosa A.P., León-Galván M.F., de Lumen B.O., de León-Rodríguez A., de Mejía E.G. Bioactive peptides in amaranth (*Amaranthus hypochondriacus*) seed // *J. Agric. Food Chem.* 2008. Vol. 56, N 4. P. 1233–1240. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf072911z>
52. Venkatesh R., Kasaboina S., Gaikwad H.K., Janardhan S., Bantu R., Nagarapu L. et al. Design and synthesis of 3-(3-((9H-carbazol-4-yl)oxy)-2-hydroxypropyl)-2-phenylquinazolin-4(3H)-one derivatives to induce ACE inhibitory activity // *Eur. J. Med. Chem.* 2015. Vol. 96. P. 22–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.009>
53. Suárez S., Aphalo P., Rinaldi G., Quiroga A., Añón M.C. Data set on effect of amaranth proteins on the RAS system. In vitro, in vivo and ex vivo assays // *Data Brief*. 2020. Vol. 29. Article ID 105168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105168>
54. Sabbione A.C., Scilingo A., Añón M.A. Potential antithrombotic activity detected in amaranth proteins and its hydrolysates // *Food Sci. Technol.* 2015. Vol. 60, N 1. P. 171–177. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.07.015>
55. Sabbione A.C., Ibañez S.M., Martínez E.N., Añón M.C., Scilingo A.A. Antithrombotic and antioxidant activity of amaranth hydrolysate obtained by activation of an endogenous protease // *Plant Foods Hum. Nutr.* 2016. Vol. 71, N 2. P. 174–182. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0540-y>
56. Ramírez-Torres G., Ontiveros N., Lopez-Teros V., Ibarra-Diarte J.A., Reyes-Moreno C., Cuevas-Rodríguez E.O. et al. Amaranth protein hydrolysates efficiently reduce systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats // *Molecules*. 2017. Vol. 22, N 11. P. 1905. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22111905>
57. Ontiveros N., López-Teros V., Vergara-Jiménez M.deJ., Islas-Rubio A.R., Cárdenas-Torres F.I., Cuevas-Rodríguez E.-O. et al. Amaranth-hydrolyzate enriched cookies reduce the systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats // *J. Funct. Foods*. 2019. Vol. 64. Article ID 103613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103613>
58. Valdez-Meza E.E., Raymundo A., Figueroa-Salcido O.G., Ramírez-Torres G.I., Fradinho P., Oliveira S. et al. Pasta enrichment with an amaranth hydrolysate affects the overall acceptability while maintaining antihypertensive properties // *Foods*. 2019. Vol. 8, N 8. P. 282. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8080282>

## References

1. Costea M., DeMason D.A. Stem morphology and anatomy in *Amaranthus* L. (*Amaranthaceae*), taxonomic significance. *J. Torrey Bot. Soc.* 2001; 128 (3): 254–81. DOI: <https://doi.org/10.2307/3088717>
2. Gunina L.M., Dmitriev A.B., Shustov E.B., Kholodkov A.B., Golovashchenko R.B. Prospects of application of diet supplements based on amaranth in the practice of training athletes. *JMBS*. 2018; 3 (7): 267–77. DOI: <https://doi.org/10.26693/jmbs03.07.267>
3. Magomedov I.M., Chirkova T.V. Amaranth – the past, the present and the future. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Successes of Modern Natural Science]. 2015; 1 (7): 1108–13. (in Russian)
4. Martínez-Villaluenga C., Peñas E., Hernández-Ledesma B. Pseudocereal grains: nutritional value, health benefits and current applications for the development of gluten-free foods. *Food Chem. Toxicol.* 2020; 137: 111178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111178>
5. Coelho L.M., Silva P.M., Martins J.T., Pinheiro A.C., Vicente A.A. Emerging opportunities in exploring the nutritional/functional value of amaranth. *Food Funct.* 2018; 9 (11): 5499–512. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8fo01422a>
6. Joshi D.C., Sood S., Hosahatti R., Kant L., Pattanayak A., Kumar A., et al. From zero to hero: the past, present and future of grain amaranth breeding. *Theor Appl Genet.* 2018; 131 (9): 1807–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00122-018-3138-y>
7. Janssen F., Pauly A., Rombouts I., Jansens K.J.A., Deleu L.J., Delcour J.A. Proteins of Amaranth (*Amaranthus* spp.), Buckwheat (*Fago-*

- pyrum spp.), and Quinoa (*Chenopodium* spp.): a food science and technology perspective. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2017; 16 (1): 39–58. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12240>
8. Venskutonis P.R., Kraujalis P. Nutritional components of amaranth seeds and vegetables: a review on composition, properties, and uses. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2013; 12 (4): 381–412. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12021>
9. Nardo A.E., Suárez S., Quiroga A.V., Añón M.C. Amaranth as a source of antihypertensive peptides. *Front Plant Sci.* 2020; 11: 578631. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2020.578631>
10. Velarde-Salcedo A.J., Regalado-Rentería E., Velarde-Salcedo R., Juárez-Flores B.I., Barrera-Pacheco A., González de Mejía E., et al. Consumption of amaranth induces the accumulation of the antioxidant protein paraoxonase/arylesterase 1 and modulates dipeptidyl peptidase IV activity in plasma of streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *J Nutrigenet Nutrigenomics.* 2017; 10 (5–6): 181–93. DOI: <https://doi.org/10.1159/000486482>
11. Protein and amino acid requirements in human nutrition: report of a joint FAO/WHO/UNU expert consultation. In: WHO Technical Report Series. 2007: 935 p.
12. Constantino A.B.T., Garcia-Rojas E.E. Proteins from pseudocereal seeds: solubility, extraction, and modifications of the physicochemical and techno-functional properties. *J Sci Food Agric.* 2022; 102 (7): 2630–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.11750>
13. Johnson J., Wallace T. Whole Grains and their Bioactives: Composition and Health. John Wiley & Sons, 2019: 493 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781119129486>
14. Saunders R.M., Becker R. Amaranthus: a potential food and feed resource. *Adv Cereal Sci.* 1984; 6: 377–96.
15. Aguilar E.G., Albarracín G.deJ., Uñates M.A., Piola H.D., Camiña J.M., Escudero N.L. Evaluation of the nutritional quality of the grain protein of new amaranths varieties. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015; 70 (1): 21–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-014-0456-3>
16. Motta C., Castanheira I., Gonzales G.B., Delgado I., Torres D., Santos M., et al. Impact of cooking methods and malting on amino acids content in amaranth, buckwheat and quinoa. *J Food Compos Anal.* 2019; 76: 58–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfca.2018.10.001>
17. Thakur P., Kumar K., Ahmed N., Chauhan D., Eain Hyder Rizvi Q.U., Jan S., et al. Effect of soaking and germination treatments on nutritional, anti-nutritional, and bioactive properties of amaranth (*Amaranthus hypochondriacus* L.), quinoa (*Chenopodium quinoa* L.), and buckwheat (*Fagopyrum esculentum* L.). *Curr Res Food Sci.* 2021; 4: 917–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.crf.2021.11.019>
18. Öztürk-Kerimoğlu B., Nacak B., Özyurt V.H., Serdaroglu M. Protein oxidation and in vitro digestibility of heat-treated fermented sausages: how do they change with the effect of lipid formulation during processing? *J Food Biochem.* 2019; 43 (11): e13007. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfbc.13007>
19. Cortez-Trejo M.C., Mendoza S., Loarca-Pina G., Figueroa-Cardenas J.D. Physicochemical characterization of protein isolates of amaranth and common bean and a study of their compatibility with xanthan gum. *Int J Biol Macromol.* 2021; 166: 861–868. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2020.10.242>
20. Das D., Mir N.A., Chandra N.K., Singh S. Combined effect of pH treatment and the extraction pH on the physicochemical, functional and rheological characteristics of amaranth (*Amaranthus hypochondriacus*) seed protein isolates. *Food Chem.* 2021; 353: 129466. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129466>
21. Tapia-Blácido D.R., Sobral P.J., Menegalli F.C. Potential of Amaranthus cruentus BRS Alegria in the production of flour, starch and protein concentrate: chemical, thermal and rheological characterization. *J Sci Food Agric.* 2010; 90 (7): 1185–93. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.3946>
22. Mendonça S., Saldiva P.H., Cruz R.J., Arêas J.A.G. Amaranth protein presents cholesterol-lowering effect. *Food Chem.* 2009; 116 (3): 738–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.03.021>
23. Tironi V.A., Añón M.C. Amaranth proteins as a source of antioxidant peptides: effect of proteolysis. *Food Res Int.* 2010; 43 (1): 315–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2009.10.001>
24. Lado M.B., Burini J., Rinaldi G., Añón M.C., Tironi V.A. Effects of the dietary addition of Amaranth (*Amaranthus mantegazzianus*) protein isolate on antioxidant status, lipid profiles and blood pressure of rats. *Plant Foods Hum Nutr.* 2015; 70 (4): 371–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-015-0516-3>
25. Coşovanu I., Mironeasa S. Impact of different amaranth particle sizes addition level on wheat flour dough rheology and bread features. *Foods.* 2021; 10 (7): 1539. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10071539>
26. Guardianelli L.M., Salinas M.V., Puppo M.C. Quality of wheat breads enriched with flour from germinated amaranth seeds. *Food Sci Technol Int.* 2021; May 18: 10820132211016577. DOI: <https://doi.org/10.1177/10820132211016577>
27. De Bock P., Daelemans L., Selis L., Raes K., Vermeir P., Eeckhout M., et al. Comparison of the chemical and technological characteristics of wholemeal flours obtained from Amaranth (*Amaranthus* sp.), Quinoa (*Chenopodium quinoa*) and Buckwheat (*Fagopyrum* sp.) seeds. *Foods.* 2021; 10 (3): 651. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10030651>
28. Miranda D.V., Rojas M.L., Pagador S., Lescano L., Sanchez-Gonzalez J., Linares G. Gluten-free snacks based on brown rice and amaranth flour with incorporation of cactus pear peel powder: physical, nutritional, and sensorial properties. *Int J Food Sci.* 2018; 2018: 7120327. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/7120327>
29. Aguiar E.V., Santos F.G., Centeno A.C.L.S., Capriles V.D. Influence of pseudocereals on gluten-free bread quality: a study integrating dough rheology, bread physical properties and acceptability. *Food Res Int.* 2021; 150 (A): 110762. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2021.110762>
30. García-Mantrana I., Monedero V., Haros M. Application of phytases from bifidobacteria in the development of cereal-based products with amaranth. *Eur Food Res Technol.* 2014; 238 (5): 853–62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00217-014-2167-2>
31. Bilgiçli N., İbanoğlu Ş. Effect of pseudo cereal flours on some physical, chemical and sensory properties of bread. *J Food Sci Technol.* 2015; 52 (11): 7525–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-015-1770-y>
32. Piga A., Conte P., Fois S., Catzeddu P., Del Caro A., Sanguinetti A.M., et al. Technological, nutritional and sensory properties of an innovative gluten-free double-layered flat bread enriched with amaranth flour. *Foods.* 2021; 10 (5): 920. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10050920>
33. Martínez C.S., Ribotta P.D., Añón M.C., León A.E. Effect of amaranth flour (*Amaranthus mantegazzianus*) on the technological and sensory quality of bread wheat pasta. *Food Sci Technol Int.* 2014; 20 (2): 127–35. DOI: <https://doi.org/10.1177/1082013213476072>
34. D'Amico S., Mäschle J., Jekle M., Tomoskozi S., Langó B., Schoenlechner R. Effect of high temperature drying on gluten-free pasta properties. *LWT Food Sci Technol.* 2015; 63 (1): 391–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.03.080>
35. Bogdan P., Kordialik-Bogacka E., Czyżowska A., Oracz J., Żyżelewicz D. The profiles of low molecular nitrogen compounds and fatty acids in wort and beer obtained with the addition of Quinoa (*Chenopodium quinoa* Willd.), Amaranth (*Amaranthus cruentus* L.) or Maltose syrup. *Foods.* 2020; 9 (11): 1626. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9111626>
36. Vallons K.J.R., Ryan L.A., Arendt E.K. Promoting structure formation by high pressure in gluten-free flours. *LWT Food Sci Technol.* 2011; 44 (7): 1672–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.11.024>
37. Cabrera-Chávez F., de la Barca A.M.C., Islas-Rubio A.R., Martí A., Marengo M., Pagani M.A., et al. Molecular rearrangements in extrusion processes for the production of amaranth-enriched, gluten-free rice pasta. *LWT Food Sci Technol.* 2012; 47 (2): 421–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2012.01.040>
38. Han L., Cheng Y., Qiu S., Tatsumi E., Shen Q., Lu Z., et al. The effects of vital wheat gluten and transglutaminase on the thermomechanical and dynamic rheological properties of buckwheat dough. *Food Bioprocess Tech.* 2013; 6 (2): 561–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11947-011-0738-9>
39. Taylor J.R.N., Taylor J., Campanella O.H., Hamaker B.R. Functionality of the storage proteins in gluten-free cereals and pseudocereals in dough systems. *J Cereal Sci.* 2016; 67: 22–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2015.09.003>
40. Renzetti S., Rosell C.M. Role of enzymes in improving the functionality of proteins in non-wheat dough systems. *J Cereal Sci.* 2016; 67: 35–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcs.2015.09.008>
41. Sciarini L.S., Pérez G.T., León A.E. Role of enzymes in improving the functionality of proteins in nonwheat dough systems. In: Trends in Wheat and Bread Making. Academic Press, 2021: 173–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-821048-2.00006-4>
42. Singh A., Kumari A., Chauhan A.K. Formulation and evaluation of novel functional snack bar with amaranth, rolled oat, and unripened banana peel powder. *J Food Sci Technol.* 2022; Jan: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-021-05344-6>
43. Manassero C.A., Añón M.C., Speroni F. Development of a high protein beverage based on amaranth. *Plant Foods Hum Nutr.* 2020; 75 (4): 599–607. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-020-00853-9>
44. Malgor M., Sabbione A.C., Scilingo A. Amaranth lemon sorbet, elaboration of a potential functional food. *Plant Foods Hum Nutr.* 2020; 75 (3): 404–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-020-00818-y>
45. Sánchez-Urdaneta A.B., Montero-Quintero K.C., González-Redondo P., Molina E., Bracho-Bravo B., Moreno-Rojas R. Hypolipidemic and hypoglycaemic effect of wholemeal bread with Amaranth (*Amaranthus dubius* Mart. ex Thell.) on Sprague Dawley rats. *Foods.* 2020; 9 (6): 707. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9060707>
46. López D.N., Galante M., Raimundo G., Spelzini D., Boeris V. Functional properties of amaranth, quinoa and chia proteins and the biological activities of their hydrolyzates. *Food Res Int.* 2019; 116: 419–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.08.056>
47. Tovar-Pérez E., Guerrero-Legarreta I., Farrés-González A., Soriano-Santos J. Angiotensin I-converting enzyme-inhibitory peptide fractions from albumin 1 and globulin as obtained of amaranth grain.

- Food Chem. 2009; 116 (2): 437–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.02.062>
48. Orsini Delgado M.C., Tironi V.A., Añón M.C. Antioxidant activity of amaranth protein or their hydrolysates under simulated gastrointestinal digestion. *LWT Food Sci Technol.* 2011; 44 (8): 1752–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2011.04.002>
  49. Fritz M., Vecchi B., Rinaldi G., Añón M.C. Amaranth seed protein hydrolysates have in vivo and in vitro antihypertensive activity. *Food Chem.* 2011; 126 (3): 878–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.11.065>
  50. Ayala-Niño A., Rodríguez-Serrano G.M., González-Olivares L.G., Contreras-López E., Regal-López P., Cepeda-Saez A. Sequence identification of bioactive peptides from amaranth seed proteins (*Amaranthus hypochondriacus* spp.). *Molecules.* 2019; 24 (17): 3033. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24173033>
  51. Silva-Sánchez C., de la Rosa A.P., León-Galván M.F., de Lumen B.O., de León-Rodríguez A., de Mejía E.G. Bioactive peptides in amaranth (*Amaranthus hypochondriacus*) seed. *J Agric Food Chem.* 2008; 56 (4): 1233–40. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf072911z>
  52. Venkatesh R., Kasaboina S., Gaikwad H.K., Janardhan S., Bantu R., Nagarapu L., et al. Design and synthesis of 3-(3-((9H-carbazol-4-yl)oxy)-2-hydroxypropyl)-2-phenylquinazolin-4(3H)-one derivatives to induce ACE inhibitory activity. *Eur J Med Chem.* 2015; 96: 22–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.04.009>
  53. Suárez S., Aphalo P., Rinaldi G., Quiroga A., Añón M.C. Data set on effect of amaranth proteins on the RAS system. In vitro, in vivo and ex vivo assays. *Data Brief.* 2020; 29: 105168. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dib.2020.105168>
  54. Sabbione A.C., Scilingo A., Añón M.A. Potential antithrombotic activity detected in amaranth proteins and its hydrolysates. *Food Sci Technol.* 2015; 60 (1): 171–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2014.07.015>
  55. Sabbione A.C., Ibañez S.M., Martínez E.N., Añón M.C., Scilingo A.A. Antithrombotic and antioxidant activity of amaranth hydrolysate obtained by activation of an endogenous protease. *Plant Foods Hum Nutr.* 2016; 71 (2): 174–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11130-016-0540-y>
  56. Ramírez-Torres G., Ontiveros N., Lopez-Teros V., Ibarra-Diarte J.A., Reyes-Moreno C., Cuevas-Rodríguez E.O., et al. Amaranth protein hydrolysates efficiently reduce systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *Molecules.* 2017; 22 (11): 1905. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules22111905>
  57. Ontiveros N., López-Teros V., Vergara-Jiménez M.deJ., Islas-Rubio A.R., Cárdenas-Torres F.I., Cuevas-Rodríguez E.-O., et al. Amaranth-hydrolyzate enriched cookies reduce the systolic blood pressure in spontaneously hypertensive rats. *J Funct Foods.* 2019; 64: 103613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103613>
  58. Valdez-Meza E.E., Raymundo A., Figueroa-Salcido O.G., Ramírez-Torres G.I., Fradinho P., Oliveira S., et al. Pasta enrichment with an amaranth hydrolysate affects the overall acceptability while maintaining antihypertensive properties. *Foods.* 2019; 8 (8): 282. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8080282>

**Для корреспонденции**

Нурисламова Татьяна Валентиновна – доктор биологических наук, заведующий лабораторией методов газовой хроматографии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», профессор кафедры охраны окружающей среды ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет»  
 Адрес: 614045, Российская Федерация, г. Пермь, ул. Монастырская, д. 82  
 Телефон: (342) 233-10-37  
 E-mail: nurtat@fcrisk.ru  
<http://orcid.org/0000-0002-2344-3037>

Зайцева Н.В.<sup>1, 2</sup>, Уланова Т.С.<sup>1</sup>, Нурисламова Т.В.<sup>1, 2</sup>, Попова Н.А.<sup>1</sup>, Мальцева О.А.<sup>1</sup>

# Идентификация и количественное хромато-масс-спектрометрическое определение токсичных химических соединений (N-нитрозоамины, фталаты) в пищевых продуктах для детского питания

Identification and chromat-mass-spectrometry quantification of toxic chemicals (N-nitrosamines, phthalates) in baby foods

Zaitseva N.V.<sup>1, 2</sup>, Ulanova T.S.<sup>1</sup>, Nurislamova T.V.<sup>1, 2</sup>, Popova N.A.<sup>1</sup>, Maltseva O.A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», 614990, г. Пермь, Российская Федерация

<sup>1</sup> Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 614045, Perm, Russian Federation

<sup>2</sup> Perm National Polytechnic Research University, 614990, Perm, Russian Federation

*В настоящее время особую актуальность приобретает вопрос об оценке уровня экспозиции детского населения токсичными соединениями, обнаруживаемыми в пищевых продуктах.*

**Цель** исследования – идентификация и количественное определение токсичных соединений (N-нитрозоамины, фталаты) в пищевых продуктах для детского питания.

**Материал и методы.** Объектами исследований были мясорастительные консервы – 21 образец, детские соки – 30 образцов, отобранные из торговой сети. Для подготовки образцов к идентификации использовали метод твердофазной экстракции (ТФЭ). Идентификация химических соединений образцов выполнена гибридным методом – газовой хроматографии и масс-спектрометрии

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

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

**Для цитирования:** Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Идентификация и количественное хромато-масс-спектрометрическое определение токсичных химических соединений (N-нитрозоамины, фталаты) в пищевых продуктах для детского питания // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 107–114. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-107-114>

**Статья поступила в редакцию** 09.12.2021. **Принята в печать** 04.05.2022.

**Funding.** The research has no sponsor support.

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

**For citation:** Zaitseva N.V., Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Maltseva O.A. Identification and chromat-mass-spectrometry quantification of toxic chemicals (N-nitrosamines, phthalates) in baby foods. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 107–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-107-114> (in Russian)

**Received** 09.12.2021. **Accepted** 04.05.2022.

(ГХ/МС) на газовом хроматографе с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором. Компоненты идентифицированы путем сопоставления полученных масс-спектров со спектрами индивидуальных соединений и данными библиотек NIST 08.L, WILEY275.L и PMW\_TOX2.L, AMDIS библиотеки: идентификационная база загрязнителей природной среды (US EPA) Американского агентства защиты окружающей среды; библиотеки масс-спектров наркотических, лекарственных, токсичных загрязняющих веществ и пестицидов. Выполнено количественное определение фталатов в соковой продукции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии.

**Результаты.** В исследуемых мясорастительных консервах для детского питания идентифицировано 3 токсичных соединения 1–3-го класса опасности, которые являются представителями различных классов органических соединений: азотсодержащие соединения (N-нитрозоамины в диапазоне концентраций 0,00077–0,0015 мг/кг при вероятности совпадения масс-спектра с библиотечным 73% – в 52,9% образцов), содержание которых не допускается (<0,001 мг/кг) в мясорастительных консервах для детского питания в соответствии с Техническим регламентом ТР ТС 021/2011; органические соединения дибутилфталат и диэтилфталат (в 30,0% образцов), содержание которых в мясорастительных консервах для детей не регламентируется в ТР ТС 021/2011; вкусоароматическое вещество фурфурол (в 21,7% образцов), а также пищевая добавка 2-бутеновая кислота Е570 (в 5,3% образцов), применение которых регламентируется в ТР ТС 029/2012. В образцах соковой продукции идентифицируются 3 токсичных соединения: N-нитрозоамины (N-нитрозодиэтиламин, N-нитрозодиметиламин) – в 56,7% образцов (со значением коэффициента совпадения с библиотечными данными 73%, в диапазоне концентраций 0,00045–0,00077 мг/кг); фталаты (дибутилфталат, диэтилфталат, диизобутилфталат) – в 30% образцов (в диапазоне концентраций от 0,4 до 59,26 мг/дм<sup>3</sup>), содержание которых в соковой продукции для детей не регламентируется в ТР ТС 021/2011; а также вкусоароматическое вещество фурфурол – в 56,7% образцов (со значением коэффициента совпадения с библиотечными данными 90%), применение которого регламентируется в ТР ТС 029/2012.

**Заключение.** В процессе исследований разработан и экспериментально обоснован алгоритм подготовки проб пищевой продукции для аналитического исследования с целью идентификации химических соединений с применением комбинированного метода дистилляция/ТФЭ/ГХ/МС, позволяющий с высокой степенью вероятности и надежности определить компонентный состав химически сложных смесей образцов пищевой продукции и доказать присутствие органических соединений в образцах на основании сравнения полученных масс-спектров с библиотечными данными.

**Ключевые слова:** мясорастительные консервы; соки; хромато-масс-спектрометрический метод; библиотеки масс-спектральных данных; твердофазная экстракция; токсичные химические соединения; N-нитрозоамины, фталаты

Currently, assessing exposure to toxic chemicals detected in foodstuffs is a vital issue, especially regarding foods for babies and toddlers.

The research goal was to identify and quantify toxic chemicals (N-nitrosamines, phthalates) in baby foods.

**Material and methods.** Our research objects were 21 samples of canned meat and vegetable purees; 30 samples of juices. All samples were bought in retail outlets. We applied solid phase extraction to prepare the samples for the chromatographic analysis. Chemicals were identified in samples by a hybrid technique, gas chromatography and quadrupole mass spectrometry (GC-MS). The components were classified by comparing the mass spectra we obtained with spectra of specific chemicals and data from the following libraries: NIST 08.L, WILEY275.L and PMW\_TOX2.L, AMDIS, USEPA (US Environmental Protection Agency) database with identification numbers of environmental pollutants; libraries containing mass spectra of narcotics, drugs, toxic pollutants and pesticides. Quantitative determination of phthalates in juice products by HPLC/MS was performed.

**Results.** We identified three toxic chemicals in the analyzed canned meat and vegetable purees for babies. They belonged to the 1–3 hazard category and to different classes of organic compounds. Specifically, we identified nitrogen-containing chemicals (N-nitrosamines within a range of concentrations being 0.00077–0.0015 mg/kg with a 73% probability that a mass spectrum would match one taken from a library) in 52.9% of samples. These chemicals are not allowed in canned meat purees for babies by the Technical Regulations TR CU 021/2011 (<0.001 mg/kg). Next, we identified dibutyl phthalate and diethyl phthalate in 30.0% of samples; contents of these organic compounds in canned meat purees for babies are not stipulated by the TR CU 021/2011. We also identified an aromatic compound, namely furfural in 21.7% of samples, and a food additive, 2-butenic acid (E570) in 5.3% of samples; their contents are regulated by the Technical Regulations TR CU 029/2012. Three toxic chemicals were identified in the analyzed juice samples. First, N-nitrosodiethylamine and N-nitrosodimethylamine were identified in 56.7% of samples (with a 73% probability that a mass spectrum would match one taken from a library, over a concentration range of 0.00045–0.00077 mg/kg). Second, we identified phthalates (dibutyl phthalate, diethyl phthalate, and diisobutyl phthalate) in 30% of samples (in the concentration range from 0.4 to 59.26 mg/l). The contents of these compounds in juices for babies are not regulated by the TR CU 021/2011. We also detected furfural in 56.7% of samples (with a value of the coefficient of coincidence with library data of 90%), the use of which is regulated in TR CU 029/2012.

**Conclusion.** We have developed and experimentally substantiated an algorithm of an analytical study with its focus on preparing food samples for further identification of chemicals in them. The algorithm involves using a complex technique that combines distillation, solid phase extraction, gas chromatography and mass spectrometry. This technique provides an opportunity to identify a component structure of complex chemical mixtures in food samples with high probability and reliability. It also provides solid evidence that organic compounds occur in food samples based on comparing analytical mass spectra with those taken from mass spectral libraries.

**Keywords:** canned meat and vegetable purees for babies; juices; gas chromatography – mass spectrometry; mass spectral libraries; solid phase extraction; toxic chemicals; N-nitrosamines; phthalates

Обеспечение гигиенической безопасности пищевых продуктов входит в число приоритетных задач государственной политики в области здорового питания

и является необходимым условием санитарно-эпидемиологического благополучия населения [1–3]. В настоящее время актуальным остается вопрос об оценке уровня



экспозиции детского населения токсичными соединениями при их поступлении в организм с пищевыми продуктами [4–7]. Изготовитель продукции может не знать, что в продукции содержатся опасные химические вещества. Повышение чувствительности и селективности методов идентификации химических веществ в пищевой продукции приводит к тому, что в пищевых продуктах могут быть обнаружены компоненты, содержание которых не регулируется действующими стандартами безопасности. Вместе с тем в пищевой продукции могут присутствовать опасные химические вещества, для которых существуют гигиенические нормативы [5].

Качество и безопасность продукции, находящейся на единой таможенной территории Таможенного союза, регламентируется Техническим регламентом Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции». Согласно этому документу<sup>1</sup>, в мясорастительных консервах для детского питания и фруктовых и овощных сокодерживающих напитках наряду с указанными в приложении 3 компонентами и пищевыми добавками нормируются тяжелые металлы, радионуклиды, пестициды, нитраты и нитриты и не допускается содержание органических химических компонентов, в том числе суммы N-нитрозоаминов (<0,001 мг/кг) в мясорастительных консервах. Возможным источником поступления N-нитрозоаминов в детские мясорастительные консервы является процесс приготовления, хранения и кулинарной обработки консервированных продуктов [8]. Чем более интенсивна тепловая обработка, тем больше срок хранения продукта и тем больше образуется в нем производных N-нитрозосоединений, в том числе N-нитрозодиметиламин.

Источником поступления фталатов в соковую продукцию является миграция из полимерного упаковочного материала. В Российской Федерации наиболее распространенным является полиэтилентерефталат, который используется при производстве упаковки для напитков, соков и соковых напитков, молочной продукции, продуктов детского питания и т.д. [9]. Появление фурфурола в пищевых продуктах связано с возможными нарушениями технологии производства в результате высокотемпературной обработки соков и соковой продукции [10]. Гистамин является широко распространенным биогенным амином, повышенное накопление которого в некоторых пищевых продуктах при определенных условиях может служить причиной пищевых отравлений<sup>2</sup>.

Присутствие химических соединений различных классов в пищевых продуктах можно доказать высо-

кочувствительными методами газовой хромато-масс-спектрометрии (ГХ/МС) и высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии (ВЭЖХ/МС) с использованием современных способов пробоподготовки, основанных на методе твердофазной экстракции (ТФЭ). Разработка высокочувствительных методик анализа позволяет с высокой степенью вероятности и надежности определять не только ингредиентный состав химически сложных смесей пищевых продуктов, но и выполнять количественную оценку токсичных химических соединений, что может быть использовано в гигиенических исследованиях для установления реального риска здоровью человека<sup>3–5</sup> [11, 12].

В связи с большой степенью вероятности поступления из объектов окружающей среды в пищевые продукты химических соединений техногенного происхождения [13] исследования по их идентификации являются актуальными.

**Цель работы** – идентификация и количественное определение токсичных соединений (N-нитрозоамины, фталаты) в пищевых продуктах для детского питания.

## Материал и методы

Объектами исследований были консервированные продукты для детского питания: мясорастительные консервы – 21 образец и соки – 30 образцов. Каждый образец пищевого продукта анализировали трижды.

Идентификация химических соединений образцов пищевых продуктов выполнена гибридным методом – ГХ/МС на газовом хроматографе Agilent 7890A (Agilent, США) с квадрупольным масс-спектрометрическим детектором (MCD) 5975C. Параметры газового хроматографа и MCD: капиллярная колонка серии HP-FFAP 50 м × 0,320 мм × 0,50 мкм; температурный режим программирования колонки: начальная температура 50 °С, повышение температуры до 120 °С со скоростью 8 °С/мин; от 120 до 185 °С со скоростью 12 °С/мин и от 185 до 240 °С со скоростью 25 °С/мин с выдержкой при конечной температуре в течение 5 мин, ток эмиссии 70 эВ.

Масс-спектрометрическое детектирование и подтверждение структуры исследуемых соединений, обнаруженных в образцах пищевых продуктов, выполнено по полному ионному току с использованием ионизации электронным ударом (энергия 70 эВ) в режиме полного сканирования (SCAN), при этом регистрировались масс-спектры, по которым проводилась

<sup>1</sup> ТР ТС 021/2011. Технический регламент Таможенного союза. «О безопасности пищевой продукции». Приложение 3. Гигиенические требования безопасности к пищевой продукции. Продукты детского питания.

<sup>2</sup> СанПиН 42-123-4083-86 «Временные гигиенические нормативы и методы определения содержания гистамина в рыбопродуктах» (утв. Главным государственным санитарным врачом СССР 27 марта 1986 г. № 4083-86).

<sup>3</sup> ГОСТ Р ИСО 22000-2019 Системы менеджмента безопасности пищевой продукции. Требования к организациям, участвующим в цепи создания пищевой продукции (ISO 22000:2018, IDT).

<sup>4</sup> Методические указания МУК 2.3.2.721-98 «2.3.2. Пищевые продукты и пищевые добавки. Определение безопасности и эффективности биологически активных добавок к пище».

<sup>5</sup> СанПиН 2.3/2.4.3590-20 «Санитарно-эпидемиологические требования к организации общественного питания населения». Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 27 октября 2020 г. № 32.

идентификация компонентов исследуемых образцов по совпадению библиотечного и полученного при анализе масс-спектра. Производилось непрерывное сканирование масс-спектров от 38 до 500 а.е.м. со скоростью 3,14 scan/sec. Для расшифровки результатов масс-спектрометрического анализа использовали библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L (около 300 000 масс-спектров), WILEY275.L (около 450 000 масс-спектров) и PMW\_TOX2.L, AMDIS библиотеки: идентификационная база загрязнителей природной среды (US EPA) Американского агентства природной среды; библиотеки масс-спектров наркотических, лекарственных, токсичных загрязняющих веществ и пестицидов (около 300 000 масс-спектров).

В процессе исследований по идентификации химических соединений в образцах мясорастительных консервов и соковой продукции использовали реактивы: Mix N-нитрозоаминов (N-диметилнитрозоамин, N-метилэтилнитрозоамин, N-диэтилнитрозоамин, N-дипропилнитрозоамин, N-дибутилнитрозоамин, N-пиперидиннитрозоамин) 2000 мкг/см<sup>3</sup> в метаноле (Sigma-Aldrich, США), дибутилфталат (чистое вещество для хроматографии, содержание основного вещества 99,6%, Cas № 84-74-2, ООО «ХромЛаб» РФ), диэтилфталат (чистое вещество для хроматографии, содержание основного вещества 99,9%, Cas № 84-66-2, ООО «ХромЛаб», РФ).

Для работы автоматической системы ТФЭ использовали реактивы: метанол (CAS 67-56-1, массовая доля основного вещества не менее 99,9%), метилен хлористый (CAS 75-09-2, массовая доля основного вещества не менее 99,9%), этилацетат (CAS 141-78-6, массовая доля основного вещества не менее 99,96%) (Scharlab S.L., Испания).

Селективность проведения процесса ТФЭ достигнута подбором картриджа с соответствующей фазой. Для исследований использован картридж Coconut (Supelclean™ Coconut Charcoal SPE Tube, SUPELCO/57144-U – bed wt. 2 g, volume 6 mL, pk of 30) со следующими характеристиками: материал – полипропиленовая трубка, масса композиции слоя – 2 г, объем – 6 см<sup>3</sup>.

В процессе исследований разработана и экспериментально обоснована схема подготовки проб пищевой продукции для аналитического исследования токсичных химических соединений с применением комбинированного метода дистилляция/ТФЭ/ГХ/МС, который включал экстракционное извлечение химических соединений из образца пищевой продукции методом дистилляции. Навеску 40–50 г продукта помещали в перегонную колбу объемом 500 см<sup>3</sup>, соединенную с паровиком и прямым холодильником. К пищевому продукту добавляли высаливающие реагенты (5 г сульфата натрия и 5 г хлорида натрия), 50–100 см<sup>3</sup> дистиллированной воды, 2,5 см<sup>3</sup> 2% раствора сульфаминовой и 0,5 см<sup>3</sup> 60% раствора серной кислоты до pH=3 и отгоняли N-нитрозоамины с перегретым водяным паром [ $t_{\text{парообразователя}} = (100 \pm 5) ^\circ\text{C}$  и  $t_{\text{колбы с образцом пищевого продукта}} = (80 \pm 5) ^\circ\text{C}$ ], собирая 70 см<sup>3</sup> дистиллята. Затем дистиллят пропускали через уголь-

ный картридж Coconut 6 см<sup>3</sup> автоматической системы ТФЭ с использованием экспериментальной схемы элюирования, состоящей из четырех последовательных стадий:

- **стадия кондиционирования** – активация картриджа хлористым метилом объемом 2 см<sup>3</sup>, затем этилацетатом объемом 2,5 см<sup>3</sup> с задержкой растворителя в течение 30 с. Для удаления остаточных количеств растворителей картридж промывали водой объемом 2 см<sup>3</sup>;
- **стадия адсорбции** целевых компонентов на картридже при загрузке пробы объемом 70 см<sup>3</sup>;
- **сушка картриджа** в течение 20 мин для удаления остаточных количеств образца;
- **заключительная стадия** – элюирование целевых аналитов с картриджа хлористым метилом объемом 4 см<sup>3</sup>. Полученные элюаты анализировали методом хромато-масс-спектрометрии.

С помощью системы Sepaths UP все этапы ТФЭ (кондиционирование картриджа, подача образца, промывка и сушка картриджа, элюирование аналита) проводились в автоматическом режиме по заданной программе, поэтому система ТФЭ позволила улучшить точность и воспроизводимость анализа.

## Результаты и обсуждение

Идентификация химических соединений образцов пищевых продуктов для детского питания выполнена на примере мясорастительных консервов и соков, предназначенных для питания детей в возрасте от 6 мес до 3 лет.

С применением отработанной схемы идентификации химических соединений удалось достичь вероятности совпадения идентифицированных масс-спектров химических соединений, обнаруженных в образцах пищевой продукции, с библиотечными масс-спектрами до 98%.

## Результаты хромато-масс-спектрометрических исследований образцов мясорастительных консервов

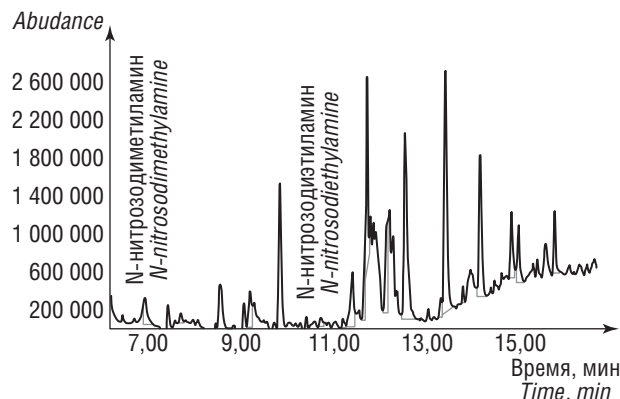
С использованием библиотек масс-спектральных данных наркотических, лекарственных, токсичных загрязняющих веществ и пестицидов выполнено сканирование химических соединений исследуемых образцов мясорастительных консервов ( $n=21$ ) по всему диапазону масс, что позволило идентифицировать масс-спектры:

- душистого вещества – тимола, вероятность совпадения 64% (задекларирован в Техническом регламенте Таможенного союза ТР ТС 029/2012 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств», Приложение 18. Пищевая продукция, для которой установлены как перечень пищевых добавок, используемых «согласно ТД», так и допустимые уровни их применения) в одном образце «говядина»;

- биогенного амина – гистамина, вероятность совпадения 64%, в двух образцах «говядина» и одном «индейка»;
- сельскохозяйственного инсектицида – этилового эфира тиоциановой кислоты, вероятность совпадения 64%, в 5 образцах;
- лекарственного препарата аминифеназона, вероятность совпадения 58%, в 2 образцах «индейка» и одном «говядина».

Обнаруженные лекарственные препараты и сельскохозяйственный инсектицид могут оказывать потенциальные вредные эффекты. Гистамин – медиатор с высокой биологической активностью, известна его роль в формировании аллергических и воспалительных реакций [14, 15]. При хроническом действии фурфурол может вызывать экземы, дерматиты, хронический насморк [16]. Аминифеназон относится к респираторным стимуляторам (препараты, активизирующие деятельность центральной нервной системы, устраняющие физическую и психическую усталость) [16]. Обнаруженная в образцах пищевых продуктов пищевая добавка тимол оказывает антимикробное, антигельминтное, антисептическое, противовоспалительное и анальгетическое действие.

Помимо вышеперечисленных веществ в исследуемых 9 образцах мясорастительных консервов также обнаружено 4 токсичных соединения: (N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин, дибутилфталат и диэтилфталат) 1–3-й класса опасности, в том числе высокотоксичные соединения 1-го класса опасности N-нитрозоамины (N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин), которые могут оказывать канцерогенное действие на печень [17, 18]. Из идентифицированных токсичных соединений, обнаруженных в мясорастительных консервах для детского питания, в ТР ТС 021/2011 регламентируется только



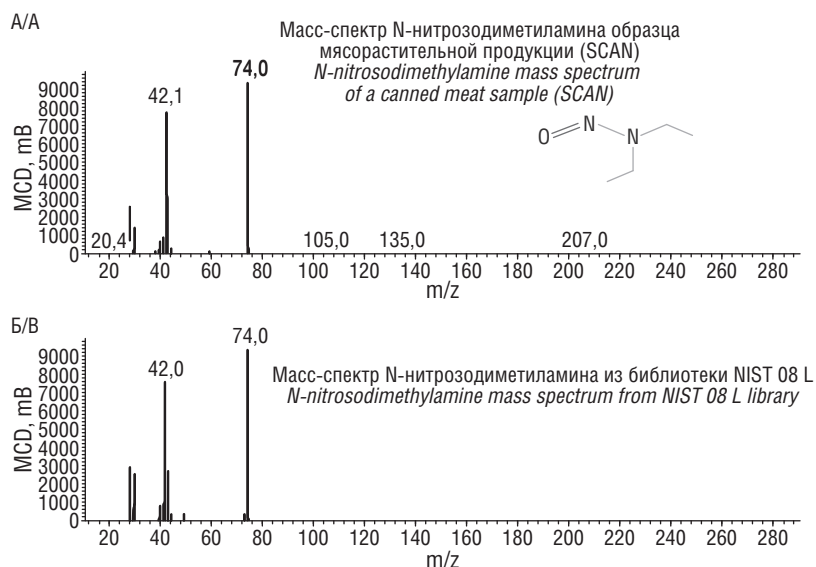
**Рис. 1.** Хроматограмма химических соединений, обнаруженных в образце детских мясных консервов (индейка)

**Fig. 1.** Chromatogram of chemical compounds found in a sample of meat preserves for baby nutrition (turkey)

сумма N-нитрозоаминов (N-нитрозодиметиламин + N-нитрозодиэтиламин), содержание которых не допускается (<0,001 мг/кг).

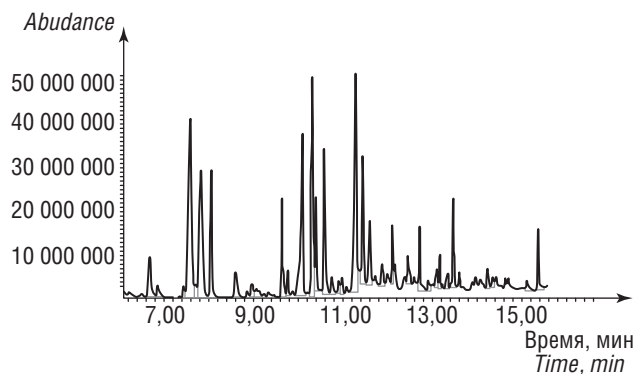
Токсичные органические соединения дибутилфталат и диэтилфталат, идентифицированные в мясорастительных консервах, относятся к 3-му классу опасности, их содержание в таком виде продукции не регламентируется в ТР ТС 021/2011. Между тем установлена прямая корреляционная связь между присутствием фталатов в организме и репродуктивными нарушениями, такими как гипоспадии, крипторхизм, рак яичка и бесплодие или плохое качество спермы [19, 20].

Вкусоароматическое вещество фурфурол и пищевая добавка 2-бутеновая кислота (Е570), идентифицированные соответственно в 21,7 и 5,3% мясорастительных



**Рис. 2.** Сравнение масс-спектра N-нитрозодиметиламина образца мясных консервов (А) с библиотечным спектром по характеристическим ионам ( $m/z$  74, 42) (Б) (по относительной интенсивности ионов как функции от  $m/z$ )

**Fig. 2.** Comparison of the N-nitrosodimethylamine mass spectrum of a canned meat sample (A) with the library spectrum for characteristic ions ( $m/z$  74, 42) (B) (by relative ion intensity as a function of  $m/z$ )



**Рис. 3.** Хроматограмма химических соединений, обнаруженных в образце соковой продукции «Томатный» по полному ионному току (время регистрации от 5 до 20 мин)

**Fig. 3.** Chromatogram of chemical compounds found in a sample of tomato juice by total ion current (registration time from 5 to 20 min)

консервах, также относятся к 3-му классу опасности, их применение регламентировано в ТР ТС 029/2012.

Особую опасность представляет контаминация пищевых продуктов канцерогенными N-нитрозоаминами. В одном из исследованных образцов детских мясных консервов (индейка) обнаружены N-нитрозодиметиламин и N-нитрозодиэтиламин в концентрациях 0,0015 и 0,00014 мг/кг, что превышает допустимый уровень в 1,6 раза. Хроматограмма N-нитрозоаминов, обнаруженных в образце, представлена на рис. 1.

Достоверность полученных результатов выполненных исследований подтверждена идентификацией N-нитрозодиметиламина образца мясорастительных консервов (индейка).

Согласно выполненной идентификации N-нитрозодиметиламина, обнаруженного в образце мясных консервов, его структура соответствует структуре искомого соединения из идентификационной базы загрязнителей природной среды (US EPA) Американского агентства природной среды с вероятностью совпадения 70% при совпадении времени удерживания (рис. 2).

### Результаты хромато-масс-спектрометрических исследований образцов соков

Результаты идентификации химических соединений, обнаруженных в образце томатного сока, представлены на хроматограмме по полному ионному току (рис. 3).

С использованием библиотеки масс-спектральных данных Американского агентства защиты окружающей среды EPA в образцах соковой продукции идентифицируются токсичные соединения: в 56,7% образцов N-нитрозодиэтиламин, N-нитрозодиметиламин (со значением коэффициента совпадения с библиотечными данными 73%, в диапазоне концентраций 0,00045–0,00077 мг/кг); в 30% – фталаты (дибутилфталат, диэтилфталат, диизобутилфталат). В 56,7% исследуемых образцов соковой продукции обнаружено вкусоароматическое вещество фурфурол (со значением коэффициента совпадения с библиотечными данными 90%).

Для подтверждения присутствия фталатов в соковой продукции методом ВЭЖХ/МС выполнен анализ образцов, в которых обнаружены эти вещества в диапазоне концентраций от 0,4 до 59,3 мг/дм<sup>3</sup>. Максимальная сумма фталатов определена в соках с мякотью в упаковке тетрапак (31,9–59,3 мг/дм<sup>3</sup>).

Для подтверждения присутствия фурфурола в образце соковой продукции выполнена идентификация в режиме SCAN – масс-спектры органических соединений, обнаруженных в образцах, сравнивали с масс-спектрами, заложенными в банк библиотеки масс-спектральных данных NIST 08.L (рис. 4).

Наличие на масс-хроматограмме фурфурола (см. рис. 4) пиков с точно заданной массой и временем удерживания 9,45 мин для обнаруженного соединения являются доказательством его присутствия в исследуемом образце соковой продукции.

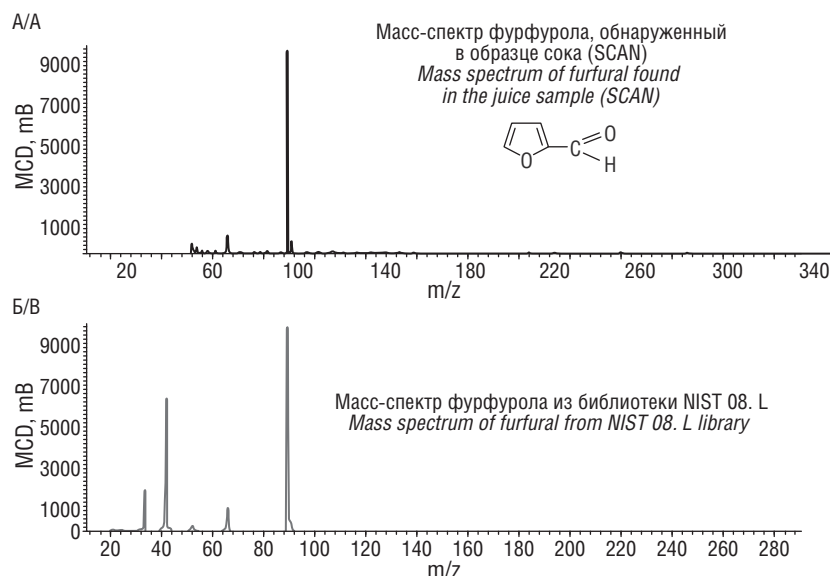
Таким образом, идентификация в режиме полного сканирования позволила установить соответствие масс-спектров N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина в образце мясорастительных консервов, фурфурола в образце соковой продукции библиотечным масс-спектрам со значением коэффициентов подобия 70–90% при совпадении времени удерживания.

### Заключение

В процессе исследований разработана схема подготовки проб для аналитического исследования пищевой продукции с целью идентификации химических соединений с применением комбинированного метода дистилляция/ТФЭ/ГХ/МС, который позволил с высокой степенью вероятности и надежности определить компонентный состав химически сложных смесей образцов пищевой продукции и доказать присутствие органических соединений в образцах на основании сравнения полученных масс-спектров с библиотечными данными.

В исследуемых мясорастительных консервах для детского питания идентифицировано 3 токсичных соединения 1–3-го класса опасности, которые являются представителями различных классов органических соединений: азотсодержащие соединения (N-нитрозоамины) обнаружены в диапазоне концентраций 0,00077–0,0015 мг/кг при вероятности совпадения масс-спектра с библиотечным 73%, содержание которых не допускается (<0,001 мг/кг) в мясных консервах для детского питания в соответствии с Техническим регламентом ТР ТС 02/2011; органические соединения дибутилфталат и диэтилфталат, содержание которых в мясорастительных консервах для детей не регламентируется в ТР ТС 021/2011; вкусоароматическое вещество фурфурол, а также пищевая добавка 2-бутеновая кислота (Е570), применение которых регламентируется в ТР ТС 029/2012.

В образцах соковой продукции идентифицируются 3 токсичных соединения: N-нитрозоамины (N-нитрозодиэтиламин, N-нитрозодиметиламин); фталаты (дибутилфталат, диэтилфталат, диизобутилфталат), содер-



**Рис. 4.** Масс-спектрограммы сравнения масс-спектра фурфурола, обнаруженного в образце сока (А), с библиотечным масс-спектром по характеристическим ионам ( $m/z$  96, 67) (Б)

**Fig. 4.** Mass spectrograms comparing the mass spectrum of furfural found in the juice sample (A) with the library mass spectrum for characteristic ions ( $m/z$  96, 67) (B)

жание которых в соковой продукции для детей не регламентируется в ТР ТС 021/2011; а также вкусоароматическое вещество фурфурол, применение которого

регламентируется в ТР ТС 029/2012. Методом ВЭЖХ/МС в соковой продукции обнаружены фталаты в диапазоне концентраций от 0,4 до 59,26 мг/дм<sup>3</sup>.

## Сведения об авторах

**Зайцева Нина Владимировна (Nina V. Zaitseva)** – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», профессор кафедры охраны окружающей среды ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» (Пермь, Российская Федерация)

E-mail: znv@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>

**Уланова Татьяна Сергеевна (Tatyana S. Ulanova)** – доктор биологических наук, заведующий отделом химико-аналитических методов исследования ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Пермь, Российская Федерация)

E-mail: ulanova@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9238-5598>

**Нурисламова Татьяна Валентиновна (Tatyana V. Nurislamova)** – доктор биологических наук, заведующий лабораторией методов газовой хроматографии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», профессор кафедры охраны окружающей среды ФГБОУ ВО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет» (Пермь, Российская Федерация)

E-mail: nurtat@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2344-3037>

**Попова Нина Анатольевна (Nina A. Popova)** – старший научный сотрудник лаборатории методов газовой хроматографии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Пермь, Российская Федерация)

E-mail: popovana@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0732-8477>

**Мальцева Ольга Андреевна (Olga A. Maltseva)** – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории методов газовой хроматографии ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (Пермь, Российская Федерация)

E-mail: malceva@fcrisk.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7664-3270>

# Литература

1. Тутельян В.А. Государственная политика здорового питания населения: задачи и пути реализации на региональном уровне. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 484 с.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2021. 256 с.
3. Малышева А.Г., Рахманин Ю.А. Физико-химические исследования и методы контроля веществ в гигиене окружающей среды. Санкт-Петербург: Профессионал, 2012. 720 с.
4. Tähkäpää S., Majjala R., Korkeala H., Nevas M. Patterns of food frauds and adulterations reported in the EU rapid alarm system for food and feed and in Finland // Food Control. 2015. Vol. 47. P. 175–184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.07.00>
5. Арнаут О.В., Багрянцева О.В., Бессонов В.В. О необходимости совершенствования системы предупреждения фальсификации пищевых продуктов в Евразийском экономическом союзе // Вопросы питания. 2016. Т. 85, № 2. С. 106–117. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00028>
6. Методология оценки риска здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров) / Евразийская экономическая комиссия. Москва: Юманите Медиа, 2014. 115 с. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.05>
7. Шур П.З., Зайцева Н.В. Оценка риска здоровью при обосновании гигиенических критериев безопасности пищевых продуктов // Анализ риска здоровью. 2018. № 4. С. 43–56. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.05>
8. Scheeren M.B., Arul J., Gariepy C. Comparison of different methods for nitrite and nitrate determination in meat products // 59<sup>th</sup> International Congress of Meat Science and Technology, 18–23 August 2013, Izmir, Turkey. Volume: The Power of meat in 21<sup>st</sup> century/E-book of Proceedings of 59<sup>th</sup> ICoMST / eds M. Serdaroglu et al. 2013. URL: [https://www.academia.edu/20453626/Comparison\\_of\\_different\\_methods\\_for\\_Nitrite\\_and\\_Nitrate\\_determination\\_in\\_Meat\\_Products](https://www.academia.edu/20453626/Comparison_of_different_methods_for_Nitrite_and_Nitrate_determination_in_Meat_Products)
9. Giuliani A., Zuccarini M., Cichelli A., Khan H., Reale M. Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact // Int. J. Environ. Res. Public Health 2020. Vol. 17, N 16. P. 5655. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17165655>
10. Abraham K., Guertler R., Berg K., Heinemeyer G., Lampen A., Appel K.E. Toxicology and risk assessment of 5-Hydroxymethylfurfural in food // Mol. Nutr. Food Res. 2011. Vol. 55, N 5. P. 667–678. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000564>
11. Еделев Д.А. Обеспечение безопасности продуктов питания // Пищевая промышленность. 2009. № 12. С. 14–17.
12. Codex alimentarius. Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments, CAC/GL 62-2007. Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Committee on General Principles, Food and Agriculture Organization. Rome, 2007.
13. Хотимченко С.А., Бессонов В.В., Багрянцева О.В., Гмошинский И.В. Безопасность пищевой продукции: новые проблемы и пути решения // Медицина труда и экология человека. 2015. № 4. С. 7–14.
14. Karer M., Rager-Resch M., Haider T., Petroczi K., Gludovacz E., Borth N., et al. Diamine oxidase knockout mice are not hypersensitive to orally or subcutaneously administered histamine // Inflamm. Res. 2022. Vol. 71, N 4. С. 497–511. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01558-2>
15. Циркин В.И., Хлыбова С.В. Роль гистамина в репродукции (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2006. № 3. С. 62–67.
16. Козлов В.А., Голеньков А.В., Сапожников С.П. Фурфурол – яд, маркер токсичности или антидот? // Наркология. 2019. Т. 18, № 3. С. 84–94. DOI: <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.03.84-94>
17. Вредные химические вещества. Азотсодержащие органические соединения: справочное издание / Т.П. Арбузова, Л.А. Базарова, Э.Л. Балабанова и др.; под ред. Б.А. Курляндского. Санкт-Петербург: Химия, 1992. 432 с. ISBN 5-7245-0410-3.
18. Al-Kaseem M., Al-Assaf Z., Karabeet F. Determination of seven volatile n-nitrosamines in fast food // Pharmacol. Pharm. 2014. Vol. 5. P. 195–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2014.52026>
19. Toxicological Profile for DiethylPhthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1993.
20. Зайцева Н.В., Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зорина А.С., Пермякова Т.С. Определение фталатов в соковой продукции методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 6. С. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10073>

# References

1. Tutelyan V.A. The state policy of providing healthy nutrition for population: tasks and implementation at the regional level. Moscow: GEOTAR-Media, 2009: 484 p. (in Russian)
2. On sanitary-epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: The State Report. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya che-loveka, 2021: 256 p. (in Russian)
3. Malysheva A.G., Rakhmanin Yu.A. Physical and chemical research and techniques for control of chemicals in environmental hygiene. Saint Petersburg: Professional, 2012: 720 p. (in Russian)
4. Tähkäpää S., Majjala R., Korkeala H., Nevas M. Patterns of food frauds and adulterations reported in the EU rapid alarm system for food and feed and in Finland. Food Control. 2015; 47: 175–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.07.00>
5. Arnautov O.V., Bagryantseva O.V., Bessonov V.V. On the need to improve the system for the prevention of falsification of food products in the Eurasian Economic Union. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (2): 106–17. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00028> (in Russian)
6. Health risk assessment methodology under exposure to chemical, physical, and biological factors for determining criteria of products (goods) safety. In: The Eurasian Economic Commission. Moscow, Yumanite Media, 2014: 115 p. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.05> (in Russian)
7. Shur P.Z., Zaytseva N.V. Health risk assessment when giving grounds for hygienic criteria of food products safety. Analiz riska zdorov'yu [Health Risks Analysis]. 2018; (4): 43–56. DOI: <https://doi.org/10.21668/health.risk/2018.4.05> (in Russian)
8. Scheeren M.B., Arul J., Gariepy C. Comparison of different methods for nitrite and nitrate determination in meat products. In: 59<sup>th</sup> International Congress of Meat Science and Technology, 18–23 August 2013, Izmir, Turkey. Volume: The Power of meat in 21<sup>st</sup> century/E-book of Proceedings of 59<sup>th</sup> ICoMST. M. Serdaroglu, et al. (eds). 2013. URL: [https://www.academia.edu/20453626/Comparison\\_of\\_different\\_methods\\_for\\_Nitrite\\_and\\_Nitrate\\_determination\\_in\\_Meat\\_Products](https://www.academia.edu/20453626/Comparison_of_different_methods_for_Nitrite_and_Nitrate_determination_in_Meat_Products)
9. Giuliani A., Zuccarini M., Cichelli A., Khan H., Reale M. Critical review on the presence of phthalates in food and evidence of their biological impact. Int J Environ Res Public Health 2020; 17 (16): 5655. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17165655>
10. Abraham K., Guertler R., Berg K., Heinemeyer G., Lampen A., Appel K.E. Toxicology and risk assessment of 5-Hydroxymethylfurfural in food. Mol Nutr Food Res. 2011; 55 (5): 667–78. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201000564>
11. Edelev D.A. Ensuring food safety. Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry]. 2009 (12): 14–7. (in Russian)
12. Codex alimentarius. Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments, CAC/GL 62-2007. Joint FAO/WHO Food Standards Programme, Codex Committee on General Principles, Food and Agriculture Organization. Rome, 2007.
13. Khotimchenko S.A., Bessonov V.V., Bagryantseva O.V., Gmoshinsky I.V. Safety of food products: new problems and solutions. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya [Occupational Medicine and Human Ecology]. 2015; (4): 7–14. (in Russian)
14. Karer M., Rager-Resch M., Haider T., Petroczi K., Gludovacz E., Borth N., et al. Diamine oxidase knockout mice are not hypersensitive to orally or subcutaneously administered histamine. Inflamm Res. 2022; 71 (4): 497–511. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01558-2>
15. Tsirkin V.I., Khlybova S.V. The role of histamine in reproduction (literature review). Vyatskiy meditsinskiy vestnik [Vyatka Medical Bulletin]. 2006; (3): 63–7. (in Russian)
16. Kozlov V.A., Golenkov A.V., Sapozhnikov S.P. Furfural – Poison, Toxicity Marker or Antidote? Narkologiya [Narcology]. 2019; 18 (3): 84–94. DOI: <https://doi.org/10.25557/1682-8313.2019.03.84-94> (in Russian)
17. Arbuзова Т.П., Базарова Л.А., Балабанова Е.Л., et al. Adverse chemicals. Nitrogen-containing organic compounds: the reference edition. Eds by B.A. Kurlyandsky. Saint Petersburg: Khimiya, 1992: 432 p. ISBN 5-7245-0410-3. (in Russian)
18. Al-Kaseem M., Al-Assaf Z., Karabeet F. Determination of seven volatile n-nitrosamines in fast food. Pharmacol Pharm. 2014; 5: 195–203. DOI: <http://dx.doi.org/10.4236/pp.2014.52026>
19. Toxicological Profile for DiethylPhthalate. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1993.
20. Zaytseva N.V., Ulanova T.S., Karnazhetskaya T.D., Zorina A.S., Permyakova T.S. Determination of phthalates in juice product by high-performance liquid chromatography/mass spectrometry. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (6): 117–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10073> (in Russian)

**Для корреспонденции**

Фролова Юлия Владимировна – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: himic14@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>

Фролова Ю.В.

# Российский рынок ферментированных напитков на основе чайного гриба

Russian market of fermented kombucha beverages

Frolova 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

*Ферментированные напитки на основе чайного гриба содержат широкий спектр минорных биологически активных веществ (флавоноиды, производные кофейной кислоты, витамины группы В и др.). Включение этих напитков в рацион способствует повышению его пищевой ценности за счет содержания биологически активных веществ, в том числе эссенциальных. Для разработки напитков с заданным составом биологически активных веществ необходимо изучить состав этого вида продукции, именуемой часто напитками комбучи, реализуемой на российском рынке.*

**Цель работы** – анализ российского рынка ферментированных напитков на основе чайного гриба.

**Материал и методы.** Было отобрано более 100 наименований продукции, позиционирующейся как безалкогольные ферментированные напитки на основе чайного гриба, и реализуемой через торговые сети.

**Результаты.** В результате проведенного анализа выявлено, что в качестве основы для комбучи наиболее часто используется черный чай (~28%), зеленый чай (~24%) и иван-чай (~13%). В остальных случаях применяются сочетания различных видов чая, кофе, а также специфичные сорта чая. В качестве подслащивающих веществ применяют сахар (~55%), экстракт стевии (~24%), а также мед, фруктозу, глюкозно-фруктозный сироп. Формирование вкусоароматического профиля комбучи достигается использованием дополнительных ингредиентов. В качестве таких добавок применяются разнообразные фрукты (лимон, апельсин, манго, яблоко и др.), овощи (огурец, свекла и др.), ягоды (клюква, брусника, черноплодная рябина, малина и др.) в виде соков или пюре; травы и пряности (мята, мускатный орех, бадьян, гвоздика, лаванда, ваниль и др.),

**Финансирование.** Исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-76-30014).

**Конфликт интересов.** Автор декларирует отсутствие конфликтов интересов.

**Для цитирования:** Фролова Ю.В. Российский рынок ферментированных напитков на основе чайного гриба // Вопросы питания. 2022. Т. 91, № 3. С. 115–118. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-115-118>

**Статья поступила в редакцию** 12.06.2021. **Принята в печать** 04.05.2022.

**Funding.** The study was carried out with the support of the Russian Science Foundation (Project No. 19-76-30014).

**Conflict of interest.** Author declares no clear or potential conflicts of interest.

**For citation:** Frolova Yu.V. Russian market of fermented kombucha beverages. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2022; 91 (3): 115–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2022-91-3-115-118> (in Russian)

**Received** 12.06.2021. **Accepted** 04.05.2022.



а также функциональные ингредиенты (витамины, пребиотики, пробиотики, хлорофилл).

**Заключение.** Проведен анализ ассортимента ферментированных напитков на основе чайного гриба, реализуемых через торговые сети. Сформирован перечень основных и вспомогательных ингредиентов, позволяющих оценить возможность использования этих напитков для модификации паттернов питания.

**Ключевые слова:** безалкогольные напитки; комбуча; чай; биологически активные вещества

*Fermented beverages based on kombucha contain a wide range of minor biologically active substances (flavonoids, caffeic acid derivatives, B vitamins, and others). The inclusion of these beverages in the diet helps to increase its nutritional value due to the content of biologically active substances, including essential ones. To develop beverages (kombucha) with a certain content of biologically active substances, it is necessary to study the composition of these products sold on the Russian market.*

**The aim** of the work was to analyze the Russian market of fermented beverages based on kombucha.

**Material and methods.** More than 100 different marketed products were selected, positioned as non-alcoholic fermented beverages based on kombucha.

**Results.** It was revealed that black tea (~28%), green tea (~24%) and Blooming Sally (~13%) are most often used as the basis for kombucha. In other cases, various types of tea, coffee, as well as special varieties of tea are used. Sugar (~55%), stevia extract (~24%), as well as honey, fructose, glucose-fructose syrup are used as sweeteners. The formation of the flavor profile of kombucha is achieved by using additional ingredients. A variety of fruits (lemon, orange, mango, apple, etc.), vegetables (cucumber, beetroot, etc.), berries (cranberries, lingonberries, chokeberry, raspberries, etc.) are used in the form of juices or purees; herbs and spices (mint, nutmeg, star anise, cloves, lavender, vanilla, etc.), as well as functional ingredients (vitamins, prebiotics, probiotics, chlorophyll) are applied as such additives.

**Conclusion.** The analysis of the range of fermented drinks (kombucha) marketed in trading network was carried out. A list of main and auxiliary ingredients has been formed to assess the possibility of using these drinks to modify eating patterns.

**Keywords:** soft beverages; kombucha; tea; biologically active substances

Ферментированные продукты и напитки употребляются на протяжении тысяч лет. В процессе ферментации данные продукты приобретают уникальные вкус, текстуру, внешний вид и функциональность по сравнению с исходными ингредиентами, из которых они вырабатываются [1]. Несмотря на многолетнюю известность, данная категория продуктов высоко ценится и в настоящее время: например, годовой объем продаж только ферментированных напитков превышает 2 трлн долларов [2], а объем мирового рынка комбучи, по прогнозам, к 2027 г. достигнет 10,45 млрд долларов [3].

Комбуча представляет собой кисло-сладкий напиток, получаемый в результате ферментации подслащенного чая симбиотической культурой бактерий и дрожжей (SCOBY) [4, 5]. Популярность комбучи связана с предписанными ей лечебными и оздоровительными свойствами, однако немногие из них были научно и экспериментально доказаны. Проведенные в России исследования свидетельствуют о том, что ежедневное потребление комбучи коррелирует с высокой устойчивостью к онкологическим заболеваниям, а детоксифицирующие эффекты, возможно, связаны с увеличением ответной реакции иммунной системы и выработки интерферона при длительном потреблении данного напитка, подтверждение полученных выводов отражено в работах ученых Швейцарии, Германии и Нидерландов [6]. С по-

пулярностью комбучи увеличилось количество работ по изучению различных биологических активностей этого напитка, однако большинство исследований было проведено на экспериментальных животных (мышях, крысах) и клеточных линиях [A549 (эпителиальные клетки аденокарциномы легких), HCT8 (клетки илеоцекальной колоректальной аденокарциномы человека) и Caco-2 (эпителиальные клетки колоректальной аденокарциномы)] [7, 8]. Анализ литературы показал, что большая часть работ обосновывает потенциальную пользу для здоровья человека метаболическими эффектами ингредиентов напитка.

Исследования химического состава комбучи выявили наличие различных органических кислот (уксусной, глюконовой, глюкуроновой, лимонной, L-молочной, яблочной, винной, малоновой, щавелевой, янтарной, пировиноградной), сахаров (сахарозы, глюкозы, фруктозы), витаминов (B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C), аминокислот, пуринов, пигментов, липидов, белков, этанола, диоксида углерода, полифенолов, минеральных веществ и др. [8]. При разработке напитков на основе комбучи в качестве дополнительных ингредиентов могут использоваться разнообразные плодовоовощные культуры в виде соков, пюре, экстрактов и концентратов, а также травы и пряности. Однако для разработки напитков на основе комбучи с целью последующего включения в рацион



питания необходимо не только изучить данные литературы, но и оценить реальный рынок реализующихся напитков.

**Цель работы** – анализ российского рынка ферментированных напитков на основе чайного гриба.

## Материал и методы

Было отобрано более 100 наименований продукции, позиционирующейся как безалкогольные ферментированные напитки на основе чайного гриба и реализуемой через торговые сети, с последующим анализом их компонентного состава.

## Результаты и обсуждение

Ассортимент промышленно производимых ферментированных напитков типа комбуча обеспечивается рядом производителей. Линейки напитков формируются за счет использования различных основ напитка, подслащивающих веществ и дополнительных ингредиентов.

### Основа напитков комбуча

Традиционный напиток комбуча изготавливается на основе черного чая (*Camellia sinensis*), однако для его приготовления используют и другие виды чая [4], кофе [9], а также некоторые субстраты [10]. Анализ состава комбучи, реализуемой в торговых сетях России, идентифицируемый по типу основы, представлен на рис. 1.

Самыми распространенными для приготовления комбучи в качестве основы являются черный и зеленый чай (см. рис. 1), а также их купажи (~5%). Предпочтение в применении черного и зеленого чая в качестве основы связано с их традиционным использованием для приготовления комбучи [11]. Использование в качестве основы различных типов чая позволяет получать готовый напиток с разным химическим составом, профилем и концентрацией фенольных соединений. Например, в составе комбучи на основе зеленого чая содержится большое количество катехинов, а в комбуче на основе черного чая – теафлавинов и теарубигинов, продуктов окисления катехинов. Такое различие связано с особенностями технологии производства чая. Разный профиль и концентрация фенольных соединений в комбуче приводят к различию в проявлении антиоксидантных и других свойств. Комбуча на основе черного чая обладает большей антиоксидантной активностью по сравнению с напитком на основе зеленого чая, при этом последний проявляет антибактериальную активность против большего количества бактерий и повышенную противоопухолевую активность, показывая более низкие значения  $IC_{50}$  и  $GI_{50}$  для клеточных линий A549, HCT8, Saco-2 [7]. Среди прочих (~26%) отмечается использование в качестве основы для комбучи: чая улун (~7%), каркаде (~3%), синего чая Анчан (~2%), Шу Пуэр (~1%), Ку Цяо (~1%) и др.

### Подслащивающие вещества

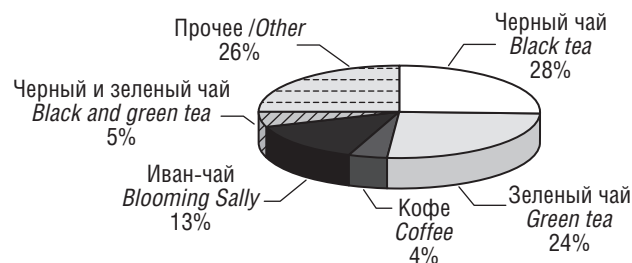
При получении комбучи используют любые источники сахаров, обеспечивающих протекание процесса ферментации. В зависимости от технологии производства напитка можно получать комбучу с остаточным содержанием сахаров или с их отсутствием (является промежуточным продуктом).

На основании проведенного анализа состава реализуемых напитков выявлено, что в качестве подслащивающих веществ лидирующими являются сахароза (~55%) и экстракт стевии (~24%). Среди проанализированных образцов энергетическая ценность готовых напитков (100 г) варьировала от 4,4 до 40 ккал, при этом содержание белков составляло от 0 до 0,5 г, углеводов – от 1 до 10 г. Применение различных подсластителей позволяет варьировать энергетическую ценность продукта с увеличением числа потенциальных потребителей. Поскольку в процессе ферментации сахароза гидролизуетсся дрожжами до фруктозы и глюкозы, которые впоследствии превращаются в этанол и углекислый газ в результате спиртовой ферментации, необходимо учитывать, что готовый продукт может содержать этанол. В то же время анализ показал, что из всех изготовителей только 2 указывали на возможное содержание этанола в количестве, не превышающем 1%.

### Дополнительные ингредиенты

Для придания вкусоароматического профиля готовой комбуче используются различные дополнительные ингредиенты. На рис. 2 представлено разнообразие вкусоароматических ингредиентов, применяемых в составе комбучи.

Анализ состава промышленных образцов комбучи свидетельствует о том, что формирование вкусоароматического профиля исследуемых напитков достигается использованием разных комбинаций пищевых источников вкуса и аромата, включающих до трех дополнительных ингредиентов (~30%), при этом в некоторых образцах напитков содержится более пяти дополнительных ингредиентов (~10%). Использование сочетаний дополнительных ингредиентов позволяет не только получать



**Рис. 1.** Распределение по использованию типа чайной основы, в том числе кофе, в комбуче, реализуемой в торговых сетях

**Fig. 1.** Distribution according to the type of tea base, including coffee, in kombucha sold in Russian retail chains

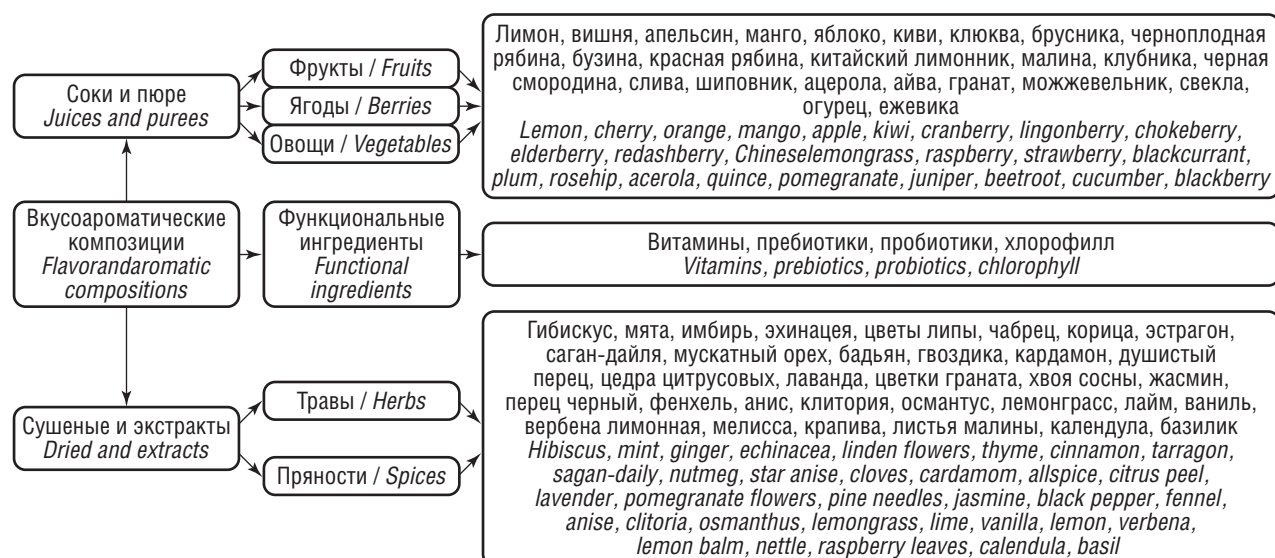


Рис. 2. Вкусоароматические добавки, применяемые в составе комбучи

Fig. 2. Flavors and aromatic additives used in kombucha

гармоничный вкус готовых напитков, но и регулировать состав биологически активных соединений за счет использования фруктов, ягод, овощей в виде соков и пюре, а также сушеных трав и пряностей.

### Другие параметры

Не менее важным фактором является выбор упаковки, условий хранения и реализации напитков на основе комбучи. Среди проанализированных напитков можно выделить пастеризованные и непастеризованные, фильтрованные и нефильтрованные. Поскольку в комбуче и в напитках на ее основе могут протекать процессы вторичного брожения в процессе хранения и реализации, необходимо пастеризовать готовый напиток или хранить при низких температурах (в холодильнике) для снижения

активности микроорганизмов. Для реализации напитков большинство изготовителей выбирает стеклянную и пластиковую тару, тогда как отдельные изготовители предлагают алюминиевую тару, при этом в данном типе тары реализуются только напитки на основе комбучи.

### Заключение

Проведен анализ ассортимента ферментированных напитков на основе чайного гриба, реализуемых через торговые сети. Сформирован перечень основных и вспомогательных ингредиентов, позволяющих оценить возможность использования этих напитков для модификации паттернов питания.

### Литература/References

1. Tamang J.P., Cotter P.D., Endo A., Han N.S., Kort R., Liu S.Q., et al. Fermented foods in a global age: East meets West. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2020; 19 (1): 184–217. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12520>
2. Dunn R.R., Wilson J., Nichols L.M., Gavin M.C. Toward a global ecology of fermented foods. *Curr Anthropol.* 2021; 62 (S24): S220–32. DOI: <https://doi.org/10.1086/716014>
3. Fortune Business Insights Kombucha Market Size, Share & COVID-19 Impact Analysis, by Type (Natural and Flavored), Distribution Channel (Supermarkets/Hypermarkets, Convenience Stores, Health Stores, and Online Retail), and Regional Forecast, 2020–2027. URL: <https://www.fortunebusinessinsights.com/industry-reports/kombucha-market-100230>
4. Coelho R.M.D., de Almeida A.L., do Amaral R.Q.G., da Mota R.N., de Sousa P.H.M. Kombucha. *Int J Gastron Food Sci.* 2020; 22: 100272. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijgfs.2020.100272>
5. Kapp J.M., Sumner W. Kombucha: a systematic review of the empirical evidence of human health benefit. *Ann Epidemiol.* 2019; 30: 66–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2018.11.001>
6. Dufresne C., Farnworth E. Tea, Kombucha, and health: a review. *Food Res Int.* 2000; 33 (6): 409–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0963-9969\(00\)00067-3](https://doi.org/10.1016/S0963-9969(00)00067-3)
7. Cardoso R.R., Neto R.O., dos Santos D'Almeida C.T., do Nascimento T.P., Pressete C.G., Azevedo L., et al. Kombuchas from green and black teas have different phenolic profile, which impacts their antioxidant capacities, antibacterial and antiproliferative activities. *Food Res Int.* 2020; 128: 108782. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108782>
8. Jayabalan R., Malbaša R.V., Lončar E.S., Vitas J.S., Sathishkumar M. A review on Kombucha tea – microbiology, composition, fermentation, beneficial effects, toxicity, and tea fungus. *Compr Rev Food Sci Food Saf.* 2014; 13 (4): 538–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12073>
9. Bueno F., Chouljenko A., Sathivel S. Development of coffee kombucha containing *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei*: gastrointestinal simulations and DNA microbial analysis. *LWT Food Sci Technol.* 2021; 142: 110980. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2021.110980>
10. Kanurić K.G., Milanović S.D., Ikončić B.B., Lončar E.S., Ilić M.D., Vukić V.R., et al. Kinetics of lactose fermentation in milk with kombucha starter. *J Food Drug Anal.* 2018; 26 (4): 1229–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfda.2018.02.002>
11. Dutta H., Paul S.K. Kombucha drink: production, quality, and safety aspects. In: *Production and Management of Beverages*. Duxford, UK: Woodhead Publishing, 2019: 259–88. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-815260-7.00008-0>

Нужна информация  
по лекарственному препарату?  
Мы ее вам предоставим!



ЛС ГЭОТАР

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ  
СПРАВОЧНИК



Научные  
публикации



Действующие  
вещества



Торговые  
названия



МКБ-10 | АТХ | КФУ | Компании ▾

Непатентованные наименования от 'якорцев' до 'янтарная'

А Б В Г Д Ж З И Й К Л М Н О П Р С Т У Ф Х Ц Ч Ш Э Я

1 L R



Якорцев стелющихся травы экстракт

- Другие гиполлипидемические средства
- Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию

МКБ-10 +

Входит в состав:

Трибестан® таблетки внутрь



Янтарная кислота

- Другие метаболиты

МКБ-10 +

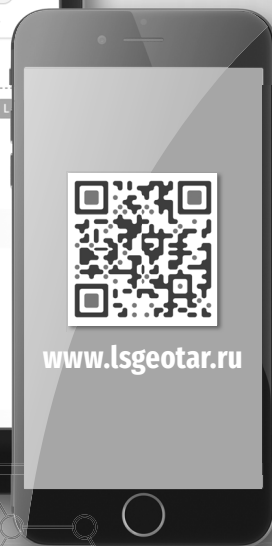
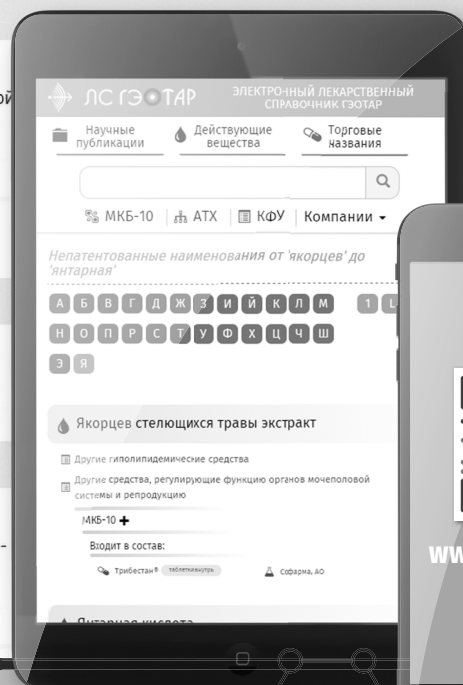


Янтарная кислота + Лимонная кислота

- Антигипоксанта и антиоксиданты
- Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсикомании

МКБ-10 +

Входит в состав:



Самый полный и достоверный  
справочник в свободном доступе для врачей:

Официальные инструкции Минздрава РФ

Обновление информации в онлайн-режиме

Интеграция с образовательными модулями  
и библиотеками врача, студента

Полные описания всех зарегистрированных  
препаратов и действующих веществ

Бесплатный доступ для врачей и студентов

[www.lsgeotar.ru](http://www.lsgeotar.ru)

**МЕД КНИГА**  
С Е Р В И С  
**8-800-555-999-2**  
[www.medknigaservis.ru](http://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**