

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 85

№ 4, 2016

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 4, 2016

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

Адрес редакции

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

Научный редактор

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

Подписные индексы

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

Сайт журнала: <http://vp.geotar.ru>

Издатель

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Отдел подписки:
Хабибулина Зульфия, habibulina@geotar.ru

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90 1/8.
Печать офсетная.
Печ. л. 14.

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

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2016

**Scientific and practical journal
«Problems of Nutrition» N 4, 2016**

6 times a year.
Founded in 1932.

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

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

Science editor

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

Subscription index

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

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

Publisher

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

Desk editor:
Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

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

Circulation of 3000 copies.
Format 60x90 1/8.
Offset printing. 14 sh.

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

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2016

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Anatoliy I. Grigoryev (Moscow, Russia)
Academician of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Vice-President of the Russian Academy of Sciences

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL COUNCIL

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

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

ОБЗОРЫ

Фефелова Ю.А., Сергеева Е.Ю., Новикова Л.В., Климина Г.М.

Влияние характера питания на SIRTUIN1-опосредованное изменение метаболических процессов

Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Кочеткова А.А. 14

Стрептозотоциновые модели сахарного диабета

Анчева И.А. 22

Функциональное питание при беременности

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Тутельян В.А.

Изучение сочетанного влияния генетических полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3* на риск развития ожирения

Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. 35

Особенности питания больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А., Смирнова Е.А., Киселева М.А., Саркисян В.А.

Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Бекетова Н.А., Погожева А.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Аристархова Т.В., Левин Л.Г., Денисова Н.Н., Батурин А.К.

Витаминовый статус жителей Московского региона

Богатырев А.Н., Дыдыкин А.С., Асланова М.А., Федулова Л.В., Устинова А.В. 68

Оценка эффективности использования йодсодержащих добавок в мясных кулинарных изделиях для детского питания

Гусейнова Б.М. 76

Пищевая ценность дикорастущих плодов из горного Дагестана и ее сохранность после быстрого замораживания и холодового хранения

НОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ

Бакиров А.Б., Бадамшина Г.Г., Тимашева Г.В., Каримова Л.К., Валева Э.Т., Галимова Р.Р., Даукаев Р.А., Григорьева Л.М.

Применение антиоксидантного напитка у здоровых лиц, работающих в условиях химической нагрузки

ДИСКУССИЯ

Коденцова В.М.

Об обогащении пищевых продуктов витаминами

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Куликовский А.В., Лисицын А.Б., Кузнецова О.А., Вострикова Н.Л., Горлов И.Ф. 91

Методические аспекты определения органического йода (йодтирозинов) в пищевых продуктах

ЮБИЛЕЙ

Шевелева Светлана Анатольевна

(к 65-летию со дня рождения)

ИНФОРМАЦИЯ

Дополнение к материалам XVI Всероссийского конгресса нутрициологов и диетологов с международным участием, посвященного 100-летию со дня рождения основателя отечественной нутрициологии А.А. Покровского, «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и (Москва, 2–4 июня 2016 г.), опубликованным в Приложении к журналу «Вопросы питания» № 2, 2016

REVIEW

Fefelova Yu.A., Sergeeva E.Yu., Novikova L.V., Klimina G.M. 5

The influence of diets on metabolic processes associated with sirtuin1

Mazo V.K., Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Kochetkova A.A. 14

Streptozotocin induced diabetes rat models

Ancheva I.A. 22

Functional food in pregnancy

HYGIENE OF NUTRITION

Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Peskova E.V., Makurina O.N., Tutelyan V.A. 29

The investigation the combined effect of SNP rs9939609 (gene *FTO*) and rs4994 (gene *ADRB3*) polymorphisms on risk of obesity

Konovalova M.D., Morozov S.V., Isakov V.A. 35

Nutritional status of patients with different types of gastroesophageal reflux disease

DIET TREATMENT

Tutelyan V.A., Kiseleva T.L., Kochetkova A.A., Smirnova E.A., Kiseleva M.A., Sarkisyan V.A. 46

Promising source of micronutrients for specialized foods with modified carbohydrate profile: traditional medicine experience

MICRONUTRIENTS IN NUTRITION

Beketova N.A., Pogozheva A.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Aristarkhova T.V., Levin L.G., Denisova N.N., Baturin A.K. 61

Vitamin status of citizens from Moscow Region

Bogatyrev A.N., Dydykin A.S., Aslanova M.A., Fedulova L.V., Ustinova A.V. 68

Assessment of the using effectiveness of iodine containing additives in development of meat products for child nutrition

Guseynova B.M. 76

Nutrition value of wild-growing fruits from mountain Dagestan and its safety after fast freezing and cold storage

NEW FOOD PRODUCTS

Bakirov A.B., Badamshina G.G., Timasheva G.V., Karimova L.K., Valeeva E.T., Galimova R.R., Daukaev R.A., Grigoryeva L.M. 82

The use of the antioxidant drink by healthy workers exposed to chemical factors

DISCUSSION

Kodentsova V.M.

About food fortification with vitamins

FOOD QUALITY CONTROL AND SAFETY

Kulikovsky A.V., Lisitsyn A.B., Kuznetsova O.A., Vostrikova N.L., Gorlov I.F. 91

Method of determination organic iodine (iodotyrosines) in food

ANNIVERSARY

Sheveleva Svetlana Anatol'evna 98

(to the 65th anniversary of the birth)

INFORMATION

Addition to materials of the XVI all-Russian Congress nutritionists and nutritionists with international participation, devoted to the 100 anniversary from the birthday of the founder domestic nutrition A.A. Pokrovsky, "Fundamental and applied aspects of nutrition and dietetics. The quality of the food" (Moscow, 2–4 June 2016) published in the Annex to the journal "Problems of nutrition" N 2, 2016

Для корреспонденции

Фефелова Юлия Анатольевна – доктор биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
 Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1
 Телефон: (391) 228-36-49
 E-mail: FefelovaJA@mail.ru

Ю.А. Фефелова, Е.Ю. Сергеева, Л.В. Новикова, Г.М. Климина

Влияние характера питания на SIRTUIN1-опосредованное изменение метаболических процессов

The influence of diets on metabolic processes associated with sirtuin1

Yu.A. Fefelova, E.Yu. Sergeeva, L.V. Novikova, G.M. Klimina

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
 Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasensky

В последнее десятилетие одним из приоритетных направлений исследований стало изучение семейства белков сиртуинов (SIRTUIN1-7) в связи с их значительной ролью в регуляции клеточного гомеостаза у млекопитающих. Воздействуя на ряд процессов в центральной нервной системе, печени, поджелудочной железе, скелетных мышцах и жировой ткани, они регулируют обмен веществ в организме, что в существенной степени определяет их влияние на развитие болезней сердечно-сосудистой системы, различных видов рака, метаболического синдрома, нейродегенеративных и ряда других патологий. Стресс-факторы, в частности ограничение калорийности питания, действуя через изменение активности сиртуинов, приводят к весьма выраженным изменениям внутриклеточных процессов: активации репаративных процессов, повышению стабильности ДНК, увеличению скорости метаболизма и продолжительности жизни клеток. В обзоре проанализирована информация об изменениях обмена веществ, обусловленных регулирующей ролью сиртуина 1 (SIRT1) в метаболизме, в ответ на влияние характера питания, прежде всего ограничения энергетической ценности рациона. SIRT1 играет ведущую роль в регуляции клеточного гомеостаза, контролируя ряд важнейших процессов: транскрипцию генов, клеточную дифференцировку, стресс-ответ, воспаление и апоптоз, циркадные ритмы и продолжительность жизни. Рассмотрены аспекты влияния характера питания, прежде всего ограничения калорийности, на метаболические изменения в печени, поджелудочной железе, жировой ткани. Затронуты вопросы, связанные с изменениями характера питания и развитием стресс-программ и воспалительного ответа. Уделено внимание центральной регулирующей роли SIRT1 в гипоталамо-гипофизарной оси при ограничении калорийности питания. SIRT1 является посредником эффектов ограничения калорийности на организм, действуя как клеточный энергетический сенсор. Это определяет его центральную роль в контроле и модуляции обменных процессов при изменениях характера питания. Как один из основных регуляторов энергетического гомеостаза организма, SIRT1 можно рассматривать в качестве ключевого элемента, влияние на который дает возможность воздействовать на регуляцию метаболизма, моделировать эффекты ограничения калорийности рациона, вносить вклад в разработку новых методов патогенетической коррекции ряда заболеваний.

Ключевые слова: сиртуины, SIRT1, метаболизм, ограничение калорийности

Over the last decade the investigations of the sirtuin protein family have become one of the research priorities. It is connected with the fact that sirtuins play an important role as regulators of cell homeostasis in mammals. Sirtuins can regulate metabolism by the influence on some processes in CNS, liver, pancreas, muscles, adipose tissue. It emphasizes the importance of sirtuins in the development of heart diseases, cancer, metabolic syndrome, neurodegenerative and some other diseases. Stress factors in particular calorie restriction alter sirtuins activity, that leads to some significant alterations of intracellular processes: activation of reparation processes, increase of DNA stability, elevation of metabolic rate and the lifespan of cells. In this review, we focus our attention on the influence of calorie restriction on metabolic alterations associated with regulatory role of sirtuin1. Sirtuin1 plays a leading role in regulation of cell homeostasis by controlling some important processes, such as gene transcription, cell differentiation, stress reaction, inflammation, apoptosis, circadian rhythms and life expectancy. We touch briefly on the connection between some alterations of diet and the development of stress reaction and inflammation. In the review the metabolic alterations in liver, pancreas, adipose tissue and central regulatory role of sirtuin1 in hypothalamic–pituitary–adrenal axis connected with calorie restriction are discussed. Sirtuin1 can be a messenger of some effects of calorie restriction on organism, acting as a cell energy sensor. Thus, sirtuin1 plays a central role in control and modulation of metabolic processes under alterations of diet. Having been one of the most important regulator of homeostasis, sirtuin1 can be a key element of regulation. The influence on this element gives the opportunities of regulation of metabolism, calorie restriction effects and creation of new pathogenical methods of treatment.

Keywords: sirtuins, SIRT1, metabolism, calorie restriction

В 1914 г. лауреат Нобелевской премии F.P. Rous сообщил, что хроническое ограничение калорийности питания, вызывая изменения метаболизма, ингибирует спонтанное возникновение опухолей у крыс [1]. В последние десятилетия большое количество исследований в области влияния ограничения калорийности (calorie restriction, CR) на организм показали защитное действие CR в развитии не только различных видов рака, но и ряда других возрастных заболеваний: болезней системы кровообращения, сахарного диабета, нейродегенеративных заболеваний и др. [2–6]. В настоящее время выделяют несколько ведущих направлений метаболических изменений, связанных с положительной ролью CR. Среди них следует отметить уменьшение уровней инсулина и глюкозы, снижение окислительного повреждения, угнетение влияния инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1) и активацию деацетилазной семьи сиртуинов [7–10]. Сиртуины – это клеточные энергетические сенсоры, ферментативная активность которых зависит от уровня никотинамидадениндинуклеотида (NAD⁺), что определяет их регулируемую роль в клеточных метаболических процессах. Ведущая роль сиртуинов в контроле и модуляции обменных процессов является сопрягающим звеном между активностью сиртуинов и влиянием факторов питания на организм.

Основные представления о сиртуинах

Сиртуины (silencer information regulator) – семейство белков, которые привлекли большое внимание в последнее десятилетие в связи с их центральной регулирующей ролью в метаболическом гомеостазе у низ-

ших организмов и млекопитающих. Белки SIR1-4 были впервые обнаружены в дрожжах, как NAD⁺-зависимые деацетилазы, которые через подавление экспрессии генов способствовали увеличению продолжительности жизни клеток [11]. Последующее открытие гомологичных SIRTUIN (SIRT) – семейства белков в системах млекопитающих – вскоре привело к осознанию, что эти молекулы оказывают регулирующее воздействие на метаболизм, старение и патогенез заболеваний, связанных со старением [12]. В геноме человека 7 представителей классов сиртуинов. SIRT-1, 6, 7 проявляют свои функции в основном путем прямого воздействия на ядерную транскрипцию генов, участвующих в обмене веществ, хотя определенное количество SIRT1 найдено в цитозоле. SIRT3–5 находятся исключительно в митохондриях и регулируют ферменты, участвующие в циклах трикарбоновых кислот, мочевины, окислительного фосфорилирования, а также в производстве активных форм кислорода [13, 14]. SIRT2 является цитоплазматическим, хотя в определенных ситуациях его можно найти и в ядре [15].

Способность сиртуинов влиять на обмен веществ и потенциально на продолжительность жизни сопряжена со способностью членов семейства SIRTUIN функционировать в качестве белковых деацетилаз. В дополнение к этой функции SIRT4 может осуществлять АДФ-рибозилирование белков-мишеней [16]. В отличие от других белковых деацетилаз сиртуинам необходим NAD⁺ в качестве кофактора в реакции деацетилирования [17]. Связь между NAD⁺, NADH и биологическими эффектами сиртуинов сформировала мнение, что это семейство белков действует в качестве сенсоров энергетического статуса [18].

В реакции деацетилирования, осуществляемой сиртуинами, можно выделить 3 этапа:

- гидролиз НАД⁺ до АДФ-рибозы и никотинамида;
- отщепление ацетильной группы с остатка лизина в белке и образование деацетилированного белка;
- перенос ацетильной группы на АДФ-рибозу с образованием 2'-О-ацетил-АДФ-рибозы [19].

Общие представления о SIRTUIN1

SIRTUIN1 (SIRT1) играет центральную роль в управлении обменными процессами у млекопитающих среди семейства сиртуинов, являясь регулятором таких клеточных процессов, как изменения структуры хроматина и транскрипции генов, репараций ДНК и клеточной дифференцировки, метаболического гомеостаза, воспаления, апоптоза, старения, а также суточного ритма (рис. 1) [12, 20–25]. Разнообразие его физиологических функций связано с многообразием его субстратов. Мишенями SIRT1 являются гистоны и негистоновые белки [26].

Статус ацетилирования/деацетилирования белков гистонов определяет, доступен ли хроматин для транскрипции генов. SIRT1 активно деацетилирует ряд гистонов и облегчает конденсацию хроматина, регулирует транскрипцию «молчащих» генов [17, 27, 28]. Негистоновые субстраты SIRT1 – это молекулы или ферменты, которые контролируют передачу сигнала, обмен веществ или транскрипцию генов. Их разнообразные свойства и клеточная локализация позволяют SIRT1 выполнять двойную регуляторную роль различных клеточных процессов или различных фаз определенного процесса [26, 29]. Например, SIRT1 деактивирует экспрессию провоспалительных генов де-

ацетилированием NFκB/p65, но стимулирует противовоспалительные транскрипционные факторы RelB и PGC-1α при остром воспалении [30]. SIRT1 ингибирует апоптоз деацетилированием p53, но стимулирует синтез жирных кислот деацетилированием ацетил-КоА-синтазы1 [31–34].

Специфические связывающие сайты позволяют ингибиторам/активаторам SIRT1 регулировать интенсивность его деацетилазной деятельности, но доступность NAD⁺ первична в активации SIRT1. Соотношение NAD⁺/NADH определяет перемещение SIRT1 между компартаментами клетки, повышение уровня NAD⁺ приводит к активации SIRT1. Продукт гидролиза NAD⁺ – никотинамид – ингибирует активность SIRT1, конкурируя с NAD⁺ за сайты связывания в активном центре [35]. Активность SIRT1 может контролироваться различными сигналами окружающей среды, которые способны изменять доступность NAD⁺ для клеток [36]. Например, состояние низкого энергопотребления при CR питания или физических нагрузках способно увеличивать клеточный уровень NAD⁺, что стимулирует активность SIRT1 [37–43].

В то же время состояние высокого энергопотребления, обусловленное, например, диетой с высоким содержанием жиров или развитием острых воспалительных реакций, снижает клеточный уровень NAD⁺, что, в свою очередь, уменьшает активность SIRT1 [44–48]. В дополнение к клеточному NAD⁺ уровню содержание и активность SIRT1 находятся под контролем сложной регуляции, включающей как ответ на гормональные и экологические сигналы. Эта регуляция осуществляется на разных уровнях и имеет решающее значение для поддержания оптимального уровня SIRT1 в ответ на различные стимулы окружающей среды [48–51].

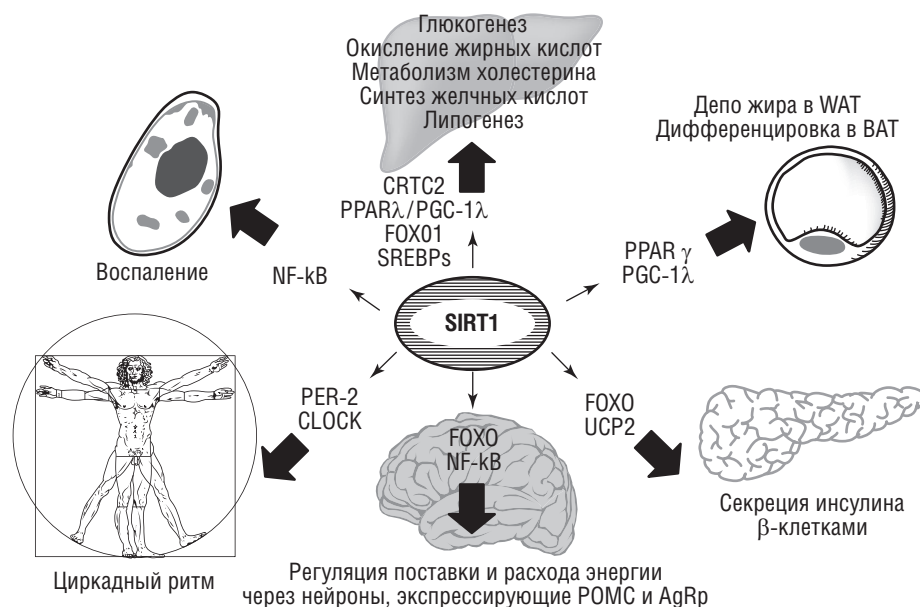


Рис. 1. SIRT1 – регулятор метаболических процессов в различных органах и тканях

Роль SIRT1 в метаболических процессах в печени, поджелудочной железе, жировой ткани

В печени SIRT1 играет важную роль в регуляции метаболизма жирных кислот. В частности SIRT1 регулирует липидный обмен путем активации AMPK/LKB1 сигнального пути [52]. AMPK (АМФ-активируемая протеинкиназа) регулирует липидный обмен, метаболизм глюкозы и холестерина в печени, мышцах и жировой ткани [53, 54]. AMPK является драйвером экспрессии никотинамидфосфорилтрансферазы, катализирующей первый этап биосинтеза NAD из никотинамида. SIRT1, деацетилируя, активирует киназу LKB1 (Serine/threonine kinase 11 или liver kinase B1), которая, в свою очередь, активирует AMPK [51, 52, 55]. Влияние SIRT1 и AMPK может быть взаимным. Активация SIRT1 стимулирует окисление жирных кислот и косвенно активирует AMPK [54]. При гипергликемии SIRT1-опосредованная активация AMPK предотвращает накопление липидов [52].

В печени SIRT1 имеет множество мишеней, деацетилируя которые он влияет на глюконеогенез и липидный обмен. При этом достаточно часто SIRT1 инициирует противоположные эффекты, что подчеркивает сложность и разнонаправленность его функций в тканях. Например, SIRT1 деацетилирует 2 коактиватора, которые управляют глюконеогенезом: активирует PGC-1 α [37] и убиквитинирует, вызывая его деградацию, CRTC2 (транскрипционный коактиватор для фактора транскрипции CREB и центральный регулятор экспрессии генов глюконеогенеза) [56]. Таким образом, SIRT1 осуществляет временной стадийный сдвиг глюконеогенеза при голодании путем переключения с раннего CRTC2-управляемого механизма на более поздний механизм, приводимый в действие другой мишенью SIRT1 – PGC-1 α . Экспрессия SIRT1 уменьшается во время сдвига из-за того, что промотор SIRT1 регулируется CRTC2 с помощью фактора транскрипции CREB [57]. Снижение активности CRTC2 и, соответственно, SIRT1 приводит к снижению активности субстрата SIRT1 – PGC-1 α – в позднюю стадию голодания [58, 59], что изменяет окисление жирных кислот и гомеостаз глюкозы [37, 60, 61].

Было показано, что аденовирусный нокаут SIRT1 уменьшает экспрессию генов β -окисления жирных кислот в печени мышей натошак [62]. Специфическая делеция экзона 4-го гена SIRT1 печени мыши приводит к деактивации SIRT1, ухудшает β -окисление жирных кислот через PPAR α /PGC-1 α пути, что требует деацетилирования PGC-1 α . В итоге происходит увеличение восприимчивости мышей к дислипидемии, индуцированной диетой с высоким содержанием жиров, стеатозу печени, воспалению и стрессу эндоплазматического ретикулума (ER) [60]. PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor α) экспрессируется преимущественно в тканях, которые имеют высокий уровень катаболизма жирных кислот, таких как печень, сердце и мышцы, где он регулирует экспрессию ряда генов, ответственных

за обмен липидов и липопротеинов. Полная блокада синтеза SIRT1 печени приводит к развитию стеатоза печени даже при нормальных условиях кормления животных [63]. Наоборот, избыточная экспрессия SIRT1 в печени, опосредуемая аденовирусом, ослабляет стеатоз печени, нарушения эндоплазматического ретикулума и восстанавливает гомеостаз глюкозы у мышей [64], что подтверждает важную роль SIRT1 в поддержании гомеостаза глюкозы и липидов печени.

Показано, что SIRT1 может регулировать в печени метаболизм липидов через деацетилирование SREBPs (Sterol Regulatory Element-Binding Proteins – белки, связывающие стерол-регуляторный элемент, – факторы транскрипции) [65, 66], критических регуляторов липогенеза и синтеза холестерина [67]. SIRT1 может непосредственно деацетилировать SREBPs, поэтому активность SIRT1 является важным условием, определяющим снижение активности SREBPs при голодании [65, 66]. Химические активаторы SIRT1 ингибируют экспрессию гена *SREBPs in vitro* и *in vivo*, что коррелирует с ослаблением стеатоза печени у мышей, содержащихся на диете с ограничением калорийности, и у мышей с генетическим ожирением. SIRT1 также деацетилирует и активирует FOXO1, что приводит к усилению глюконеогенеза [68].

Таким образом, SIRT1 печени играет важную роль в регуляции местного и системного метаболического гомеостаза. SIRT1 активируется во время отрицательного энергетического баланса, что имеет место во время голодания и ограничения энергетической ценности рациона [37, 67, 69–71].

Помимо влияния на глюконеогенез в печени, метаболизм липидов, синтез холестерина SIRT1 способствует продукции инсулина в панкреатических β -клетках [72]. В β -клетках поджелудочной железы SIRT1 регулирует стимулированную глюкозой секрецию инсулина путем влияния на синтез разобщающего белка 2 (UCP2). UCP2 способствует долголетию, усиливая использование жирных кислот в качестве энергетических источников. SIRT1 подавляет транскрипцию UCP2 путем связывания с его промотором [73]. Было отмечено, что для трансгенных мышей, имеющих избыток SIRT1 в панкреатических β -клетках, характерны более низкие уровни UCP2 и повышенная секреция инсулина [72].

SIRT1 способствует ингибированию адипогенеза и дифференцировки за счет соединения с транскрипционным активатором PPAR γ , который регулирует обмен жирных кислот, метаболизм глюкозы и считается одним из основных регуляторов дифференцировки адипоцитов [74–76]. SIRT1 подавляет PPAR в белой жировой ткани, тем самым ингибируя экспрессию маркеров жировой ткани, таких как белок aP2 (adipocyte Protein 2), что способствует липолизу и иммобилизации жирных кислот в ответ на ограничение калорийности. Другой путь модуляции липолитической деятельности SIRT1 в адипоцитах включает деацетилирование FOXO1 и стимуляцию транскрипции генов триглицеридлипазы адипоцитов (ATGL) [77]. Генетическое устранение SIRT1

из жировой ткани приводит к повышению степени ожирения и резистентности к инсулину [78]. Лечение мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием жиров, ресвератролом активирует SIRT1 в клетках прямо или косвенно [79–83]. Эти результаты показывают, что SIRT1 действует совместно с такими транскрипционными факторами, как PPAR γ , эндогенными лигандами которых является ряд субстанций липидной природы. Это приводит к изменению транскрипции генов в белой жировой ткани в ответ на изменение уровня пищевых веществ. Было показано, что нарушение функционирования SIRT1 в жировой ткани у ADIPO-H363Y-мышей приводит к инсулинорезистентности и гипергликемии, дислипидемии, но при ограничении калорийности питания происходит восстановление метаболических изменений [84].

SIRT1 – связующее звено между диетой и нарушениями метаболизма, обусловленными стресс-ответом и воспалением

Помимо влияния на процессы гомеостаза глюкозы и жировой обмен, SIRT1 взаимодействует и деацетирует ключевые факторы, участвующие в реакциях на стресс, включая семейство транскрипционных факторов forkhead (FOXO) [85], путем модулирования их транскрипционной активности. FOXO – семейство транскрипционных факторов, которые важны в ответе на стресс и рак, так как они принимают участие в аресте клеточного цикла, репарациях ДНК и апоптозе [86–89]. В ответ на окислительный или генотоксический стресс FOXO белки транслоцируются из цитоплазмы в ядро, где они активируют гены, участвующие в регуляции клеточного цикла, репарациях ДНК, апоптозе [88, 90, 91]. Ацетилирование FOXO уменьшает его связывание с ДНК и повышает его фосфорилирование и инактивацию [92]. SIRT1 деацетирует FOXO белки, способствуя транскрипции FOXO мишеней, участвующих в стрессоустойчивости и уменьшении транскрипции генов апоптоза [91, 93–95]. Например, FOXO3, деацетилированный SIRT1, ингибирует индукцию апоптоза после клеточного стресса и индуцирует остановку клеточного цикла. Следовательно, комплексное действие SIRT1 и FOXO способствует выживанию после окислительного стресса путем индукции репарации ДНК [94, 96].

Таким образом, SIRT1 активируется при окислительном стрессе [90, 94, 97] и SIRT1-опосредованное деацетилирование FOXO защищает клетки от повреждений, связанных с развитием окислительного стресса [98, 99]. Кроме того, в ряде исследований выявлено, что SIRT1-зависимая модуляция FOXO1 важна для формирования адекватного пищевого поведения и регуляции гомеостаза глюкозы [56, 100, 101].

При хроническом воспалении и раке ограниченное количество NAD⁺ и снижение экспрессии SIRT1 может приводить к аномалиям в структуре и функциях хроматина. SIRT1 также влияет на воспаление и развитие

злокачественных новообразований, непосредственно деацетилируя ряд мишеней, актуальных в канцерогенезе, таких как NF κ B – транскрипционный ядерный фактор-kB, который играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов, связанных со старением, пролиферацией и воспалением, а также p65 – белок из семейства NF κ B и p53, являющийся транскрипционным фактором, регулирующим клеточный цикл [23, 102]. SIRT1 при онкозаболеваниях проявляет бифункциональность, работая как супрессор опухоли и как онкогенный фактор в зависимости от условий [103–105].

SIRT1 был идентифицирован в качестве важного репрессора воспаления во многих тканях/клетках, включая макрофаги [106–109]. Например, у мышей с умеренной сверхэкспрессией SIRT1 происходит подавление воспалительной реакции, в то время как для всего организма недостаточность SIRT1 индуцирует системное воспаление при рационе с высоким содержанием жиров [110–112]. Кроме того, удаление SIRT1 в гепатоцитах приводит к увеличению локального воспаления при высоком содержании жиров в диете [111]. Несколько недавних исследований показывают, что положительный эффект SIRT1 на метаболические нарушения возникает отчасти из-за его способности подавлять активность NF-kB, главного регулятора клеточного воспалительного ответа в макрофагах [113]. Было показано, что SIRT1 деацетирует RelA/p65 субъединицу в лизине NF-kB, что приводит к уменьшению транскрипционной активности NF-kB, тем самым снижается продукция провоспалительных цитокинов и экспрессия антиапоптотических генов [113]. Таким образом, умеренная сверхэкспрессия SIRT1 у мышей приводит к снижению активности NF-kB [110], в то время как нокаут SIRT1 увеличивает секрецию фактора некроза опухоли [108]. Содержание мышей на диете с высоким содержанием жиров вызывает расщепление белка SIRT1 в жировой ткани, что происходит при участии активированной воспалением каспазы-1 [77].

Таким образом, SIRT1 и воспалительные сигналы взаимодействуют на различных уровнях, и SIRT1 является важным молекулярным связующим звеном между факторами питания, воспалением и дисфункцией метаболизма.

Связь питания и центральной регулирующей роли SIRT1 в энергетическом обмене

SIRT1 играет определенную роль в гипоталамо-гипофизарной оси как один из регуляторов энергетического обмена. Было показано, что CR и временное снижение энергопотребления усиливают экспрессию и активность SIRT1 в гипоталамусе [114]. У мышей, лишенных SIRT1 в мозге, выявляют специфические дефекты клеток переднего гипофиза, изменения в гипофизарной сигнализации и двигательной активности в ответ на CR [115], в то время как активация SIRT1 у трансгенных мышей ведет к повышению активности нейро-

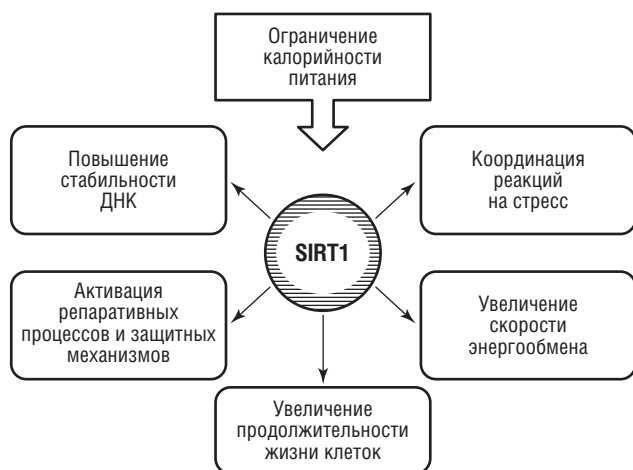


Рис. 2. Влияние ограничения калорийности на активность SIRT1, определяющего изменения внутриклеточных процессов

нов гипоталамуса [114]. Эти результаты показывают, что SIRT1 в мозге может функционировать в качестве связующего звена между гормонами гипоталамо-гипофизарной системы и состоянием метаболизма. В гипоталамусе нейроны, экспрессирующие проопиомеланокортин (POMC), обладающие анорексигенной активностью, и нейроны, экспрессирующие агути-связанный белок (AgRP), являются основными регуляторами подачи и расхода энергии [116]. POMC нейроны продуцируют пептиды насыщения, препятствуя тем самым избыточному потреблению пищи, в то время как AgRP нейроны способствуют потреблению пищи в ответ на голодание и CR. По-видимому, SIRT1 проявляет различные функции в этих двух популяциях нейронов. С одной стороны, ингибирование активности гипоталамического SIRT1 увеличивает ацетилирование FOXO1,

что увеличивает POMC и снижает AgRP экспрессию, тем самым уменьшая потребление пищи и снижая увеличение массы тела. В соответствии с этими наблюдениями, AgRP нейрон-специфическое разрушение SIRT1 уменьшает AgRP активность нейронов, что, облегчая воздействие ингибирующего сигнала на POMC нейроны, в свою очередь, приводит к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела [117].

С другой стороны, специфическое удаление SIRT1 в POMC нейронах у мышей вызывает ослабленный ответ на лептиновую сигнализацию и понижение расхода энергии, что приводит к повышенному риску ожирения, индуцированному диетой [118]. Хотя физиологическое значение различных функций SIRT1 до сих пор не ясно, данные исследований подтверждают, что SIRT1 является важным элементом в периферийных и центральных схемах обратной связи, которые опосредуют нормальный ответ на усвояемость пищевых веществ. В целом складывается представление, что активность SIRT1 имеет важное значение в центральной регуляции чувствительности к нутриентам.

Таким образом, можно предположить, что SIRT1 является медиатором эффектов CR на организм. SIRT1 действует как клеточный энергетический сенсор, и это определяет его центральную роль в управлении и модуляции метаболических процессов при изменениях характера питания (рис. 2). Являясь одним из важнейших регуляторов клеточного и системного энергетического гомеостаза, SIRT1 может представлять интерес как управляющее звено, влияние на которое позволит изменять обменные процессы, моделировать эффекты ограничения калорийности и воздействовать на ключевые патогенетические звенья многих заболеваний, в том числе связанных со старением.

Сведения об авторах

ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России:

Фефелова Юлия Анатольевна – доктор биологических наук, доцент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: fefelovaja@mail.ru

Сергеева Екатерина Юрьевна – доктор биологических наук, профессор кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: e.ye.sergeeva@mail.ru

Новикова Лариса Викторовна – ассистент кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: novikova_lora@bk.ru

Климина Галина Михайловна – старший преподаватель кафедры патологической физиологии с курсом клинической патофизиологии им. проф. В.В. Иванова

E-mail: klimina1946@mail.ru

Литература/ References

1. Rous P. The influence of diet on transplanted and spontaneous mouse tumors. *J Exp Med.* 1914; Vol. 20: 433–51.
2. DiLoreto R., Murphy C.T. The cell biology of aging. *Mol Biol Cell.* 2015; Vol. 26: 4524–31.
3. Gano L.B., Patel M., Rho J.M. Ketogenic diets, mitochondria, and neurological diseases. *J Lipid Res.* 2014; Vol. 55: 2211–28.
4. Donmez G., Outeiro T.F. SIRT1 and SIRT2: emerging targets in neurodegeneration. *EMBO Mol Med.* 2013; Vol. 5: 344–52.

5. Sebastian C., Satterstrom F.K., Haigis M.C., Mostoslavsky R. From sirtuin biology to human diseases: an update. *J Biol Chem.* 2012; Vol. 287 (51): 42444–52.
6. Guarente L. Sirtuins in aging and disease. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol.* 2007; Vol. 72: 483–8.
7. Keating S.T., El-Osta A. Epigenetics and metabolism. *Circ Res.* 2015; Vol. 116: 715–36.
8. Solon-Biet S.M., Mitchell S.J., Cabo R., et al. Macronutrients and caloric intake in health and longevity. *J Endocrinol.* 2015; Vol. 226: R17–28.
9. Sassone-Corsi P. When metabolism and epigenetics converge. *Science.* 2013; Vol. 339: 148–50.
10. Nogueiras R., Habegger K.M., Chaudhary N., et al. Sirtuin1 and sirtuin3: physiological modulators of metabolism. *Physiol Rev.* 2012; Vol. 92: 1479–514.
11. Kaeblerlein M., McVey M., Guarente L. The SIR2/3/4 complex and SIR2 alone promote longevity in *Saccharomyces cerevisiae* by two different mechanisms. *Genes Dev.* 1999; Vol. 13: 2570–80.
12. Finkel T., Deng C.X., Mostoslavsky R. Recent progress in the biology and physiology of sirtuins. *Nature.* 2009; Vol. 460: 587–91.
13. Shih J., Donmez G. Mitochondrial sirtuins as therapeutic targets for age-related disorders. *Genes Cancer.* 2013; Vol. 4: 91–6.
14. Newman J.C., He W., Verdin E. Mitochondrial protein acylation and intermediary metabolism: regulation by sirtuins and implications for metabolic disease. *J Biol Chem.* 2012; Vol. 287: 42436–43.
15. Rodriguez R.M., Fernandez A.F., Fraga M.F. Role of sirtuins in stem cell differentiation. *Genes Cancer.* 2013; Vol. 4: 105–11.
16. Ahuja N., Schwer B., Carobbio S., et al. Regulation of insulin secretion by SIRT4, a mitochondrial ADP-ribosyltransferase. *J Biol Chem.* 2007; Vol. 282: 33583–92.
17. Imai S., Armstrong C.M., Kaeblerlein M., et al. Transcriptional silencing and longevity protein Sir2 is an NAD-dependent histone deacetylase. *Nature.* 2000; Vol. 403: 795–800.
18. Kim S.C., Sprung R., Chen Y., et al. Substrate and functional diversity of lysine acetylation revealed by a proteomics survey. *Mol Cell.* 2006; Vol. 23: 607–18.
19. Sack M.N., Finkel T. Mitochondrial metabolism, sirtuins, and aging. URL: <http://cshperspectives.cshlp.org/> on March 27, 2015. Published by Cold Spring Harbor Laboratory Press.
20. Bitto A., Wang A.M., Bennett C.F., et al. Biochemical genetic pathways that modulate aging in multiple species. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015; Vol. 5 (11): pii: a025114. doi: 10.1101/cshperspect.a025114.
21. Raynes R., Brunquell J., Westerheide S.D. Stress inducibility of SIRT1 and its role in cytoprotection and cancer. *Genes Cancer.* 2013; Vol. 4: 172–82.
22. Rahman S., Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions. *Cell Commun Signal.* 2011; Vol. 9: 11. doi: 10.1186/1478-811X-9-11.
23. Liu T.F., Charles E. McCall Deacetylation by SIRT1 reprograms inflammation and cancer. *Genes Cancer.* 2013; Vol. 4: 135–47.
24. Saunders L.R., Verdin E. Sirtuins: critical regulators at the crossroads between cancer and aging. *Oncogene.* 2007; Vol. 26: 5489–504.
25. Rodriguez R.M., Fraga M.F. Aging and cancer: are sirtuins the link? *Future Oncol.* 2010; Vol. 6: 905–15.
26. Stunkel W., Campbell R.M. Sirtuin 1 (SIRT1): the misunderstood HDAC. *J Biomol Screen.* 2011; Vol. 16: 1153–69.
27. Vaquero A., Scher M., Lee D., et al. Human SirT1 interacts with histone H1 and promotes formation of facultative heterochromatin. *Mol Cell.* 2004; Vol. 16: 93–105.
28. Vaquero A. The conserved role of sirtuins in chromatin regulation. *Int J Dev Biol.* 2009; Vol. 53: 303–22.
29. Fang Y., Nicholl M.B. Sirtuin 1 in malignant transformation: friend or foe? *Cancer Lett.* 2011; Vol. 306: 10–4.
30. Liu T.F., Yoza B.K., El G.M., et al. NAD⁺-dependent SIRT1 deacetylase participates in epigenetic reprogramming during endotoxin tolerance. *J Biol Chem.* 2011; Vol. 286: 9856–64.
31. Hallows W.C., Lee S., Denu J.M. Sirtuins deacetylate and activate mammalian acetyl-CoA synthetases. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006; Vol. 103: 10230–5.
32. Hirschey M.D., Shimazu T., Capra J.A., et al. SIRT1 and SIRT3 deacetylate homologous substrates: AceCS1,2 and HMGCS1,2. *Aging (Albany NY).* 2011; Vol. 3: 635–42.
33. Luo J., Nikolaev A.Y., Imai S., et al. Negative control of p53 by Sir2alpha promotes cell survival under stress. *Cell.* 2001; Vol. 107: 137–48.
34. Vaziri H., Dessain S.K., Ng E.E., et al. hSIR2(SIRT1) functions as an NAD-dependent p53 deacetylase. *Cell.* 2001; Vol. 107: 149–59.
35. Schmidt M.T., Smith B.C., Jackson M.D., et al. Coenzyme specificity of Sir2 protein deacetylases: implications for physiological regulation. *J Biol Chem.* 2004; Vol. 279: 40122–9.
36. Verdin E. NAD⁺ in aging, metabolism, and neurodegeneration. *Science.* 2015; Vol. 350: 1208–13.
37. Rodgers J.T., Lerin C., Haas W., et al. Nutrient control of glucose homeostasis through a complex of PGC-1alpha and SIRT1. *Nature.* 2005; Vol. 434: 113–8.
38. Chen D., Bruno J., Easlson E., et al. Tissue-specific regulation of SIRT1 by calorie restriction. *Genes Dev.* 2008; Vol. 22: 1753–7.
39. Hayashida S., Arimoto A., Kuramoto Y., et al. Fasting promotes the expression of SIRT1, an NAD⁺-dependent protein deacetylase, via activation of PPARalpha in mice. *Mol Cell Biol.* 2010; Vol. 339: 285–92.
40. Graham T.E., Saltin B. Estimation of the mitochondrial redox state in human skeletal muscle during exercise. *J Appl Physiol.* 1989; Vol. 66: 561–6.
41. Chabi B., Adhihetty P.J., O'Leary M.F., et al. Relationship between Sirt1 expression and mitochondrial proteins during conditions of chronic muscle use and disuse. *J Appl Physiol.* 2009; Vol. 107: 1730–5.
42. Canto C., Gerhart-Hines Z., Feige J.N., et al. AMPK regulates energy expenditure by modulating NAD⁺ metabolism and SIRT1 activity. *Nature.* 2009; Vol. 458: 1056–60.
43. Canto C., Jiang L.Q., Deshmukh A.S., et al. Interdependence of AMPK and SIRT1 for metabolic adaptation to fasting and exercise in skeletal muscle. *Cell Metab.* 2010; Vol. 11: 213–9.
44. Yoshino J., Mills K.F., Yoon M.J., Imai S. Nicotinamide mononucleotide, a key NAD(+) intermediate, treats the pathophysiology of diet- and age-induced diabetes in mice. *Cell Metab.* 2011; Vol. 14: 528–36.
45. Kim H.J., Kim J.H., Noh S., et al. Metabolomic analysis of livers and serum from high-fat diet induced obese mice. *J Proteome Res.* 2011; Vol. 10: 722–31.
46. Kendrick A.A., Choudhury M., Rahman S.M., et al. Fatty liver is associated with reduced SIRT3 activity and mitochondrial protein hyperacetylation. *Biochem J.* 2011; Vol. 433: 505–14.
47. Tao R., Wei D., Gao H., et al. Hepatic FoxOs regulate lipid metabolism via modulation of expression of the nicotinamide phosphoribosyltransferase gene. *J Biol Chem.* 2011; Vol. 286: 14681–90.
48. Li X. SIRT1 and energy metabolism. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2013; Vol. 45: 51–60.
49. Abdellatif M. Sirtuins and pyridine nucleotides. *Circ Res.* 2012; Vol. 111: 642–56.
50. Zschoernig B., Mahlknecht U. SIRTUIN 1: regulating the regulator. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008; Vol. 376: 251–5.
51. Kwon H.S., Ott M. The ups and downs of SIRT1. *Trends Biochem Sci.* 2008; Vol. 33: 517–25.
52. Hou X., Xu S., Maitland-Toolan K.A., et al. SIRT1 regulates hepatocyte lipid metabolism through activating AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2008; Vol. 283: 20015–26.
53. Chen C., Lin S.-Y., Liao Y.-H., et al. Late-onset caloric restriction alters skeletal muscle metabolism by modulating pyruvate metabolism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; Vol. 308: E942–9.
54. Feige J.N., Lagouge M., Canto C., et al. Specific SIRT1 activation mimics low energy levels and protects against diet-induced metabolic disorders by enhancing fat oxidation. *Cell Metab.* 2008; Vol. 8: 347–58.
55. Lan F., Cacicedo J.M., Ruderman N., Ido Y. SIRT1 modulation of the acetylation status, cytosolic localization, and activity of LKB1. Possible role in AMP-activated protein kinase activation. *J Biol Chem.* 2008; Vol. 283: 27628–35.

56. Liu Y, Dentin R, Chen D., et al. A fasting inducible switch modulates gluconeogenesis via activator/coactivator exchange. *Nature*. 2008; Vol. 456: 269–73.
57. Noriega L.G., Feige J.N., Canto C., et al. CREB and ChREBP oppositely regulate SIRT1 expression in response to energy availability. *EMBO Rep*. 2011; Vol. 12: 1069–76.
58. Guarente L. Sirtuins, aging, and metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2011; Vol. 76: 81–90.
59. Guarente L. Calorie restriction and sirtuins revisited. *Genes Dev*. 2013; Vol. 27: 2072–85.
60. Purushotham A., Schug T.T., Xu Q., et al. Hepatocyte-specific deletion of SIRT1 alters fatty acid metabolism and results in hepatic steatosis and inflammation. *Cell Metab*. 2009; Vol. 9: 327–38.
61. Dominy J.E., Jr. Lee Y., Gerhart-Hines Z., Puigserver P. Nutrient-dependent regulation of PGC-1 α 's acetylation state and metabolic function through the enzymatic activities of Sirt1/GCN5. *Biochim Biophys Acta*. 2010; Vol. 1804: 1676–83.
62. Rodgers J.T., Puigserver P. Fasting-dependent glucose and lipid metabolic response through hepatic sirtuin 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; Vol. 104: 12861–6.
63. Wang R. H., Li C., Deng C.X. Liver steatosis and increased ChREBP expression in mice carrying a liver specific SIRT1 null mutation under a normal feeding condition. *Int J Biol Sci*. 2010; Vol. 6: 682–90.
64. Li Y, Xu S, Giles A., et al. Hepatic overexpression of SIRT1 in mice attenuates endoplasmic reticulum stress and insulin resistance in the liver. *FASEB J*. 2011; Vol. 25: 1664–79.
65. Walker A. K., Yang F., Jiang K., et al. Conserved role of SIRT1 orthologs in fasting-dependent inhibition of the lipid/cholesterol regulator SREBP. *Genes Dev*. 2010; Vol. 24: 1403–17.
66. Ponugoti B., Kim D.H., Xiao Z., et al. SIRT1 deacetylates and inhibits SREBP-1C activity in regulation of hepatic lipid metabolism. *J Biol Chem*. 2010; Vol. 285: 33959–70.
67. Nie Y., Erion D., Yuan Z., et al. STAT3 inhibition of gluconeogenesis is downregulated by Sirt1. *Nat Cell Biol*. 2009; Vol. 11: 492–500.
68. Frescas D., Valenti L., Accili D. Nuclear trapping of the forkhead transcription factor FoxO1 via Sirt-dependent deacetylation promotes expression of glucogenic genes. *J Biol Chem*. 2005; Vol. 280: 20589–95.
69. Al-Regaiey K.A., Masternak M.M., Bonkowski M., et al. Long-lived growth hormone receptor knockout mice: interaction of reduced insulin-like growth factor I/insulin signaling and caloric restriction. *Endocrinology*. 2005; Vol. 146: 851–60.
70. Cohen H., Miller C., Bitterman K., et al. Calorie restriction promotes mammalian cell survival by inducing the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004; Vol. 305: 390–92.
71. Nemoto S., Fergusson M.M., Finkel T. Nutrient availability regulates SIRT1 through a forkhead-dependent pathway. *Science*. 2004; Vol. 306: 2105–8.
72. Moynihan K. A., Grimm A. A., Plueger M. M., et al. Increased dosage of mammalian Sir2 in pancreatic beta cells enhances glucose-stimulated insulin secretion in mice. *Cell Metab*. 2005; Vol. 2: 105–17.
73. Andrews Z.B. Uncoupling protein-2 and the potential link between metabolism and longevity. *Curr Aging Sci*. 2010; Vol. 3: 102–2.
74. Tontonoz P., Hu E., Spiegelman B.M. Stimulation of adipogenesis in fibroblasts by PPAR gamma 2, a lipid-activated transcription factor. *Cell*. 1994; Vol. 79: 1147–56.
75. Picard F., Kurtev M., Chung N., et al. Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing PPAR-gamma. *Nature*. 2004; Vol. 429: 771–6.
76. Nakagawa T., Guarente L. Sirtuins at a glance. *J Cell Sci*. 2011; Vol. 124: 833–8.
77. Chakrabarti P., English T., Karki S., et al. SIRT1 controls lipolysis in adipocytes via FOXO1-mediated expression of ATGL. *J Lipid Res*. 2011; Vol. 52: 1693–701.
78. Chalkiadaki A., Guarente L. High-fat diet triggers inflammation-induced cleavage of SIRT1 in adipose tissue to promote metabolic dysfunction. *Cell Metab*. 2012; Vol. 16: 180–8.
79. Howitz K.T., Bitterman K.J., Cohen H.Y., et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature*. 2003; Vol. 425: 191–6.
80. Beher D., Wu J., Cumine S., et al. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des*. 2009; Vol. 74: 619–24.
81. Pacholec M., Bleasdale J.E., Chrnyk B., et al. SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *Cell*. 2010; Vol. 285: 8340–51.
82. Park S.J., Ahmad F., Philp A., et al. Resveratrol ameliorates aging-related metabolic phenotypes by inhibiting cAMP phosphodiesterases. *Cell*. 2012; Vol. 148: 421–33.
83. Price N.L., Gomes A.P., Ling A.J., et al. SIRT1 is required for AMPK activation and the beneficial effects of resveratrol on mitochondrial function. *Cell*. 2012; Vol. 15: 675–90.
84. Xu C., Cai Y., Fan P., et al. Calorie restriction prevents metabolic aging caused by abnormal SIRT1 function in adipose tissues. *Diabetes*. 2015; Vol. 64: 1576–90.
85. Martinez-Redondo P., Vaquero A. The diversity of histone versus nonhistone sirtuin substrates. *Genes Cancer*. 2013; Vol. 4: 148–63.
86. Greer E. L., Brunet A. FOXO transcription factors at the interface between longevity and tumor suppression. *Oncogene*. 2005; Vol. 24: 7410–25.
87. Burgering B.M., Kops G.J. Cell cycle and death control: long live Forkheads. *Trends Biochem Sci*. 2002; Vol. 27: 352–60.
88. Accili D., Arden K.C. FoxOs at the crossroads of cellular metabolism, differentiation, and transformation. *Cell*. 2004; Vol. 117: 421–6.
89. Furukawa-Hibi Y., Kobayashi Y., Chen C., et al. FOXO transcription factors in cell cycle regulation and the response to oxidative stress. *Antioxid Redox Signal*. 2005; Vol. 7: 752–60.
90. Kobayashi Y., Furukawa-Hibi Y., Chen C., et al. SIRT1 is critical regulator of FOXO-mediated transcription in response to oxidative stress. *Int J Mol Med*. 2005; Vol. 16: 237–43.
91. Van der Horst A., Tertoolen L.G., de Vries-Smits L.M., et al. FOXO4 is acetylated upon peroxide stress and deacetylated by the longevity protein hSir2(SIRT1). *J Biol Chem*. 2004; Vol. 279: 28873–9.
92. Matsuzaki H., Daitoku H., Hatta M., et al. Acetylation of Foxo1 alters its DNA-binding ability and sensitivity to phosphorylation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; Vol. 102: 11278–83.
93. Motta M.C., Divecha N., Lemieux M., et al. Mammalian SIRT1 represses forkhead transcription factors. *Cell*. 2004; Vol. 116: 551–63.
94. Brunet A., Sweeney L.B., Sturgill J.F., et al. Stress-dependent regulation of FOXO transcription factors by the SIRT1 deacetylase. *Science*. 2004; Vol. 303: 2011–5.
95. Oellerich M.F., Potente M. FOXOs and sirtuins in vascular growth, maintenance, and aging. *Circ Res*. 2012; Vol. 110: 1238–51.
96. Osborne T.F., Espenshade P.J. Evolutionary conservation and adaptation in the mechanism that regulates SREBP action: what a long, strange tRIP it's been. *Genes Dev*. 2009; Vol. 23: 2578–91.
97. St-Pierre J., Drori S., Uldry M. Suppression of reactive oxygen species and neurodegeneration by the PGC-1 transcriptional coactivators. *Cell*. 2006; Vol. 127: 397–408.
98. Kitamura T., Ido Kitamura Y. Role of FoxO proteins in pancreatic beta cells. *Endocr J*. 2007; Vol. 54: 507–15.
99. Kitamura Y.I., Kitamura T., Kruse J.P. FoxO1 protects against pancreatic beta cell failure through NeuroD and MafA induction. *Cell Metab*. 2005; Vol. 2: 153–63.
100. Erion D.M., Yonemitsu S., Nie Y., et al. Sirt1 knockdown in liver decreases basal hepatic glucose production and increases hepatic insulin responsiveness in diabetic rats. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009; Vol. 106: 11288–93.
101. Sasaki T., Kim H.J., Kobayashi M., et al. Induction of hypothalamic Sirt1 leads to cessation of feeding via agouti-related peptide. *Endocrinology*. 2010; Vol. 151: 2556–66.
102. Mohrin M., Chen D. Sirtuins, tissue maintenance, and tumorigenesis. *Genes Cancer*. 2013; Vol. 4: 76–81.
103. McBurney M.W., Clark-Knowles K.V., Caron A.Z., et al. SIRT1 is a highly networked protein that mediates the adaptation to chronic physiological stress. *Genes Cancer*. 2013; Vol. 4: 125–34.

104. Bosch-Presegue L., Vaquero A. The dual role of sirtuins in cancer. *Genes Cancer*. 2011; Vol. 2 (6): 648–62.
105. Liu T.F., McCall Ch.E. Deacetylation by SIRT1 reprograms inflammation and cancer. *Genes Cancer*. 2013; Vol. 4: 135–47.
106. Rajendrasozhan S., Yang S.R., Kinnula V.L., et al. SIRT1, an anti-inflammatory and antiaging protein, is decreased in lungs of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008; Vol. 177: 861–70.
107. Yoshizaki T., Milne J. C., Imamura T., et al. SIRT1 exerts anti-inflammatory effects and improves insulin sensitivity in adipocytes. *Mol Cell Biol*. 2009; Vol. 29: 1363–74.
108. Yoshizaki T., Schenk S., Imamura T., et al. SIRT1 inhibits inflammatory pathways in macrophages and modulates insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2010; Vol. 298: E419–28.
109. Schug T.T., Xu Q., Gao H., et al. Myeloid deletion of SIRT1 induces inflammatory signaling in response to environmental stress. *Mol Cell Biol*. 2010; Vol. 30: 4712–21.
110. Pfluger P.T., Herranz D., Velasco-Miguel S., et al. Sirt1 protects against high-fat diet-induced metabolic damage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008; Vol. 105: 9793–8.
111. Purushotham A., Xu Q., Li X. Systemic SIRT1 insufficiency results in disruption of energy homeostasis and steroid hormone metabolism upon high-fat-diet feeding. *FASEB J*. 2012; Vol. 26: 656–67.
112. Xu F., Gao Z., Zhang J., et al. Lack of SIRT1 (mammalian Sirtuin 1) activity leads to liver steatosis in the SIRT1^{+/–} mice: a role of lipid mobilization and inflammation. *Endocrinology*. 2010; Vol. 151: 2504–14.
113. Yeung F., Hoberg J.E., Ramsey C.S., et al. Modulation of NF- κ B-dependent transcription and cell survival by the SIRT1 deacetylase. *EMBO J*. 2004; Vol. 23: 2369–80.
114. Satoh A., Brace C.S., Ben-Josef G., et al. SIRT1 promotes the central adaptive response to diet restriction through activation of the dorsomedial and lateral nuclei of the hypothalamus. *J Neurosci*. 2010; Vol. 30: 10220–32.
115. Cohen D.E., Supinski A.M., Bonkowski M.S., et al. Neuronal SIRT1 regulates endocrine and behavioral responses to calorie restriction. *Genes Dev*. 2009; Vol. 23: 2812–7.
116. Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*. 2006; Vol. 443: 289–95.
117. Dietrich M.O., Antunes C., Geliang G., et al. AgRP neurons mediate Sirt1's action on the melanocortin system and energy balance: roles for Sirt1 in neuronal firing and synaptic plasticity. *J Neurosci*. 2010; Vol. 30: 11815–25.
118. Ramadori G., Fujikawa T., Fukuda M., et al. SIRT1 deacetylase in POMC neurons is required for homeostatic defenses against diet-induced obesity. *Cell Metab*. 2010; Vol. 12: 78–87.

Для корреспонденции

Мазо Владимир Кимович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-71
E-mail: mazo@ion.ru

В.К. Мазо, Ю.С. Сидорова, С.Н. Зорин, А.А. Кочеткова

Стрептозотоциновые модели сахарного диабета

Streptozotocin induced diabetes rat models

V.K. Mazo, Yu.S. Sidorova, S.N. Zorin, A.A. Kochetkova

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

*Введение химических соединений при моделировании сахарного диабета (СД) априори не может удовлетворительно отражать процесс развития этого заболевания. Тем не менее выбор той или иной экспериментальной модели СД 1 или 2 типа во многом определяется целью исследования: тестированием фармакологической активности, генетическими исследованиями или выяснением механизмов развития заболевания. Высокая стоимость соответствующих генетических линий лабораторных животных, трудоемкость воспроизведения модели, специальные условия ухода и высокая степень инбридинга определяют необходимость разработки, апробации и совершенствования негенетических моделей. Наибольшее распространение в современной экспериментальной диабетологии получили химические модели СД 1 типа, воспроизводимые введением аллоксана, и стрептозотоциновые модели СД смешанного или 2 типа. Чувствительность к введению этих диабетогенных соединений может существенно зависеть не только от видовой принадлежности, но и от генетической линии животного и его возраста. Приводятся исследования, в которых введением стрептозотоцина (СТЦ) лабораторным грызунам (мышам и крысам) моделировали СД 2 типа. Отмечается, что предварительное введение животным никотинамида позволяет воспроизводить состояние, в большей степени соответствующее СД 2 типа. С учетом ведущей роли абдоминального ожирения как фактора риска СД 2 типа значительное внимание в статье уделено моделированию СД 2 типа введением СТЦ на фоне высокожировой диеты. Наряду с моделью стрептозотоцинового СД 2 типа у ожиревших лабораторных грызунов разработаны и используются альтернативные модели стрептозотоцинового СД 2 типа на грызунах, потребляющих рационы с высоким содержанием фруктозы. Сочетанное действие СТЦ в низкой дозировке и высокофруктозного рациона позволяет в относительно короткий период времени индуцировать развитие СД 2 типа у крыс. Делается заключение, что моделирование СД введением СТЦ лабораторным грызунам широко востребовано для оптимизации поиска биологически активных веществ антидиабетического действия в опытах *in vivo* и является этапом, предшествующим их клиническим испытаниям в составе специализированных профилактических и/или лечебных продуктов.*

Ключевые слова: экспериментальная модель, сахарный диабет, стрептозотоцин

The introduction of chemical compounds in diabetes modeling can't adequately reflect the development of the disease. However, the choice of an experimental model of diabetes type 1 or 2 is largely determined by the purpose of the research: testing of pharmacological activity, genetic research or clarifying the mechanisms of disease development. The high

cost of respective genetic lines of laboratory animals, the complexity of reproduction of the model, the special conditions of care and a high degree of inbreeding determine the necessity for the development, testing, and improvement of non-genetic models. The most widely used chemical models of type 1 diabetes in modern experimental diabetology are alloxan models and of type 2 or mixed type diabetes are streptozotocin models. Sensitivity to the introduction of the diabetogenic compounds can essentially depend on the species, but also on animal genetic line and its age. The results of studies in which the injection of streptozotocin (STZ) to laboratory animals (mice and rats) simulated type 2 diabetes are shown. It is noted that pre-treatment with nicotinamide can simulate the state more appropriate to type 2 diabetes. Taking into account the leading role of abdominal obesity as a risk factor for type 2 diabetes, considerable attention in the article is paid to the modeling of type 2 diabetes by STZ-injection and high-fat diet. As alternative models of a type 2 diabetes in rodents also induce by streptozotocin injection and high fructose diet. The combined effect of low dose STZ and high fructose diet allows in relatively short period induce the development of type 2 diabetes in rats. It is concluded that the modeling of diabetes by STZ injection are widely demand for the optimization screening of biologically active substances with antidiabetic action in experiments in vivo and is a step before their clinical trials in the composition of specialized preventive and therapeutic products.

Keywords: *experimental model, diabetes, streptozotocin*

Как уже отмечалось в наших предыдущих публикациях, прогресс молекулярной биологии позволил использовать при моделировании *in vivo* сахарного диабета (СД) трансгенных и нокаутных животных [1, 2]. Экстраполяции результатов, полученных при моделировании СД с использованием генетических линий лабораторных животных, на организм человека существенно более оправдана по сравнению с так называемыми химическими моделями СД [2, 3]. Однако выбор той или иной экспериментальной модели СД 1 или 2 типа во многом определяется целью исследования, а именно тестированием фармакологической активности, генетическими исследованиями или выяснением механизмов развития заболевания [4].

Высокая стоимость соответствующих генетических линий лабораторных животных, трудоемкость воспроизведения модели, специальные условия ухода и высокая степень инбридинга определяют необходимость разработки, апробации и совершенствования негенетических моделей [5]. Соответственно для оценки возможного использования природных биологически активных веществ (БАВ) в диетотерапии и профилактике СД наряду с генетическими линиями животных достаточно широко используются лабораторные грызуны с нарушениями углеводного обмена, индуцированными введением таких химических соединений, как аллоксан, стрептозотозин (СТЦ), дитизон и некоторых других. Наибольшее распространение в современной экспериментальной диабетологии получили химические модели СД 1 типа, воспроизводимые введением аллоксана, являющегося продуктом распада мочевой кислоты (уреид мезоксалево́й кислоты), избирательно поражающего β -клетки. Деструктивное действие аллоксана на β -клетки реализуется генерацией активных форм кислорода в циклической реакции с 5-гидроксибарбитуровой кислотой [6]. При аллоксан-индуцированном СД в панкреатических островках могут быть определены лишь единичные

β -клетки с признаками значительной деструкции (конденсация хроматина ядер, отсутствие секреторных гранул и другие признаки значительных нарушений) [7].

Стрептозотозин (N-нитрозопроизводное глюкозамина, брутто формула $C_8H_{15}N_3O_7$) является антибиотиком широкого спектра действия и представляет собой, как и аллоксан, структурный аналог глюкозы. В результате внутрибрюшинного или внутривенного введения СТЦ переносится в β -клетки поджелудочной железы GLUT-2 транспортером и вызывает алкилирование ДНК. Последующая активация поли(АДФ-рибоза)синтетазы ведет к истощению никотинамидадениндинуклеотида (НАД⁺), снижению клеточного уровня аденозинтрифосфорной кислоты, некрозу клеток и последующему ингибированию продукции инсулина и развитию инсулинорезистентности [8]. Негативные проявления сопровождаются активацией свободнорадикального окисления вследствие избыточного образования оксида азота [5]. В отличие от аллоксана при моделировании СД введением животным оптимально подобранных доз СТЦ можно добиваться существенно меньшей деструкции β -клеток по сравнению с таковой при введении аллоксана. Подробное сравнительное обсуждение механизмов цитотоксического действия аллоксана и стрептозотозина не входит в задачи данного обзора. Различные гипотетические механизмы патофизиологического действия аллоксана и СТЦ обсуждаются, в частности, в обзорных статьях [9, 10]. В зависимости от дозы и способа введения как аллоксана, так и СТЦ моделируются состояния углеводного обмена, которые в той или иной степени соответствуют различным клиническим типам СД. Чувствительность к введению этих диabetогенных соединений может существенно зависеть не только от видовой принадлежности, но и от генетической линии животного и его возраста. Так, в работе [11] было показано повышение чувствительности крыс линии Sprague-Dawley к однократному внутрибрюшинному введению СТЦ по срав-

нению с бестимусными крысами линии CrI:NIH-Fox1RNU. Следует заметить, что авторы некоторых работ, в которых мышам или крысам вводятся значительные дозы СТЦ, не определяли тип разрабатываемых ими моделей СД [12–15]. Например, моделирование СД воспроизводили на крысах линии Вистар с исходной массой тела 180–210 г внутрибрюшинным введением СТЦ в дозе 50 мг на 1 кг массы тела однократно, развитие СД подтверждали через 120 ч и в дальнейший эксперимент отбирали животных с уровнем глюкозы на сытый желудок выше 250 мг% (13,89 мМ). Введение этим животным в течение 6 нед 3-(2,2,2-триметилгидразиний) пропионата, который является структурным аналогом γ -бутиробетаина (предшественника карнитина), внутрибрюшинно или перорально оказывало гипогликемический и гиполлипидемический эффекты: снижение в крови уровня глюкозы, триглицеридов, замедление накопления гликированного гемоглобина, улучшение показателей теста толерантности глюкозы [14]. Гипогликемический эффект тестируемого соединения при моделировании СТЦ диабета авторы работы связывают с его способностью усиливать пролиферацию в выживших β -клетках. Однократное внутрибрюшинное введение СТЦ в дозе 40 мг на 1 кг массы тела вызывало стабильную гипергликемию у крыс-самцов линии Вистар (масса тела 200–250 г): содержание глюкозы в плазме крови у СТЦ-индуцированных крыс было более чем в 2,5 раза выше, чем у контрольных животных. Также была достоверно повышена концентрация триглицеридов [15].

Моделирование СД 2 типа введением СТЦ новорожденным животным осуществлено в ряде работ. В частности с использованием схемы, предложенной сравнительно давно в работах [16, 17], новорожденным беспородным белым крыскам одноразово внутривенно вводили СТЦ (100 мкг на 1 г массы тела) и затем вызывали абдоминальное ожирение, используя высокожировую диету [17]. Было установлено, что ведущую роль в развитии комплекса метаболических и функциональных изменений сердца у этих животных играет периферическая инсулинорезистентность. Неонатальная СТЦ модель СД 2 типа была воспроизведена в работе [18], выявившей при этой патологии нарушения в сопряженных с G β -белками сигнальных каскадах, посредством которых осуществляется гормональное ингибирование аденилатциклазы. Одноразовое внутрибрюшинное введение СТЦ двухдневным крыскам линии Вистар в дозировке 90 мг на 1 кг массы тела вызывало у них гипергликемию и оральную непереносимость глюкозы, выявляемые через 12 нед после инъекции СТЦ. У этих животных также были повышены уровни холестерина (ХС) и триглицеридов в сыворотке крови [19]. Существенно меньшую разовую дозировку СТЦ (20 мг на 1 кг массы тела), но внутривенно и 5-кратно использовали, моделируя СД 2 типа у крыс с массой тела 300–340 г, которым дополнительно через неделю подкожно вводили 0,2 мл полного адьюванта Фрейнда. Имели место гипергликемия и ультрамикроскопические признаки необратимого нарушения части панкреатических β -клеток [7].

Одним из возможных приближений большего соответствия стрептозотоциновой модели СД 2 типа является предварительное введение животным никотинамида, повышающее устойчивость β -клеток островков Лангерганса к повреждающему действию СТЦ [20, 21]. Так, в работе [22] было показано, что однократное внутрибрюшинное введение никотинамида в дозе 180 мг на 1 кг массы тела крысы и последующее введение СТЦ (50 мг на 1 кг массы тела) позволяло моделировать СД 2 типа, характеризующийся нарушением реологических показателей крови, что делает возможным использовать эту модель для тестирования соответствующих корректирующих препаратов.

С учетом ведущей роли абдоминального ожирения как фактора риска различных алиментарно-зависимых хронических заболеваний значительное развитие получило моделирование СД 2 типа введением СТЦ на фоне высокожировой диеты. Обсуждение генетических и негенетических моделей СД 2 типа с использованием ожиревших лабораторных животных – грызунов представлено в обзорных статьях [3, 4]. В таблице, составленной с использованием данных, представленных в обзоре [3], дано определенное представление о СТЦ-моделировании СД 2 типа в 2000–2013 гг.

Модель СД 2 типа на белых аутбредных крысах-самцах, которым двукратно внутрибрюшинно вводили СТЦ в дозе 35 мг на 1 кг массы тела, получающих рацион с повышенным содержанием (30% по калорийности) жирового компонента, была использована для тестирования влияния экстракта крапивы на некоторые показатели углеводного и липидного обмена [37]. У СТЦ-индуцированных животных уровень глюкозы в крови натощак варьировал от 10 до 32 ммоль/л, среднее содержание гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 8,6%, а концентрация триглицеридов была повышена в 8 раз. Было показано достоверное ($p < 0,05$) гипогликемическое и гиполлипидемическое действие курсового введения экстракта: содержание глюкозы снизилось на 31–74%, среднее содержание HbA_{1c} составило 7,8%, нормализовались уровень триглицеридов и индекс атерогенности, восстанавливалась чувствительность к инсулину. Идентичная модель была использована для тестирования влияния экстракта галеги лекарственной на метаболизм липидов [38]. Потребление экстракта снижало концентрацию глюкозы, HbA_{1c}, общего ХС в крови и восстанавливало чувствительность к инсулину. Модель СД 2 типа воспроизводили в работе [39] на КМ-мышцах [Chinese Kunming mice (*Mus musculus*, Km)], которым на фоне высокожирового рациона однократно вводили СТЦ в дозе 120 мг на 1 кг массы тела. Имели место выраженное повышение чувствительности к инсулину, снижение гипергликемии, увеличение экспрессии транспортера глюкозы GLUT-4, повышение активности АМФ-активируемой протеинкиназы в печени и скелетных мышцах и другие антидиабетические эффекты, тестируемые у этих мышей, желудочно получавших традиционно используемый в китайской народной медицине метанольный экстракт

Стрептозоотоциновые модели сахарного диабета 2 типа на крысах, потреблявших высокожировые рационы

Ссылка	Доза СТЦ ¹	Время кормления ²	Возраст/масса тела животных	Линия крыс ³	Содержание жира в рационе ⁴	Стадия развития СД 2 типа ⁵
Hu, 2013 [23]	1×30–35	12 нед	10–12 нед	SD	58Ж-Лярд	Ранняя
Abo-Elmatty, 2013 [24]	1×35	2 нед	–	A	58Ж-Лярд	Поздняя
Gandhi, 2013 [25]	1×40	2 нед	180±10 г	W	25Ж-Кок. масло, 2ХС	Ранняя
Khan, 2013 [26]	1×35	2 нед	230±20 г	SD	+10Ж-Лярд и 2,5ХС к НР	Поздняя
Mahmoud, 2012 [27]	1×35	2 нед	190±10 г	–	40Ж	Поздняя
Guo, 2012 [28]	1×30	4 нед	140–180 г	W	+10Ж-Лярд и 2ХС к НР	Ранняя
Guo, 2011 [29]	1×30	4 нед	140–180 г	W	+10Ж-Лярд и 2ХС к НР	Ранняя
Sharma, 2011 [30]	1×40	1,5 нед	170–200 г	W	+ 25Ж-Кок. масло и 2ХС к НР	Ранняя
Zhang, 2009 [31]	1×25	8 нед	180–200 г	SD	60Ж-Лярд	Ранняя
Zhang, 2008 [32]	2×30	4 нед	200–250 г	W	22Ж	Поздняя
Srinivasan, 2005 [33]	1×35	2 нед	160–180 г	SD	58Ж	Поздняя
Zhou, 2004 [34]	1×40	4 нед	4 нед/83±5 г	SD	20Ж-Лярд	Поздняя
Wu, 2004 [35]	1×30 (в/в)	2 нед	8 нед	SD	41Ж	Поздняя
Zhang, 2003 [36]	1×15 (в/в)	8 нед	8 нед	SD	30Ж	Поздняя
Reed, 2000 [3]	1×50	2 нед	7 нед/200 г	SD	40Ж	Ранняя

П р и м е ч а н и е. ¹ – доза СТЦ: количество введений × доза (в миллиграммах на 1 кг массы тела) СТЦ, способ введения во всех случаях внутривенный, кроме отмеченных случаев, когда СТЦ вводили внутривенно (в/в); ² – время кормления: продолжительность кормления животных до введения СТЦ; ³ – линия крыс-самцов: Straue Dawly (SD), Wistar (W), Albino (A); ⁴ – содержание жира в рационе (в процентах от общей калорийности рациона): процентное содержание жиров (Ж): лярд, кокосовое масло (Кок. масло), холестерин (ХС), нормальный рацион – НР; ⁵ – стадия развития СД 2 типа: биомодель относили к ранней или поздней стадии развития СД по уровню инсулина и глюкозы, предоставленному в работе. Ранняя стадия – уровень глюкозы и инсулина выше, чем у животных контрольной группы; поздняя – уровень инсулина ниже или такой же, как у животных контрольной группы.

Berberis julianae (барбарис Юлиана), содержащий 3,0% 1,2-берберина, и ряд других алкалоидов. СД 2 типа с ожирением моделировали, используя 7-недельных крыс-самцов линии Sprague-Dawley, у которых однократное введение СТЦ (50 мг на 1 кг массы тела) сочеталось с последующим потреблением в течение 2 нед высокожирового рациона (40% по калорийности) [3]. На фоне развившейся гипергликемии у этих животных отмечено достоверное увеличение содержания ТГ, свободных жирных кислот в крови и развитие инсулинорезистентности.

Модификация этой модели была осуществлена в работе [25]: крысы-самцы линии Sprague-Dawley массой тела 160–180 г получали в течение 2 нед рацион с еще большим содержанием жира (58% по калорийности). В конце этого срока у животных наблюдалось увеличение массы тела, содержания инсулина, глюкозы, триглицеридов и общего ХС, а также снижение скорости элиминации глюкозы при проведении теста углеводной нагрузки. После внутривенного введения СТЦ в дозе 35 мг на 1 кг массы тела у крыс, находившихся на высокожировой диете, наблюдалось достоверное снижение уровня инсулина (с 468 до 218 пмоль/л), а также повышение концентрации триглицеридов (с 70,7 до 173,4 мг/л), общего ХС (с 116 до 179 мг/л) и глюкозы (с 129 до 418 мг/л), в то время как у животных, находившихся на стандартной диете, введение СТЦ не приводило к изменению этих показателей (за исключением повышения в крови уровня глюкозы с 101 до 137 мг/л).

Моделирование СД 2 типа для исследования патогенеза диабетической кардиопатии было воспроизведено на крысах-самцах линии Вистар, которым однократно внутривенно вводили СТЦ (интервал доз 15–30 мг на 1 кг массы тела) на фоне высокожирового (60% жира по калорийности) рациона [40]. Тяжесть развития выявляемых нарушений зависела от дозы вводимого СТЦ. В дозах 15–20 мг на 1 кг массы тела модель в большей степени соответствовала СД 2 типа, а дальнейшее увеличение дозы СТЦ приводило к возникновению патологии, характерной для СД 1 типа (снижение концентрации инсулина почти в 3 раза с 3,03 до 1,04 мкг/л у СТЦ-индуцированных животных по сравнению с контрольными). В то же время малые дозы СТЦ не приводили к достоверному снижению концентрации инсулина в крови.

У диабетических крыс-самцов линии Вистар массой тела 170–190 г, получавших высокожировой рацион (60% жира по калорийности) в течение 6 нед перед внутривенной инъекцией СТЦ (35 мг на 1 кг массы тела) и 24 нед после его введения, оценивали макро- и микрососудистые осложнения и состояние углеводного и липидного обмена [41]. Были выявлены повреждения больших кровеносных сосудов и почечные нарушения. Показатели липидного и углеводного обмена: уровень глюкозы, HbA_{1c}, триглицеридов, ХС общего и липопротеинов низкой плотности были также достоверно повышены.

Гипогликемическое влияние малата хрома, его влияние на липидный обмен и кишечную микрофлору было исследовано у крыс с СД 2 типа, которых в течение 2 мес кормили рационом с повышенным содержанием сахара

и жира с последующим внутривентральным введением СТЦ в дозировке 30 мг на 1 кг массы тела [42]. Уровень глюкозы натощак у животных с СТЦ-индуцированным СД был выше 11,1 ммоль/л, у диабетических животных был значительно повышен уровень инсулина и индекс инсулинорезистентности по сравнению с интактными животными, что позволило авторам сделать вывод о развитии СД 2 типа.

Для моделирования СД 2 типа мог быть использован также рацион, содержащий 20% жира (по калорийности), как это было продемонстрировано в работе [43], в которой использовали схемы с однократным или двукратным (с интервалом 2 нед) внутривентральным введением СТЦ (45 мг/кг однократно или 39 мг/кг двукратно).

Наряду с моделью СТЦ-диабета 2 типа у ожиревших лабораторных животных, разработаны и используются альтернативные модели СТЦ-диабета 2 типа на грызунах, потребляющих рационы с высоким содержанием фруктозы. Инсулинорезистентность, нарушения углеводного и липидного обмена, проявление отдельных диабетических симптомов и осложнений у лабораторных грызунов индуцируются поступлением с пищей в течение относительно продолжительного времени большого количества фруктозы, которая может потребляться *ad libitum* с питьевой водой или с рационом [44–46]. Сочетанное действие СТЦ в низкой дозировке и высокофруктозного рациона позволяет в относительно короткий период времени индуцировать развитие диабета 2 типа у крыс, как это показано в работе [47]. У Sprague-Dawley крыс-самцов, получавших с питьем в течение 2 нед *ad libitum* 10% раствор фруктозы, которым затем внутривентрально однократно вводили СТЦ (доза 40 мг на 1 кг массы тела), развивался СД 2 типа, характеризующийся

инсулиновой резистентностью и частичной дисфункцией панкреатических β -клеток. Такая же доза СТЦ (40 мг на 1 кг массы тела) индуцировала развитие диабета у альбиносов крыс-самцов линии Вистар, получавших со стандартным кормом в течение 4 нед с питьем *ad libitum* 21% раствор фруктозы. У животных был повышен уровень глюкозы в крови и моче натощак, уровень глюкозы в крови при тестировании толерантности к глюкозе, были установлены существенные структурные и клеточные нарушения островков Лангерганса [48].

Заключение

Химические модели СД априори не могут удовлетворительно отражать процесс развития этого заболевания. Тем не менее моделирование СД смешанного или 2 типа введением СТЦ лабораторным грызунам позволяет оценивать гипогликемическое и/или липидемическое действие биологически активных соединений. Предварительное введение никотинамида, а также потребление высокожирового или высокоуглеводного рационов в сочетании с введением СТЦ позволяет достигать большего соответствия СТЦ-модели диабета 2 типа. Моделирование СД введением СТЦ лабораторным грызунам широко востребовано для оптимизации поиска БАВ антидиабетического действия в опытах *in vivo* и является этапом, предшествующим их клиническим испытаниям в составе специализированных профилактических и/или лечебных продуктов.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-36-00041).

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Мазо Владимир Кимович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: mazo@ion.ru

Сидорова Юлия Сергеевна – младший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

Зорин Сергей Николаевич – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: zorin@ion.ru

Кочеткова Алла Алексеевна – доктор технических наук, профессор, заведующая лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: kochetkova@ion.ru

Литература

1. Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Кочеткова А.А. Генетические модели сахарного диабета 2 типа на мышах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 6. С. 63–68.
2. Мазо В.К., Мурашев А.Н., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Кочеткова А.А. Генетические модели диабета типа 2 на крысах для оценки
3. эффективности минорных биологически активных веществ пищи // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 6. С. 25–31.
4. Sos Skovso. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin // *Diabetes Invest*. 2014. Vol. 5, N 4. 349–358.
5. King A.J. The use of animal models in diabetes research // *Br. J. Pharmacol*. 2012. Vol. 166, N 3. P. 877–894.

5. Байрашева В.К. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте // *Электронный журнал «Современные проблемы науки и образования»*. 2015. № 4.
6. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // *Diabetologia*. 2008. Vol. 51. P. S216–S226.
7. Снигур Г.Л., Смирнов А.В., Шмидт М.В., Почепцов М.Я. и др. Сравнительные аспекты ультраструктурных изменений инсулоцитов панкреатических островков при экспериментальном сахарном диабете // *Волгоград. науч.-мед. журн.* 2012. № 1. С. 108–111.
8. Sandler S., Swenne I. Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro // *Diabetologia*. 1983. Vol. 25. P. 444–447.
9. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Ч. 1. Аллоксановый диабет // *Журн. Гроднен. гос. ун-та*. 2013. № 3. С. 26–28.
10. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Ч. 2. Хирургический, стрептозотоциновый и дитиозоновый диабет // *Журн. Гроднен. гос. ун-та*. 2013. № 4. С. 5–10.
11. Abeeleh M.A., Ismail Z.B., Khaled R. Alzaben induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats // *Eur. J. Sci Res.* 2009. Vol. 32, N 3. P. 398–402.
12. Venneri M.A. Chronic inhibition of PDE5 limits pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization in streptozotocin-induced diabetic mice // *PLOS One*. 2015. Vol. 10, N 5. Article ID e0126580. DOI:10.1371/journal.pone.0126580.
13. Chen G.P., Zhang X.Q., Wu T., Li L. et al. Alteration of mevalonate pathway in proliferated vascular smooth muscle from diabetic mice: possible role in high-glucose-induced atherogenic process // *J. Diabetes Res.* 2015. Article ID 379287.
14. Соколовска Е., Румакс Ю., Караева Н., Гринвалде Д. и др. Влияние милдроната на развитие периферической невропатии и некоторые показатели обмена глюкозы и липидов у крыс со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета // *Биомед. химия*. 2011. Т. 57, вып. 5. С. 490–500.
15. Garcia-Pedraza L.G., Juarez-Flores B.I., Aguirre-Rivera J.R., Pinos-Rodriguez J.M. et al. Effects of Agave salmiana Otto ex Salm-Dick high-fructose syrup on non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats // *J. Med. Plants Res.* 2009. Vol. 3, N 11. P. 932–940.
16. Portha B., Picon L., Rosselin G. Chemical diabetes in the adult rat as the spontaneous evolution of neonatal diabetes // *Diabetologia*. 1979. Vol. 17, N 6. P. 371–377.
17. Колбина М.В., Долгих В.Т., Чесноков В.И. Метаболические и функциональные изменения сердца при сахарном диабете 2-го типа и абдоминальном ожирении у крыс // *Бюл. сибир. мед.* 2003. № 3. С. 30–36.
18. Шпаков А.О., Кузнецова Л.А. Нарушение передачи ингибирующего аденилатциклазу гормонального сигнала в миокарде и мозге крыс с экспериментальным диабетом 2 типа // *Цитология*. 2007. Т. 49, № 6. С. 442–450.
19. Rema Razdan, Prashanth Y., Praveen T.K. Antidiabetic effect of diasansar in streptozotocin and fructose induced type-2 diabetes in rats // *Pharmacology Online*. 2008. Vol. 1. P. 311–318.
20. Islam S., Choi H. Nongenetic model of type 2 diabetes: a comparative study // *Pharmacology*. 2007. Vol. 79. P. 243–249.
21. Спасов А.А., Воронкова М.П., Снигур Г.Л., Чепляева Н.И., Чепурнова М.В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2 // *Биомедицина*. 2011. № 3. С. 12–18.
22. Tsai W.Y., Chen Y.A., Jiang P.R., Liu D.Z. Abnormal hemorheological properties in nicotinamide/streptozotocin-induced rats and high fructose-fed rats // *International Conference on Agricultural and Biosystems Engineering Advances in Biomedical Engineering*. 2011. Vol. 1–2. P. 299–301.
23. Hu S.H., Jiang T., Yang S.S. et al. Pioglitazone ameliorates intracerebral insulin resistance and tau-protein hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2013. Vol. 121. P. 220–224.
24. Abo-elmatty D.M., Essawy S.S., Badr J.M. et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Urtica pilulifera* extracts in type 2 diabetic rats // *J. Ethnopharmacol.* 2013. Vol. 145. P. 269–277.
25. Gandhi G.R., Stalin A., Balakrishna K. et al. Insulin sensitization via partial agonism of PPARgamma and glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway by embelin in type 2 diabetic rats // *Biochim. Biophys. Acta*. 2013. Vol. 1830. P. 2243–2255.
26. Khan H.B., Vinayagam K.S., Moorthy B.T. et al. Anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic effect of *Semecarpus anacardium* in a high fat diet: STZ-induced type 2 diabetic rat model // *Inflammopharmacology*. 2013. Vol. 21. P. 37–46.
27. Mahmoud A.M., Ashour M.B., Abdel-Moneim A. et al. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats // *J. Diabetes Complications*. 2012. Vol. 26. P. 483–490.
28. Guo Z., Qin Z., Zhang R. et al. Effect of rosiglitazone on the expression of cardiac adiponectin receptors and NADPH oxidase in type 2 diabetic rats // *Eur. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 685. P. 116–125.
29. Guo Z., Zheng C., Qin Z. et al. Effect of telmisartan on the expression of cardiac adiponectin and its receptor 1 in type 2 diabetic rats // *J. Pharm. Pharmacol.* 2011. Vol. 63. P. 87–94.
30. Sharma A.K., Bharti S., Ojha S. et al. Up-regulation of PPARgamma, heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resistance, beta-cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol. 106. P. 1713–1723.
31. Zhang T., Pan B.S., Zhao B. et al. Exacerbation of poststroke dementia by type 2 diabetes is associated with synergistic increases of beta-secretase activation and beta-amyloid generation in rat brains // *Neuroscience*. 2009. Vol. 161. P. 1045–1056.
32. Zhang M., Lv X.Y., Li J. et al. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model // *Exp. Diabetes. Res.* 2008. Article ID 704045.
33. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening // *Pharmacol. Res.* 2005. Vol. 52. P. 313–320.
34. Zhou Y.S., Gao Y., Guo X.H. et al. Effects of timely insulin treatment on protection of beta cells in a rat model of type 2 diabetes mellitus // *Chin. Med. J. (Engl.)*. 2004. Vol. 117. P. 1523–1529.
35. Wu Y., Ouyang J.P., Zhou Y.F. et al. Mechanism of improving effect of losartan on insulin sensitivity of non-insulin-dependent diabetes mellitus rats // *Acta Physiologica Sinica*. 2004. Vol. 56. P. 539–549.
36. Zhang F., Ye C., Li G. et al. The rat model of type 2 diabetic mellitus and its glycometabolism characters // *Exp. Anim.* 2003. Vol. 52. P. 401–407.
37. Якимова Т.В., Насанова О.Н., Мелешко М.В., Буркова В.Н. Метаболические эффекты экстракта крапивы при модели сахарного диабета // *Бюл. сибир. мед.* 2011. № 5. С. 116–120.
38. Якимова Т.В., Насанова О.Н., Венгеровский А.И., Буркова В.Н. Влияние экстракта галеги лекарственной на метаболизм липидов при экспериментальном сахарном диабете // *Сибир. мед. журн.* 2011. Т. 26, вып. 4-2. С. 92–108.
39. Yang J., Zhao P., Wan D., Zhou Q. et al. Antidiabetic effect of methanolic extract from *Berberis julianae* schneid via activation of AMP-activated protein kinase in type 2 diabetic mice // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (Hindawi Publishing Corporation)*. 2014. Article ID 106206.
40. Mansor L.S., Gonzalez E.R., Cole M.A., Tyler D.J. et al. Cardiac metabolism in a new rat model of type 2 diabetes using high-fat diet with low dose streptozotocin // *Cardiovasc. Diabetol.* 2013. Vol. 12. P. 136–145.
41. Binh D.V., Dung N.T.K., Thao L.T.B., Nhi N. Bich et al. Macro- and microvascular complications of diabetes induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injection in rats model // *Int. J. Diabetes Res.* 2013. Vol. 2, N 3. P. 50–55.
42. Feng W., Zhao T., Mao G., Wang W. Type 2 diabetic rats on diet supplemented with chromium malate show improved

- glycometabolism, glycometabolism-related enzyme levels and lipid metabolism // *PLOS One*. 2015. doi:10.1371/journal.pone.0125952.
43. Zhang M., Lv X.Y., Li J., Xu Z.G., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model // *Exp. Diabetes Res*. 2008. Article ID 704045. doi: 10.1155/2008/704045.
 44. Olatunji L.A., Okwusidi J.I., Soladoye A.O. Antidiabetic Effect of anacardium occidentale stem-bark in fructose-diabetic rats // *Pharm. Biol*. 2005. Vol. 43, N 7. P. 589–593.
 45. Patel J., Iyer A., Brown L. Evaluation of the chronic complication of diabetes in a high fructose diet in rats // *Indian J. Biochem. Biophys*. 2009. Vol. 46. P. 66–72.
 46. Elahi-Moghaddam Z., Behnam-Rassouli M., Mahdavi-Shahri N., Hajinejad Boshroue R. et al. Comparative study on the effects of type 1 and type 2 diabetes on structural changes and hormonal output of the adrenal cortex in male Wistar rats // *J. Diabetes Metab. Disord*. 2013. Vol. 12, N 1. P. 9.
 47. Wilson R.D., Islam M.S. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type diabetes // *Pharmacol. Rep*. 2012. Vol. 64, N 1. P. 129–139.
 48. Kumar C., Kumar R., Nehar S. Induction of type-II diabetes by high fructose diet and low dose of intraperitoneal injection of streptozotocin in albino rats // *Int. J. Pharmaceut. Res. Scholar*. 2014. Vol. 3, N 1. P. 196–202.

References

1. Mazo V.K., Sidorova Yu.S., Kochetkova A.A. Genetic mice models of type 2 diabetes for evaluation the effectiveness of minor biologically active food substances. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (6): 63–8. (in Russian)
2. Mazo V.K., Murashev A.N., Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Kochetkova A.A. Genetic rat models of type 2 diabetes for evaluation the effectiveness of minor biologically active food substances. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (6): 25–31. (in Russian)
3. Sos Skovso. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *Diabetes Invest*. 2014; Vol. 5 (4): 349–58.
4. King A.J. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol*. 2012. Vol. 166 (3): 877–94.
5. Bayrasheva V.K. Experimental modeling of diabetes and diabetic nephropathy. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]*. 2015; 4. (in Russian)
6. Lenzen S. «The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008; Vol. 51: 216–226.
7. Snigur G.L., Smirnov A.V., Schmidt M.V., Pocheptsov M.J., et al. Comparative aspects of changes of ultrastructural islet pancreatic islets in experimental diabetes mellitus. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal [Volgograd Medical Scientific Journal]*. 2012; N 1: 108–11. (in Russian)
8. Sandler S., Swenne I. Streptozotocin, but not alloxan, induces DNA repair synthesis in mouse pancreatic islets in vitro. *Diabetologia*. 1983; Vol. 25: 444–7.
9. Mozheyko L.A. Experimental models for the study of diabetes. Pt 1: alloxan diabetes. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo universiteta [Journal of Grodno State University]*. 2013; Vol. 3: 26–8. (in Russian)
10. Mozheyko L.A. Experimental models for the study of diabetes. Pt 2: Surgical, streptozotocin and dithizone diabetes. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo universiteta [Journal of Grodno State University]*. 2013; Vol. 4: 5–10. (in Russian)
11. Abeeleh M.A., Ismail Z.B., Alzaben K.R. Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats. *Eur J Sci Res*. 2009; Vol. 32 (3): 398–402.
12. Venneri M.A. Chronic inhibition of PDE5 limits pro-inflammatory monocyte-macrophage polarization in streptozotocin-induced diabetic mice. *PLOS ONE*. 2015; Vol. 10 (5): Article ID e0126580. doi:10.1371/journal.pone.0126580.
13. Chen G.P., Zhang X.Q., Wu T., Li L., et al. Alteration of mevalonate pathway in proliferated vascular smooth muscle from diabetic mice: possible role in high-glucose-induced atherogenic process. *J Diabetes Res*. 2015. Article ID 379287.
14. Sokolovska J., Rumaks J., Karajeva N., Grinvalde D., et al. The influence of mildronate on peripheral neuropathy and some characteristics of glucose and lipid metabolism in rat streptozotocin-induced diabetes mellitus model. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*. 2011; Vol. 57 (5): 490–500. (in Russian)
15. Garcia-Pedraza L.G., Juarez-Flores B.I., Aguirre-Rivera J.R., Pinos-Rodriguez J.M., et al. Effects of Agave salmiana Otto ex Salm-Dick high-fructose syrup on non-diabetic and streptozotocin-diabetic rats. *J Med Plants Res*. 2009; Vol. 3 (11): 932–40.
16. Portha B., Picon L., Rosselin G. Chemical diabetes in the adult rat as the spontaneous evolution of neonatal diabetes. *Diabetologia*. 1979; Vol. 17 (6): 371–7.
17. Kolbina M.V., Dolgikh V.T., Chesnokov V.I. Metabolic and functional cardiac changes at II-type pancreatic diabetes and abdominal adiposity in rats. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of the Siberian Medicine]*. 2003; Vol. 3: 30–6. (in Russian)
18. Shpakov A.O., Kuznetsova L.A., Plesneva S.A., Pertseva M.N. The disturbance of the transduction of adenylyl cyclase inhibiting hormonal signal in myocardium and brain of rats with experimental type II diabetes. *[Cytology]*. 2007; Vol. 49 (6): 442–50. (in Russian)
19. Rema Razdan, Prashanth Y., Praveen T.K. Antidiabetic effect of diasansar in streptozotocin and fructose induced type-2 diabetes in rats. *Pharmacology Online*. 2008; Vol. 1: 311–8.
20. Islam S., Choi H. Nongenetic Model of type 2 diabetes: a comparative study. *Pharmacology*. 2007; Vol. 79: 243–9.
21. Spasov A.A., Vorohkova M.P., Snegur G.L., Cheplyaeva N.I., Chepurnova M.V. Experimental model of a type 2 diabetes. *Biomeditsina [Biomedicine]*. 2011; Vol. 3: 12–8. (in Russian)
22. Tsai W.Y., Chen Y.A., Jiang P.R., Liu D.Z. Abnormal hemorheological properties in nicotinamide/streptozotocin-induced rats and high fructose-fed rats. In: *International Conference on Agricultural and Biosystems Engineering Advances in Biomedical Engineering*. 2011; Vol. 1–2: 299–301.
23. Hu S.H., Jiang T., Yang S.S., et al. Pioglitazone ameliorates intracerebral insulin resistance and tau-protein hyperphosphorylation in rats with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2013; Vol. 121 (4): 220–4.
24. Abo-elmatty D.M., Essawy S.S., Badr J.M., et al. Antioxidant and anti-inflammatory effects of *Urtica pilulifera* extracts in type 2 diabetic rats. *J Ethnopharmacol*. 2013; Vol. 145: 269–77.
25. Gandhi G.R., Stalin A., Balakrishna K., et al. Insulin sensitization via partial agonism of PPARgamma and glucose uptake through translocation and activation of GLUT4 in PI3K/p-Akt signaling pathway by embelin in type 2 diabetic rats. *Biochim Biophys Acta*. 2013; Vol. 1830 (1): 2243–55.
26. Khan H.B., Vinayagam K.S., Moorthy B.T., et al. Anti-inflammatory and anti-hyperlipidemic effect of *Semecarpus anacardium* in a high fat diet: STZ-induced type 2 diabetic rat model. *Inflammopharmacology* 2013; Vol. 21: 37–46.
27. Mahmoud A.M., Ashour M.B., Abdel-Moneim A., et al. Hesperidin and naringin attenuate hyperglycemia-mediated oxidative stress and proinflammatory cytokine production in high fat fed/streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *J Diabetes Complications*. 2012; Vol. 26: 483–90.
28. Guo Z., Qin Z., Zhang R., et al. Effect of rosiglitazone on the expression of cardiac adiponectin receptors and NADPH oxidase in type 2 diabetic rats. *Eur J Pharmacol*. 2012; Vol. 685: 116–25.
29. Guo Z., Zheng C., Qin Z., et al. Effect of telmisartan on the expression of cardiac adiponectin and its receptor 1 in type 2 diabetic rats. *J Pharm Pharmacol*. 2011; Vol. 63: 87–94.
30. Sharma A.K., Bharti S., Ojha S., et al. Up-regulation of PPARgamma, heat shock protein-27 and -72 by naringin attenuates insulin resis-

- tance, beta-cell dysfunction, hepatic steatosis and kidney damage in a rat model of type 2 diabetes. *Br J Nutr.* 2011; Vol. 106: 1713–23.
31. Zhang T., Pan B.S., Zhao B., et al. Exacerbation of poststroke dementia by type 2 diabetes is associated with synergistic increases of beta-secretase activation and beta-amyloid generation in rat brains. *Neuroscience.* 2009; Vol. 161: 1045–56.
 32. Zhang M., Lv X.Y., Li J., et al. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res.* 2008; Vol. 2008. Article ID 704045.
 33. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L., et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res.* 2005; Vol. 52: 313–20.
 34. Zhou Y.S., Gao Y., Guo X.H., et al. Effects of timely insulin treatment on protection of beta cells in a rat model of type 2 diabetes mellitus. *Chin Med J (Engl).* 2004; Vol. 117 (10): 1523–9.
 35. Wu Y., Ouyang J.P., Zhou Y.F., et al. Mechanism of improving effect of losartan on insulin sensitivity of non-insulin-dependent diabetes mellitus rats. *Acta Physiol Sinica.* 2004; Vol. 56: 539–49.
 36. Zhang F., Ye C., Li G., et al. The rat model of type 2 diabetic mellitus and its glycometabolism characters. *Exp Anim.* 2003; Vol. 52: 401–7.
 37. Yakimova T.V., Nasanova O.N., Meleshko M.V., Burkova V.N. Metabolic effects of nettle extract in diabetes mellitus. *Byulleten' sibirskoy meditsiny [Bulletin of the Siberian Medicine].* 2011; Vol. 5: 116–20. (in Russian)
 38. Yakimova T.V., Nasanova O.N., Vengerovsky A.I., Burkova V.N. Influence of galega extracts on lipides metabolism in experimental diabetes mellitus. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal].* 2011; Vol. 26 (4-2): 98–102. (in Russian)
 39. Yang J., Zhao P., Wan D., Zhou Q., et al. Antidiabetic effect of methanolic extract from *Berberis julianae* Schneid via activation of AMP-activated protein kinase in type 2 diabetic mice. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (Hindawi Publishing Corporation).* 2014. Article ID 106206.
 40. Mansor L.S., Gonzalez E.R., Cole M.A., Tyler D.J., et al. Cardiac metabolism in a new rat model of type 2 diabetes using high-fat diet with low dose streptozotocin. *Cardiovasc Diabetol.* 2013; Vol. 12: 136–45.
 41. Binh D.V., Dung N.T.K., Thao L.T.B., Nhi N. Bich, et al. Macro- and Microvascular complications of diabetes induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin Injection in rats model. *Int J Diabetes Res.* 2013; Vol. 2 (3): 50–5.
 42. Feng W., Zhao T., Mao G., Wang W. Type 2 diabetic rats on diet supplemented with chromium malate show improved glycometabolism, glycometabolism-related enzyme levels and lipid metabolism. *PLOS One.* 2015. doi:10.1371/journal.pone.0125952.
 43. Zhang M., Lv X.Y., Li J., Xu Z.G., Chen L. The characterization of high-fat diet and multiple low-dose streptozotocin induced type 2 diabetes rat model. *Exp Diabetes Res.* 2008. Article ID 704045. doi:10.1155/2008/704045.
 44. Olatunji L.A., Okwusidi J.I., Soladoye A.O. Antidiabetic effect of *anacardium occidentale* stem-bark in fructose-diabetic rats. *Pharmaceut Biol.* 2005; Vol. 43 (7): 589–93.
 45. Patel J., Iyer A., Brown L. Evaluation of the chronic complication of diabetes in a high fructose diet in rats. *Indian J Biochem Biophys.* 2009. Vol. 46: 66–72.
 46. Elahi-Moghaddam Z., Behnam-Rassouli M., Mahdavi-Shahri N., Boshroue R.H., et al. Comparative study on the effects of type 1 and type 2 diabetes on structural changes and hormonal output of the adrenal cortex in male Wistar rats. *J Diabetes Metab Disord.* 2013; Vol. 12: 9.
 47. Wilson R.D., Islam M.S. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type diabetes. *Pharmacol. Rep.* 2012; Vol. 64 (1): 129–39.
 48. Kumar C., Kumar R., Nehar S. Induction of type-II diabetes by high fructose diet and low dose of intraperitoneal injection of streptozotocin in albino rats. *Int J Pharmaceut Res Scholar.* 2014; Vol. 3 (1): 196–202.

Для корреспонденции

Анчева Ирина Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета
Адрес: 65082, Украина, г. Одесса, Валиховский пер., д. 2
Телефон: (38 048) 723-83-33
E-mail: irina.an-va@rambler.ru

И.А. Анчева

Функциональное питание при беременности

Functional food in pregnancy

I.A. Ancheva

Одесский национальный медицинский университет, Украина
Odessa National Medical University, Ukraine

В обзоре проведен анализ современного состояния проблемы применения функциональных пищевых продуктов при ведении беременных с алиментарным дефицитом эссенциальных нутриентов. Рассматриваются клинические эффекты от применения различных продуктов функционального питания. Приведены примеры аддитивного взаимодействия нутриентов при обогащении ими традиционных пищевых продуктов. Рассматриваются вопросы методологии выбора продуктов для нутрициологической коррекции. Анализируется международный опыт разработки фортификационных схем для базовых пищевых продуктов. Особое внимание уделено проблеме железодефицита у беременных. Акцентируются вопросы клинической эпидемиологии железодефицитных состояний у женщин фертильного возраста, патофизиологии сидеропенического синдрома, связи его с другими нозологическими единицами. Показано, что коррекция дефицита железа у беременных с железодефицитной анемией должна проводиться дифференцированно в зависимости от степени тяжести анемии. При железодефицитной анемии легкой степени проводят алиментарную коррекцию потребления железа с помощью витаминно-минеральных комплексов с содержанием органических солей двухвалентного железа не менее 60 мг и других антианемических биологически активных нутриентов в физиологических для беременности дозировках. Обсуждаются проблемы использования продуктов, обогащенных пробиотиками, пищевыми волокнами, кальцием, фтором, йодом и пребиотиками. Рассматриваются вопросы безопасности применения продуктов функционального питания у беременных. Отмечается, что практическое применение положений концепции функционального питания позволяет скорректировать имеющийся алиментарный дефицит начиная с ранних сроков беременности и значительно снизить риск осложнений беременности и родов. Выбор оптимальных стратегий нутрициологической коррекции зависит от клинической эпидемиологии алиментарного дефицита и может осуществляться как на индивидуальном, так и на популяционном уровне.

Ключевые слова: функциональное питание, нутриенты, микронутриенты, беременность

The current state of the functional food usage in clinical guidance of pregnant females with the alimentary deficiency of essential nutrients was conducted in the review. The clinical effects of the use of various functional food products were discussed. The instances of the additive interaction of nutrients used for food fortification were depicted. The issues of the methodology of selecting food products for the diet correction were reviewed. The international experience of the development of fortification schemes for basic food products was analyzed. The especial attention was dedicated to the problem of iron deficiency in pregnant females. There were urged the issues of clinical

epidemiology of iron deficiency states amongst females of fertile age, the pathophysiology of sideropenic syndrome, its associations with other nosologies. There was demonstrated that the correction of iron deficiency amongst pregnant females suffering from iron deficiency anemia should be differentiated accordingly to the anemia severity. For mild severity of iron deficiency the diet correction of iron consumption should be conducted with the administration of vitamin-mineral complexes containing not less than 60 mg organic salts of bivalent iron and other antianemic biologically active nutrients in the physiological dosages for pregnancy. The issues of the usage of food fortified with probiotics, food fiber, calcium, iodine and prebiotics were discussed. There were conversed the safety issues of the usage of functional food in pregnant females. There was argued that the practical application of the concept of functional food could be helpful for the correction of the present alimentary deficiency since early terms of gestation as well as reduce the risk of pregnancy and childbirth complications significantly. The selection of the optimal strategies of diet correction depends on the clinical epidemiology of alimentary deficiency and could be realized at the individual as well as at the population level.

Keywords: functional food, nutrients, micronutrients, pregnancy

В последние годы большой популярностью во всем мире пользуется концепция функционального питания, базирующаяся на использовании продуктов, подвергающихся специальной технологической обработке для увеличения содержания в них биологически активных эссенциальных и неэссенциальных соединений [1–3]. По мнению сторонников этой концепции, такой подход позволяет повысить эффективность лечения и профилактики большинства заболеваний. Во время 9-й Международной конференции «Функциональное питание и хронические заболевания: наука и практика», проведенной на базе Невадского университета в 2011 г., было предложено следующее определение продуктов функционального питания: «натуральная или искусственно обработанная пища, содержащая заданное количество биологически активных компонентов, которая не содержит токсических веществ, при употреблении которой наблюдаются клинически доказанные и документированные благоприятные эффекты для здоровья потребителя, позволяющие улучшить профилактику, клиническое ведение и лечение хронических заболеваний» [3].

Пионерами в применении продуктов функционального питания были японцы – еще в начале 1980-х гг. в Японии существовала государственная программа по производству так называемой пищи для специального использования с целью оздоровления (Foods for Specified Health Use (FOSHU) [4].

Наиболее часто к этой группе относят функциональные напитки, пробиотические пищевые продукты, специализированные пищевые продукты для диетического лечебного питания для больных с ферментопатиями и непереносимостью определенных нутриентов, биологически активные добавки к пище, продукты с нутригеномической направленностью, а также фортифицированные продукты для лечебно-профилактического питания [1, 5].

Индустрия производства перечисленных продуктов является одной из наиболее быстро растущих – ежегодный прирост продаж составляет 7–10% [1, 6]. Несмотря

на скептицизм некоторых исследователей, полагающих, что эффективность нутрициологической коррекции с применением функциональных пищевых продуктов не имеет достаточного уровня доказательности, многие считают их хорошим дополнением к существующим алгоритмам медикаментозной заместительной терапии дефицита нутриентов, в том числе витаминов и минеральных веществ [1, 7].

Целью настоящего обзора является оценка современного состояния вопроса применения функционального питания у беременных в мире.

Библиометрическое и информационно-аналитическое исследование проведено с использованием электронных библиографических баз данных PubMed, CINAHL, EMBASE, Direct Science и Ovid. Глубина поиска составила 5 лет. Отбирали источники с высокой релевантностью и пертинентностью к поисковому запросу «функциональное питание», «беременность», «нутриенты», «пробиотики». Дополнительно проведен анализ фондов Российской государственной библиотеки и Национальной библиотеки им. В.И. Вернадского. В последующем проведен качественный контент-анализ отобранных источников информации [8].

В исследовании M. Champ и C. Hoebler (2009) показано, что применение функционального питания у беременных и кормящих позволяет оптимизировать содержание пищевых волокон в рационе и, соответственно, уменьшить риск осложнений беременности и родов [9]. Авторы отмечают также снижение риска развития ожирения и послеродовой ретенции массы тела, гестационного диабета и преэклампсии. Одним из эффектов применения функциональных продуктов является благоприятное влияние на плод, что проявляется в улучшении перинатальных показателей. Кроме того, включение в диету матери олигосахаридов приводит к компенсации их недостатка в грудном молоке, что снижает риск развития дисбактериоза у новорожденного.

Помимо обогащения пищевыми волокнами, широкое применение в мире нашли пищевые продукты, фортифицированные фолатом и другими витаминами [10–12].

К числу последних иногда относят так называемый витамин F, представленный эссенциальными полиненасыщенными жирными кислотами. В исследовании A.V. Courville и соавт. (2011) изучали эффекты обогащения диеты беременных продуктами, содержащими повышенное содержание докозагексаеновой кислоты [ДГК (22:6n-3)] [10]. Авторы установили, что у детей, рожденных от матерей, получавших с рационом повышенное количество ДГК, снижаются массо-ростовые показатели и уменьшается концентрация инсулина в пуповинной крови.

Обогащение пищевых продуктов фолиевой кислотой приобрело широкое распространение в конце 1990-х гг. По данным ВОЗ, в настоящее время программы фортификации существуют в 53 странах мира [11]. Наиболее часто фолиевая кислота вводится в состав муки и круп (как правило, из расчета 140 мкг на 100 г продукта), что позволяет за счет стандартного рациона довести потребление фолата до 100–200 мкг/сут. Кроме того, фолиевую кислоту вводят в состав мюсли и других готовых зерновых завтраков и др. Однако, по мнению ряда экспертов, периконцепционное применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов нервной трубки (ДНТ), проводимой согласно рекомендациям ВОЗ, эффективно примерно в 70% случаев. Остальные 30% относятся к фолат-независимым состояниям. Учитывая гетерогенность этиологии ДНТ, предполагают, опираясь на данные экспериментальных исследований, существование инзит-зависимых форм ДНТ [12]. В то же время применение инозита для алиментарной коррекции рациона беременных не рассматривается – данное соединение в большом количестве синтезируется в организме из глюкозо-6-фосфата путем последовательной изомеризации в миоинозит-1 и последующего дефосфорилирования.

По данным K.S. Crider и совт. (2011), прием фолиевой кислоты во время беременности в дозе 400 мкг/сут сопровождается некоторым увеличением количества инфекций дыхательных путей у детей в возрасте до 18 мес [12]. Доноры метильных групп, которые вводятся в диету матери во время беременности, возможно, влияют на состояние дыхательной системы у детей в сочетании с эпигенетическими механизмами. Последние исследования установили, что введение в периконцепционную диету модификаторов метионин-фолатного цикла у овец может приводить к широкому спектру эпигенетической альтерации у потомков [12]. Прием фолиевой кислоты, возможно, также влияет на фенотип болезни через другие механизмы, например фолат участвует в обмене метионина, который является центральным звеном клеточного метаболизма, однако результаты стимуляции этого цикла полностью не изучены [12]. Синтетическая фолиевая кислота (PteGlu), наиболее часто используемая для фортификации формы фолата, отличается от натуральных фолатов и действует иначе, чем естественная [12, 13]. Абсорбция PteGlu имеет кумулятивный эффект и может приводить к циркуляции неизменной фолиевой кислоты, которая имеет определенное влияние на иммунокомпетентные клетки [13].

В то же время риск для плода при недостаточном содержании фолата в рационе беременной значительно превышает возможный риск от его избытка. Благодаря широкому внедрению фортификации пищевых продуктов фолиевой кислотой, частота ДНТ сейчас имеет тенденцию к снижению до 1 на 2000 родов. По мнению большинства экспертов, использование фолиевой кислоты для снижения риска ДНТ считается одной из самых успешных инициатив в области общественного здравоохранения в последние 50–75 лет [12].

Большое значение имеет нормализация потребления беременной йода. В эндемичных по риску гипотирозидизма регионах особое значение приобретает использование йодированной соли и других йодированных продуктов (хлеба, салатов, соусов, растительного масла) [14, 15]. Показано, что при потреблении йода с рационом в количестве 100–150 мкг/сут, что соответствует 2,5–4,0 г йодированной соли, полностью компенсирует йододефицит и снижает риск ассоциированных с ним патологических состояний.

Следует отметить, что у беременных потребность в йоде возрастает почти в 1,5 раза. Собственная продукция тиреоидных гормонов у плода происходит только начиная с 14–16 нед беременности, а до этого времени плод зависит от продукции тиреоидных гормонов организмом матери [14]. Оптимальным для беременной считается среднесуточное потребление йода на уровне 220 мкг/сут.

Что касается роли пробиотических продуктов в питании беременных, то в настоящее время по данной проблематике накоплен значительный массив данных [16–18]. Помимо широко известных кисломолочных продуктов, пробиотические штаммы лактобактерий находятся в таких продуктах, как ферментированные овощи и бобы (квашеная капуста, квашеные арбузы, темпе, мисо, денджань, кимчи, пао чай, жа чай и т.д.) [16]. Однако применение большинства вышеперечисленных продуктов при беременности нежелательно в связи со значительным содержанием пряностей и соли, а также повышенным газообразованием после употребления их в пищу. В работе J. Elias и соавт. (2011) показано, что применение пробиотиков при беременности безопасно, случаев диссеминации вводимых с пищевыми продуктами штаммов микроорганизмов не отмечалось [17]. В систематическом обзоре канадских авторов обсуждается целесообразность применения пробиотиков на различных сроках беременности для предупреждения диспептических явлений [18].

Особую роль при беременности играют железодефицит и ассоциированные с ним состояния. Согласно данным литературы, частота манифестного дефицита железа у беременных в мире колеблется от 25 до 50% [19, 20]. На Украине и в других странах постсоветского пространства за последние 10 лет отмечается значительное увеличение частоты железодефицитной анемии (ЖДА) среди беременных [21, 22]. Это можно объяснить как эффективностью скрининга, проводимого в течение беременности, так и негативными тенденциями в состоянии здоровья беременных.

По данным экспертов ВОЗ, анемия выявляется ежегодно в мире у 35–75% беременных женщин [19]. В постсоветских странах, по разным источникам, анемией страдает от 20 до 80% беременных, в развитых странах Европы и США – от 20 до 30% [19–23]. Особенно часто (до 78–80%) железодефицитные состояния случаются в регионах с высоким уровнем рождаемости [23], однако в последние годы появляются данные о тесной ассоциации сидеропении с соматическими заболеваниями [21].

Железо является микроэлементом, который участвует в транспорте электронов, транспорте и депонировании кислорода, формировании активных центров окислительно-восстановительных ферментов. Чрезвычайная уязвимость механизмов, обеспечивающих транспорт и депонирование железа [19, 20, 24], делает беременность дополнительным фактором риска развития железодефицитного состояния, ведь потребности в железе плода обеспечиваются за счет резервов материнского организма.

Прогрессирующая беременность в несколько раз увеличивает потребность организма в железе. Так, в I триместре она составляет 0,6–0,8 мг/сут, а уже во II – 2,8–3 мг/сут и в III – 3,5–4 мг/сут. За весь гестационный период на кроветворение расходуется 500 мг железа, из них на нужды плода – 280–290 мг, плаценты – 25–100 мг [21]. К концу беременности неизбежно наступает обеднение железом организма матери в связи с депонированием его в фетоплацентарном комплексе (около 450 мг), увеличением объема циркулирующей крови (около 500 мг) и в послеродовом периоде в связи с физиологической кровопотерей в третьем периоде родов (150 мг) и лактацией (400 мг). Суммарная потеря железа до окончания беременности и лактации может составлять 1200–1400 мг [24]. Этому способствует повышенный расход элемента, особенно в период, когда начинается костномозговой гемопоэз плода (16–20 нед беременности) и увеличивается масса крови в материнском организме.

Основным фактором, который оказывает вредное воздействие на организм матери и плод при дефиците железа, является тканевая гипоксия с последующим развитием вторичных метаболических расстройств. Если во время физиологической беременности потребление кислорода увеличивается на 15–33%, то при анемии происходит усиление гипоксии путем снижения оксигенации тканей [21, 24]. Состояние гемической гипоксии, повышение концентрации лактата в тканях и органах приводят к усилению продукции почками эритропоэтина и, соответственно, стимуляции эритропоэза при легких формах ЖДА. Однако начиная с II триместра беременности наблюдается прогрессирующее достоверное снижение концентрации ферритина и увеличение концентрации трансферрина при относительно пониженном уровне сывороточного железа. Подобная динамика феррокинетических показателей соответствует сидеропеническому состоянию, характеризующемуся отрицательным балансом

железа и постепенным истощением запасов данного микроэлемента в процессе беременности. При этом в первую очередь уменьшается количество железа, депонированного в органах, затем транспортного железа, далее железа гемосодержащих ферментов и в последнюю очередь железа, используемого на синтез гемоглобина [24].

Одним из наиболее важных факторов риска возникновения ЖДА является алиментарный дефицит. Он наиболее распространен среди вегетарианок, лиц с низким уровнем доходов, а также женщин, имеющих вредные пищевые привычки. Впрочем, большинство исследований роли алиментарного фактора на возникновение ЖДА у беременных сфокусированы на устаревших методах оценки полноценности питания [20]. Внедрение USDA новых рекомендаций [25] по оценке рационов питания позволяет значительно увеличить точность личных методов, которые до сих пор наиболее распространены в клинической практике.

В соответствии с приказом Минздрава Украины № 417 от 11.07.2011 всего около 5–20% железа, которое употребляется с пищей, усваивается, однако железо, которое входит в состав гема рыбы, морепродуктов и мяса, усваивается на 20–30%. Негемовое железо, которое содержится в продуктах растительного происхождения, молоке, яйцах, усваивается хуже – на 2–7%. Витамин С, животный белок и некоторые органические кислоты улучшают усвоение негемового железа. В соответствии с требованиями действующего национального клинического протокола, женщинам с достаточными запасами железа в организме не требуется дополнительного назначения железа. Данные о целесообразности назначения препаратов железа всем беременным в дозе 30 мг в день являются спорными [26].

В другом национальном клиническом протоколе, утвержденном в приказе Минздрава Украины № 709 от 02.11.2015, акцентируется внимание на значительной распространенности неадекватного приема препаратов железа: пациент либо вообще не принимает рекомендованный ему препарат железа, либо принимает минеральные или витаминно-минеральные комплексы с недостаточным содержанием этого элемента [27]. Следует отметить, что недостаточная абсорбция железа наблюдается при одновременном приеме препаратов, замедляющих либо уменьшающих абсорбцию железа (например, чай, кофе, препараты кальция и молочные продукты, антацидные средства, ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы, тетрациклин), в течение 2 ч до или после приема препарата железа. Значительно снижается абсорбция железа при состояниях, сопровождающихся воспалительным процессом с сопутствующим функциональным дефицитом железа, в том числе при патологических состояниях слизистых оболочек кишечника (например, целиакия, болезни кишечника, сопровождающиеся воспалением его оболочек), нарушении секреции париетальными клетками желудка, наличии обходных желудочно-кишечных анастомозов, инфицирования *Helicobacter pylori* и других состояниях [27, 28].

Проведенные нами ранее генетические и иммуногистохимические исследования показали, что основными триггерами развития дисфункции плаценты у беременных является анемия и дефицит NO-синтазы [29, 30]. В связи с этим коррекцию питания женщин с включением продуктов животного происхождения, богатых аргинином и гемовым железом, можно рассматривать в качестве неотложной задачи как на прегравидарном этапе, так и начиная с ранних сроков беременности. Коррекция железодефицита у беременных с ЖДА должна проводиться дифференцированно в зависимости от степени тяжести анемии. При ЖДА легкой степени проводят алиментарную коррекцию потребления железа с помощью витаминно-минеральных комплексов с содержанием органических солей двухвалентного железа не менее 60 мг и других антианемических микронутриентов в физиологических для беременности дозировках [30].

Значительный интерес представляет физиологическая роль селена при беременности. Данный элемент является мощным антиоксидантом, важен для нормального функционирования щитовидной железы. Имеются данные о риске возникновения преэклампсии у беременной и врожденных дефектов развития у плода при дефиците селена, среднесуточное потребление которого в рационе беременной должно составлять не менее 65 мкг. В то же время избыток селена может привести к селенозу, в связи с чем максимальное потребление селена не должно превышать 150–200 мкг/сут [31, 32].

Во время беременности существенно увеличивается потребность в кальции. Данный макроэлемент является основным пластическим материалом для костной ткани, участвует в свертывании крови, поддерживает возбудимость нервной и мышечной ткани, является мембраностабилизатором, повышает резистентность организма к неблагоприятным внешним воздействиям. Обогащение рациона беременной кальцием позволяет снизить перинатальную смертность, улучшить показатели биофизического профиля плода, уменьшить частоту преэклампсии и преждевременных родов [33]. Эксперты

ВОЗ рекомендуют вводить в рацион беременной 1500–2000 мг кальция как в виде фортифицированных молочных продуктов, так и в виде специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище [33, 34].

К числу других широко распространенных на рынке продуктов функционального питания, предназначенных для беременных женщин, относятся молоко, обогащенное кальциферолом либо фтором, а также фторированная соль (применяемая в геохимических провинциях с низким содержанием фтора в питьевой воде как альтернатива ее фторирования), фруктовые и овощные соки, обогащенные олигосахаридами и/или пектином, соки и негазированные напитки, обогащенные кальцием и микроэлементами [5, 35–38].

В настоящее время на рынке представлено большое количество специализированных продуктов для питания беременных и кормящих женщин. База данных FDA/USDA включает более 200 наименований таких продуктов, однако в условиях стран СНГ их ассортимент значительно более скромный. Тем не менее белковые витаминно-минеральные комплексы, предназначенные для беременных и выпускающиеся в виде напитков или коктейлей (Нутридринк, «Nutricia»; Мадонна-плюс, «Валетек»; Фемилак, «Инфаприм Нутритек»; БелЛакт-Мама, «Беллакт»; Энфамамма, «Mead Johnson»; Нуппи-ЭМА, «Nupr», и др.), уже достаточно давно завоевали популярность у специалистов в области клинической диетологии, равно как и среди акушеров-гинекологов.

Таким образом, практическое применение положений концепции функционального питания позволяет скорректировать имеющийся алиментарный дефицит начиная с ранних сроков беременности и значительно снизить риск осложнений беременности и родов (relative risk reduction – RRR=0,3–0,8). Выбор оптимальных стратегий нутрициологической коррекции зависит от клинической эпидемиологии алиментарного дефицита (распространенности дефицитных состояний) и может осуществляться как на индивидуальном, так и на популяционном уровне.

Литература

1. Abuajah C.I., Ogbonna A.C., Osuji C.M. Functional components and medicinal properties of food: a review // *J. Food Sci Technol.* 2015. Vol. 52, N 5. P. 2522–2529.
2. Liu R.H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet // *Adv. Nutr.* 2013. Vol. 4, N 3. P. 384S–392S.
3. Martirosyan D., Singh J. A new definition of functional by FFC: what makes a new definition unique? // *FFHDJ.* 2015. Vol. 5, N 6. P. 209–223.
4. Saito M. Role of FOSHU (food for specified health uses) for healthier life // *Yakugaku Zasshi.* 2007. Vol. 127, N 3. P. 407–416.
5. Нефедов П.В., Нефедова Л.В., Макарова Г.А. Роль и место раздела нутрициологии «функциональное питание» в системе высшего медицинского образования // *Международ. журн. экспер. образования.* 2013. № 4-1. С. 200–204.
6. Григоренко О.М. Моделирование функциональных харчових продуктів // *Харчова наука і технологія.* 2013. Т. 14, № 3 (24). С. 14–18.
7. Крючкова В.В., Евдокимов И.А., Контарева В.Ю. Функциональные продукты – питание будущего // *Инновационные пути развития АПК: проблемы и перспективы : материалы международной научно-практической конференции : в 4 т. М., 2013. С. 125–132.*
8. Guidelines for Critical Review of Qualitative Studies [Электронный ресурс]. URL: <http://www.usc.edu/hsc/ebnet/res/Guidelines.pdf>
9. Champ M., Hoebler C. Functional food for pregnant, lactating women and in perinatal nutrition: a role for dietary fibres? // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. Vol. 12, N 6. P. 565–574.
10. Courville A.B., Harel O., Lammi-Keefe C.J. Consumption of a DHA-containing functional food during pregnancy is associated with lower infant ponderal index and cord plasma insulin concentration // *Br. J. Nutr.* 2011. Vol. 106, N 2. P. 208–212.
11. Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. WHO guideline, 2012 [Электронный ресурс]. URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_ifa_supp_pregnant_women/en/

12. Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification – its history, effect, concerns, and future directions // *Nutrients*. 2011. Vol. 3, N 3. P. 370–384.
13. Choi J.H., Yates Z., Veysey M. et al. Contemporary issues surrounding folic acid fortification initiatives // *Prev. Nutr. Food Sci.* 2014. Vol. 19, N 4. P. 247–260.
14. Zhang H., Lv S., Mu Z. et al. Iodised salt contribution to iodine nutrition status of pregnant and lactating women // *Br. J. Nutr.* 2015. Vol. 114, N 1. P. 126–133.
15. Combet E., Bouga M., Pan B. Iodine and pregnancy – a UK cross-sectional survey of dietary intake, knowledge and awareness // *Br. J. Nutr.* 2015; Vol. 114, N 1. P. 108–17.
16. Плотникова Е.Ю., Захарова Ю.В. Пробиотики во время беременности и лактации: в чем польза? // *Рус. мед. журн.* 2015. Т. 23, № 17. С. 1038–1043.
17. Elias J., Bozzo P., Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? // *Can. Fam. Physician*. 2011. Vol. 57, N 3. P. 299–301.
18. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X. et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009. Vol. 31, N 6. P. 542–552.
19. Miller J.L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2013. Vol. 3, N 7. Article ID 011866.
20. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome // *Proc. Nutr. Soc.* 2014. Vol. 73, N 1. P. 9–15.
21. Медведь В.И. Беременность-ассоциированная патология // *Жіночий Лікар*. 2012. № 2. С. 8–14.
22. Мурашко А.В. Железодефицитная анемия во время беременности // *Мед. совет*. 2013. № 5. С. 94–101.
23. Iron deficiency anaemia [Электронный ресурс]. URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>
24. Cao C., O'Brien K.O. Pregnancy and iron homeostasis: an update // *Nutr. Rev.* 2013. Vol. 71, N 1. P. 35–51.
25. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>
26. Наказ МЗУ № 417 від 15.07.2011 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторно-гінекологічної допомоги» [Электронный ресурс]. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110715_417.html
27. Наказ МЗУ № 709 від 02.11.2015 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при залізодефіцитній анемії» [Электронный ресурс]. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20151102_0709.html
28. Soares N.N., Mattar R., Camano L., Torloni M.R. Torloni Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2010. Vol. 89, N 3. P. 343–349.
29. Анчева І.А. Патоморфологічний субстрат прогресування дисфункції плаценти у вагітних з проявами сидеропенічного синдрому // *Вісник морфології*. 2014. Т. 20, № 2. С. 406–409.
30. Анчева И.А. Комплексная прегравидарная подготовка женщин с дефицитом железа // *Практическая медицина*. 2015. № 1 (86). С. 46–49.
31. Тутельян В.А. Ваше здоровье – в Ваших руках // *Пищ. пром-сть*. 2005. № 4. С. 6–8.
32. Голубкина Н.А., Сенькевич О.А., Кекина Е.Г. Обеспеченность населения Республики Саха селеном // *Вопр. питания*. 2009. № 5. С. 31–34.
33. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. 2013 [Электронный ресурс]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1
34. Конь И.Я., Сафронова А.И., Гмошинская М.В. Костная прочность у беременных женщин города Москвы: возможное влияние алиментарных факторов и особенностей течения беременности // *Вопр. питания*. 2014. № 6. С. 58–65.
35. Шемета О.О., Дожук К.М. Функціональне харчування - новий підхід до здорового способу життя // *Ліки України*. 2015. № 1. С. 24–27.
36. Корзун В.Н., Тихоненко Ю.С. Функціональні продукти і їх роль у харчуванні людини // *Наукові праці ОНАХТ*. 2010. Т. 2. Вип. 38. С. 173–178.
37. Astbury S., Mostyn A., Symonds M.E., Bell R.C. Nutrient availability, the microbiome, and intestinal transport during pregnancy // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2015. Vol. 40, N 11. P. 1100–1106.
38. Шендеров Б.А. Функціональне питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М. : Дели принт, 2008. 318 с.
39. FDA/USDA database [Электронный ресурс]. URL: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods>

References

1. Abuajah C.I., Ogbonna A.C., Osuji C.M. Functional components and medicinal properties of food: a review. *J Food Sci Technol*. 2015; Vol. 52 (5): 2522–9.
2. Liu R.H. Health-promoting components of fruits and vegetables in the diet. *Adv Nutr*. 2013; Vol. 4 (3): 384S–92S.
3. Martirosyan D., Singh J. A new definition of functional by FFC: what makes a new definition unique? *FFHDJ*. 2015; Vol. 5 (6): 209–23.
4. Saito M. Role of FOSHU (food for specified health uses) for healthier life. *Yakugaku Zasshi*. 2007; Vol. 127 (3): 407–16.
5. Nefedov P.V., Nefedova L.V., Makarov G.A. Role and place of nutrition topic aka «functional nutrition» in the system of higher medical education. *Mezhdunarodnyy zhurnal eksperimental'nogo obrazovaniya* [International Journal of Experimental Education]. 2013; Vol. 4-1: 200–4. (in Ukrainian)
6. Grigorenko A.N. Modeling functional foods. *Food Science and Technology*. 2013; Vol. 14, 3 (24): 14–8. (in Ukrainian)
7. Kryuchkov V.V., Evdokimov I.A., Kontareva V.Y. Functional food-products – the future nutrition. In: *Innovative path agribusiness development: problems and prospects*. In: *Materials of the international scientific conference: in 4 vol. Moscow, 2013: 125–32*. (in Russian)
8. Guidelines for Critical Review of Qualitative Studies [Electronic resources]. URL: <http://www.usc.edu/hsc/ebnet/res/Guidelines.pdf>
9. Champ M., Hoebler C. Functional food for pregnant, lactating women and in perinatal nutrition: a role for dietary fibres? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009; Vol. 12 (6): 565–74.
10. Courville A.B., Harel O., Lammi-Keefe C.J. Consumption of a DHA-containing functional food during pregnancy is associated with lower infant ponderal index and cord plasma insulin concentration. *Br J Nutr*. 2011; Vol. 106 (2): 208–12.
11. Daily iron and folic acid supplementation in pregnant women. WHO guideline, 2012 [Electronic resource]. URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/guidelines/daily_ifa_supp_pregnant_women/en/
12. Crider K.S., Bailey L.B., Berry R.J. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011; Vol. 3 (3): 370–84.
13. Choi J.H., Yates Z., Veysey M., et al. Contemporary issues surrounding folic Acid fortification initiatives. *Prev Nutr Food Sci*. 2014; Vol. 19 (4): 247–60.
14. Zhang H., Lv S., Mu Z., et al. Iodised salt contribution to iodine nutrition status of pregnant and lactating women. *Br J Nutr*. 2015; Vol. 114 (1): 126–33.
15. Combet E., Bouga M., Pan B. Iodine and pregnancy – a UK cross-sectional survey of dietary intake, knowledge and awareness. *Br J Nutr*. 2015; Vol. 114 (1): 108–17.

16. Plotnikov E.Y., Zakharov J. Probiotics during pregnancy and lactation, in favor of something? *Russkiy meditsinskiy zhurnal* [Russian Medical Journal]. 2015; Vol. 23 (17): 1038–43. (in Russian)
17. Elias J., Bozzo P., Einarson A. Are probiotics safe for use during pregnancy and lactation? *Can Fam Physician*. 2011; Vol. 57 (3): 299–301.
18. Dugoua J.J., Machado M., Zhu X., et al. Probiotic safety in pregnancy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, and *Saccharomyces* spp. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009; Vol. 31 (6): 542–52.
19. Miller J.L. Iron deficiency anemia: a common and curable disease. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013; Vol. 3 (7): Article ID 011866.
20. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. *Proc Nutr Soc*. 2014; Vol. 73 (1): 9–15.
21. Medved V.I. Pregnancy associated pathology. *Female Doctor*. 2012; 2: 8–14. (in Ukrainian)
22. Murashko A.V. Iron deficiency anemia during pregnancy. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2013; 5: 94–101. (in Russian)
23. Iron deficiency anaemia [Electronic resources]. URL: <http://www.who.int/nutrition/topics/ida/en/index.html>
24. Cao C., O'Brien K.O. Pregnancy and iron homeostasis: an update. *Nutr Rev*. 2013; Vol. 71 (1): 35–51.
25. USDA National Nutrient Database for Standard Reference [Electronic resource]. URL: <http://www.ars.usda.gov/Services/docs.htm?docid=8964>
26. Order of the Ministry of Health of 15.07.2011 № 417 «Guidelines for organizations providing outpatient gynecological care» [Electronic resource]. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20110715_417.html [Ukr]
27. Order of the Ministry of Health of 02.11.2015 N 709 «On the approval and introduction of medical and technological documents for the standardization of care in iron deficiency anemia» [Electronic resource]. URL: http://moz.gov.ua/ua/portal/dn_20151102_0709.html [in Ukrainian]
28. Soares N.N., Mattar R., Camano L., Torloni M.R. Iron deficiency anemia and iron stores in adult and adolescent women in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010; Vol. 89 (3): 343–9.
29. Ancheva I.A. pathologic substrate of progression of dysfunction of the placenta in pregnant women with symptoms syderopenic syndrome. *Bulletin of Morphology*. 2014; Vol. 20 (2): 406–9. (in Ukrainian)
30. Ancheva I.A. Complex of pregravidary preparation for women with iron deficit. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2015; Vol. 1 (86): 46–9. (in Russian)
31. Tutelian V.A. Your health – in your hands. *Pishchevaya promyshlennost'* [Food Industry]. 2005; 4: 6–8. (in Russian)
32. Golubkina N.A., Senkevich O.A., Kekin E.G. Security of the Republic of Sakha selenium. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2009; Vol. 5: 31–4. (in Russian)
33. Guideline: Calcium supplementation in pregnant women. 2013 [Electronic resource]. URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85120/1/9789241505376_eng.pdf?ua=1
34. Kon' I.Y., Safronov A.I., Gmshinskaya M.V. Bone strength of pregnant women of the city of Moscow: the possible impact of nutritional factors and peculiarities of pregnancy. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 83 (6): 58–65. (in Russian)
35. Shemet A.A., Dozhuk K.N. Functional food – a new approach to healthy living. *Medicine of Ukraine*. 2015; 1: 24–7. (in Ukrainian)
36. Korzun V.N., Tykhonenko Y.S. Functional foods and their role in human nutrition. *Proceedings ONAFT*. 2010; Vol. 38 (2): 173–8. (in Ukrainian)
37. Astbury S., Mostyn A., Symonds M.E., Bell R.C. Nutrient availability, the microbiome, and intestinal transport during pregnancy. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2015; Vol. 40 (11): 1100–10.
38. Shenderov B.A. Functional food and its role in the prevention of metabolic syndrome. Moscow: DeLi print, 2008: 318 p. (in Russian)
39. FDA / USDA database [Electronic resource]. URL: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/foods6>.

Для корреспонденции

Погожева Алла Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-80
 E-mail: allapogozheva@yandex.ru

А.К. Батури^{1, 2}, Е.Ю. Сорокина^{1, 2}, А.В. Погожева^{1, 2}, Е.В. Пескова², О.Н. Макурина², В.А. Тутельян^{1, 2}

Изучение сочетанного влияния генетических полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3* на риск развития ожирения

The investigation the combined effect of SNP rs9939609 (gene *FTO*) and rs4994 (gene *ADRB3*) polymorphisms on risk of obesity

A.K. Baturin^{1, 2}, E.Yu. Sorokina^{1, 2}, A.V. Pogozheva^{1, 2}, E.V. Peskova², O.N. Makurina², V.A. Tutelyan^{1, 2}

¹ ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
² ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва
¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow

*Генетический фактор играет существенную роль в развитии ожирения, к настоящему времени установлена ассоциация генетических полиморфизмов с риском развития этого заболевания. Однако совместное влияние генетических полиморфизмов остается практически не изученным. Целью исследования было изучение сочетанного влияния полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3* на риск развития ожирения. Исследование проводилось по типу «случай–контроль». Группа обследованных включала 255 человек с ИМТ \geq 30 кг/м² (обследованные с ожирением) и 427 человек с ИМТ<30 кг/м² (контроль). Генотипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК. Было показано, что наличие одного мутантного аллеля в полиморфизмах rs9939609 и rs4994 приводит к статистически значимой ассоциации с ожирением. Наличие 2 мутантных аллелей в разных полиморфных вариантах увеличивает риск развития ожирения в среднем на 15%, а носительство 3 мутантных аллелей – в 2,63 раза. Количество обследуемых, страдающих ожирением, увеличивалось в зависимости от количества аллелей риска в изучаемых полиморфизмах. Наличие 1 или 2 мутантных аллелей в одном полиморфном варианте увеличивало количество пациентов с ожирением на 13,4%, 2 мутантных аллелей в разных полиморфных вариантах и 3 мутантных аллелей – на 18–19%.*

Ключевые слова: ожирение, гены, полиморфизмы rs9939609 гена *FTO*, rs4994 гена *ADRB3*

*The genetic factor plays a significant role in the development of obesity, by present time the association of hundreds genetic polymorphisms with the risk of this disease is established. However, the combined influence of genetic polymorphisms remains practically unstudied. We aimed to investigate the combined effect SNP rs9939609 (gene *FTO*) and rs4994 (gene *ADRB3*) polymorphisms on risk of obesity. A case-control study was conducted,*

including 255 obese case (BMI \geq 30 kg/m²) and 427 non obese controls (BMI<30 kg/m²). Genotyping was performed using allele-specific amplification, detection results in real time using TaqMan-probes complementary DNA polymorphic sites. It has been shown, that presence of one mutant allele of rs9939609 (gene FTO) and rs4994 (gene ADRB3) leads to statistically significant association with obesity. Presence of two mutant alleles in different polymorphic variants increases risk of obesity by 15%, presence of three mutant alleles – by 2.63 fold. The quantity surveyed, suffering obesity, increased depending on the number of mutant alleles in studied genetic polymorphisms. Presence of one or two mutant alleles in one polymorphic variant increased the number of patients with obesity by 13.4%, presence of two or three mutant alleles in different polymorphic variants – by 18–19%.

Keywords: obesity, gene, polymorphism of rs9939609 gene FTO, rs4994 gene ADRB3

Современные исследования в области молекулярной генетики за последние десятилетия показали, что генетический фактор вносит существенный вклад в этиологию и патогенез алиментарно-зависимых заболеваний, в том числе ожирения, которое представляет серьезную медицинскую проблему во всем мире. Генетические исследования, проведенные в разных этнических группах, в том числе в Российской Федерации, выявили сотни генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития этих заболеваний [1–6]. Наиболее известна ассоциация с избыточной массой тела и ожирением для полиморфизмов гена связи с жировой массой и ожирением (международный символ – FTO) и гена β -3-адренорецептора (международный символ – ADRB3) [3, 7–11].

Несмотря на многочисленные исследования гена FTO, молекулярные механизмы, осуществляющие связь его полиморфизмов с ожирением, изучены недостаточно. В целом ряде работ установлено, что мРНК гена FTO детектируется во многих тканях организма, но в наибольшем количестве – в дугообразном ядре гипоталамуса. В экспериментах *in vitro* показано, что этот белок участвует в окислительном деметилировании 3-метилтимина в однострочной ДНК и 3-метилурацила в РНК [12]. Результаты исследований у детей в возрасте 4–5 лет с носительством аллеля А полиморфизма rs9939609 показали потерю контроля за потреблением пищи и предпочтение более высококалорийной пищи по сравнению с носителями генотипа ТТ [13].

Что касается гена ADRB3, то мутация в 64-м кодоне, приводящая к замене триптофана на аргинин в белке β 3-адренорецептора (вариант Trp64Arg), ассоциирована с избыточной массой тела и ожирением. Результаты метаанализа с участием 11 000 обследованных свидетельствуют о том, что у лиц с генотипом Trp64Arg индекс массы тела (ИМТ) в среднем на 0,3 кг/м² выше, чем у носителей генотипа Trp64Trp, а также наблюдается более раннее (на 22 года) развитие сахарного диабета 2 типа [7, 14].

Результаты наших более ранних исследований, проведенных в Московском и Свердловском регионах, показали выраженную связь аллеля А (rs9939609 гена FTO) с ожирением. Для аллеля С (64Arg) полиморфизма

rs4994 гена ADRB3 была выявлена положительная ассоциация с ожирением, однако не достигшая статистической значимости [3].

Несмотря на то что изучению генетических полиморфизмов, ассоциированных с ожирением, за последние годы посвящено значительное количество работ, только в отдельных работах оценивалось комбинированное влияние разных полиморфных локусов на риск развития этого заболевания. Так, при обследовании китайской популяции из Пекина по типу «случай–контроль» было выявлено увеличение риска развития ожирения при носительстве аллелей риска в разных полиморфизмах 4 генов: JNSJG1, JNSJG2, SCAP и SREBP – по сравнению с носительством аллелей риска в одном полиморфном варианте [15]. Обследование жителей Гонконга выявило увеличение риска развития ожирения при совместном парном действии полиморфных вариантов генов (SLC2A9–IGF2BP2, FTO–APOA5) [16].

Цель настоящей работы – изучение комбинированного влияния полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3 на риск развития ожирения.

Материал и методы

Исследование комбинированного влияния генетических полиморфизмов проводили по типу «случай–контроль». Группа обследованных включала 682 человека (211 мужчин и 471 женщина) в возрасте от 25 до 79 лет. Из общего числа обследованных 255 (37,4%) человек (214 женщин и 41 мужчина) имели ИМТ \geq 30 кг/м². Группа сравнения составила 427 человек (170 мужчин и 257 женщин) с ИМТ<30 кг/м².

У всех обследованных была проведена идентификация полиморфизмов rs9939609 гена FTO и rs4994 гена ADRB3. ДНК выделяли из крови стандартным методом, с использованием многокомпонентного лизирующего раствора, разрушающего комплекс ДНК с белком, и последующей сорбцией на магнитные частицы, покрытые силикагелем, и использованием набора реагентов «РеалБест ДНК-экстракция 3» (ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск, РФ). Выделение ДНК осуществляли на автоматической станции eрMotion 5075 («Eppendorf»,

Германия). Гентипирование проводили с применением аллель-специфичной амплификации с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием TaqMan-зондов, комплементарных полиморфным участкам ДНК [17]. Для проведения амплификации использовали амплификатор «CFX96 Real Time System» («BIO-RAD, США).

Биохимические показатели, характеризующие состояние липидного обмена, определяли с использованием анализатора ABC PENTRA 400 (HORIBA ABX SAS, Франция) в автоматическом режиме.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием системы PASW Statistics 20. Тесты на соблюдение равновесия Харди–Вайнберга и выявление ассоциаций методом Пирсона χ^2 проводили с помощью программы DeFinetti на сайте Института генетики человека (Мюнхен, Германия) и комплексной статистической программы MedCalc Software, версия 15 (США).

Результаты и обсуждение

Результаты исследований полиморфизма rs9939609 гена *FTO* показали, что частота встречаемости мутантного аллеля (А) в исследуемой группе составляет 45,7% (табл. 1), что сходно с аналогичным показателем в европейских популяциях, в том числе в Российской Федерации, где она составляет 42–48%. В то же время в Китае и Японии частота встречаемости аллеля А значительно ниже и составляет 16–20% [18, 19].

Частота встречаемости для аллеля Arg64 (rs4994 гена *ADRB3*) равна 8,6% и сравнима с таковой в европейских популяциях, где она составляет от 8,0% (Франция) до 11–12% (Финляндия), и значительно ниже, чем в Японии и Китае (18–20 %) [3, 7, 20].

У обследованных с ожирением (ИМТ \geq 30 кг/м²) частота встречаемости мутантного аллеля (А) полиморфизма rs9939609 гена *FTO* была на 16,3% выше по сравнению с обследованными с ИМТ<30 кг/м², OR=1,29; CI=(1,038–1,61), при $p=0,02$, что свидетельствует об ассоциации с ожирением. При анализе полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* выявлена положительная ассоциация мутантного аллеля с ожирением, однако она не достигала

статистической значимости (см. табл. 1). Эти данные согласуются с результатами наших предыдущих исследований, выполненных при обследовании населения Свердловского и Московского регионов [3].

При изучении комбинированного влияния полиморфных вариантов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3* на развитие ожирения нами установлено, что носители генотипа ТТ/ТТ, который не содержит аллелей риска ожирения, составляли в изучаемой группе 22,6%, (табл. 2). Наибольшее количество обследуемых (44,9%) составили носители генотипа АТ/ТТ, содержащего один аллель риска (А) варианта rs9939609, а наименьшее количество – носители генотипа АА/СТ, содержащего 3 мутантных аллеля (3,5%). Генотип с максимальным числом аллелей риска ожирения (АА/СС) в обследуемой группе выявлен не был, что связано с отсутствием носителей генотипа ТТ варианта rs4994 гена *ADRB3* в этой группе. Полученные результаты согласуются с многочисленными данными опубликованных научных исследований. Так, согласно результатам метаанализа, включающего 4854 обследованных из разных популяций, частота встречаемости этого генотипа крайне низка и составляет 0,76% [20]. Кроме того, носители этого генотипа были идентифицированы только среди жителей Азии.

Исходя из данных нашей работы, носительство даже одного мутантного аллеля в изучаемых полиморфизмах rs9939609 и rs4994 (генотипы АТ/СС и ТТ/ТС) приводит к статистически значимой ассоциации с ожирением (см. табл. 2). Носительство двух мутантных аллелей разных полиморфных вариантов (АТ/ТС) приводит к более выраженной связи с ожирением и увеличивает риск его развития в среднем на 15% по сравнению с носителями одного мутантного аллеля и двух в одном полиморфизме. Наличие же трех мутантных аллелей увеличивает риск развития ожирения в 2,63 раза по сравнению с группой без их носительства при $p=0,02$, и в среднем на 14,0% повышает этот риск по сравнению с носителями двух аллелей риска.

Результаты клинических и антропометрических исследований подтверждают связь между количеством мутантных аллелей полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и полиморфизма rs4994 гена *ADRB3* и увеличением риска развития ожирения.

Таблица 1. Распределение генотипов и частота встречаемости аллелей полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3* у обследованных в зависимости от величины индекса массы тела

Группа обследованных	Распределение генотипов, абс (%)			Частота аллелей, %		OR 95% CI
<i>rs9939609 гена FTO</i>						
	ТТ	АТ	АА	Т	А	–
Все обследованные	189 (27,7)	364 (53,4)	129 (18,9)	54,3	45,7	–
ИМТ<30 кг/м ²	134 (31,4)	217 (50,8)	76 (17,8)	56,7	43,3	1,29 (1,038–1,61) $p=0,02$
ИМТ \geq 30 кг/м ²	55 (21,6)	147 (57,6)	53 (20,8)	50,4	49,6	
<i>rs4994 гена ADRB3</i>						
	СС	СТ	ТТ	С	Т	–
Все обследованные	565 (82,8)	117 (17,2)	0	91,4	8,6	–
ИМТ<30 кг/м ²	362 (84,8)	65 (15,2)	0	92,4	7,6	1,38 (0,940–2,02) $p=0,09$
ИМТ \geq 30 кг/м ²	203 (79,6)	52 (20,4)	0	89,8	10,2	

Таблица 2. Комбинации генотипов полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3* у обследованных в зависимости от величины индекса массы тела

Генотипы, rs99396/rs4994	Частота генотипов, абс. (%)			OR (95% CI)
	все обследованные	ИМТ<30 кг/м ²	ИМТ≥30 кг/м ²	
ТТ/СС	154 (22,6)	114 (26,7)	40 (15,7)	1
АТ/СС	306 (44,9)	185 (43,3)	121 (47,5)	1,86 (1,21–2,85), <i>p</i> =0,004
АА/СС	104 (15,2)	63 (14,8)	41 (16,1)	1,90 (1,11–3,23), <i>p</i> =0,02
ТТ/ТС	35 (5,1)	20 (4,7)	15 (5,9)	2,13 (0,99–4,5), <i>p</i> =0,05
АТ/ТС	58 (8,5)	32 (7,5)	26 (10,1)	2,31 (1,23–4,3), <i>p</i> =0,009
АА/ТС	25 (3,7)	13 (3,0)	12 (4,7)	2,63 (1,18–6,85), <i>p</i> =0,02
Итого	682 (100)	427 (62,6)	255 (37,4)	–

Таблица 3. Антропометрические и биохимические показатели обследованных в зависимости от генотипа полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3*

Генотипы, rs993960/rs4994	Количество аллелей риска	ИМТ, кг/м ²	Количество обследуемых с ожирением, %	Триглицериды, ммоль/л
ТТ/СС	0/0	26,9±0,6	25,9	1,8±0,2
АТ/СС	1/0	29,6±0,6*	39,5	1,8±0,1
АА/СС	2/0	29,9±0,9**	40,0	1,9±0,2
ТТ/СТ	0/1	30,2±1,5	42,9	1,6±0,3
АТ/СТ	1/1	30,4±1,2**	44,8	1,7±0,1
АА/СТ	2/1	31,2±1,6*	45,8	2,3±0,5

Примечание. Статистическая значимость отличий от группы обследованных с генотипом ТТ/СС: * – *p* < 0,05; ** – *p* < 0,01.

У носителей одного и двух мутантных аллелей ИМТ статистически достоверно выше (в среднем на 11,1%) по сравнению с носителями генотипа ТТ/ТТ, а у носителей трех мутантных аллелей увеличение ИМТ составило 16,0% (табл. 3).

Количество обследуемых, страдающих ожирением, также увеличивается в зависимости от количества аллелей риска в изучаемых полиморфизмах. Среди обследуемых с генотипами ТТ/СС частота встречаемости ожирения составляла 25,9%.

Наличие одного или двух мутантных аллелей в одном полиморфном варианте увеличивало количество пациентов с ожирением на 13,4%. Наибольшее количество страдающих ожирением наблюдалось среди носителей 2 мутантных аллелей в разных полиморфных вариантах (44,8%) и 3 мутантных аллелей (45,8%). Это увеличение

составило 18,9 и 19,9% соответственно по сравнению с носителями генотипа ТТ/ТТ. Содержание в крови триглицеридов было выше у носителей аллелей риска ожирения, однако это увеличение не достигло статистической значимости (см. табл. 3).

Заключение

В проведенных исследованиях было выявлено комбинированное совместное влияние полиморфизмов rs9939609 гена *FTO* и rs4994 гена *ADRB3* на риск развития ожирения. Подобное сочетание свидетельствует об увеличении этого риска у носителей мутантных аллелей в разных полиморфных вариантах по сравнению с носителями мутантных аллелей в одном полиморфном варианте.

Сведения об авторах

Батурин Александр Константинович – доктор медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, руководитель лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: baturin@ion.ru

Сорокина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: sorokina@ion.ru

Погожева Алла Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский уни-

верситет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Пескова Елена Васильевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: peskova@ion.ru

Макурина Ольга Николаевна – младший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: makurina@ion.ru

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: tutelyan@ion.ru

Литература

1. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Макурина О.Н. и др. Изучение Trp64Arg полиморфизма гена β 3-адренорецептора у лиц с избыточной массой тела и ожирением // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 2. С. 23–27.
2. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Тутельян В.А. Генетические подходы к персонализации питания // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 6. С. 4–11.
3. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В. и др. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64arg гена ADRB3) у населения России // *Вопр. питания*. 2014. № 2. С. 35–41.
4. Cheung W.W., Peizhong M. Recent advances in obesity: genetics and beyond // *International Scholarly Research Network ISRN Endocrinology*. 2012. Article ID 536905. doi:10.5402/2012/536905.
5. Herrera B.M., Lindgren C.M. The genetics of obesity // *Curr. Diab. Rep.* 2010. Vol. 10. P. 498–505.
6. Rao K.R., Lal N., Giridharan N.V. Genetic and epigenetic approach to human obesity // *Indian J. Med. Res.* 2014. Vol. 140, N 5. P. 589–603.
7. Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., Ogihara T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of β 3-adrenergic receptor gene with // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998. Vol. 83. P. 2441–2444.
8. Harbron J., Merwe L., Zaahl M.G., Kotze J. et al. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating behaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese caucasian adults // *Nutrients*. 2014. Vol. 6. P. 3130–3152.
9. Hinney A., Nguye T.T., Schera A., Friedel S. et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants // *PLoS One*. 2007. Vol. 2, N 12. P. 1–5.
10. Hubacek J.A., Pikhata A., Peasey A., Bobak M. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study // *Physiol. Res.* 2011. Vol. 60, N 1. P. 175–183.
11. Sitek A., Rosset I., Strapagiel D., Majewska M. et al. Association of FTO gene with obesity in Polish schoolchildren // *Anthropol. Rev.* 2014. Vol. 77, N 1. P. 33–44.
12. Jia G., Yang S., Yang C., Jiana X., et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO // *FEBS Lett.* 2008. Vol. 582, N 23. P. 3313–3319.
13. Tanofsky-Kraff M., Han J.C., Anandalingam K., Shomaker L.B. et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 90. P. 1483–1488.
14. Clement K., Vaisse K., Manning B., Manning B.S. et al. Adrenergic Receptor and an increased Capacity to Gain Weight in Patients with Morbid Obesity // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 352–354.
15. Liu F.H., Song J.Y., Shang X.R., Meng X.-R. et al. The gene-gene interaction of INSIG-SCAP-SREBP pathway on the risk of obesity in Chinese children // *BioMed Res. Int.* 2014. Article ID 538564. doi: 10.1155/2014/538564.
16. Wang M.H., Li J., Yeung V.S., Zee B.C.Y. et al. Four pairs of gene-gene interactions associated with increased risk for type 2 diabetes (CDKN2BAS-KCNJ11), obesity (SLC2A9-IGF2BP2, FTO-APOA5), and hypertension (MC4R-IGF2BP2) in Chinese women // *Meta Gene*. 2014. Vol. 2. P. 384–391.
17. Luis D.A., Sagrado M.G., Aller R., Izaola O. et al. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients // *Eur. J. Intern. Med.* 2007. Vol. 18. P. 587–92.
18. Karasawa S., Daimoni M., Sasaki S. Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population // *Endocr. J.* 2010. Vol. 57, N 4. P. 293–301.
19. Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X. et al. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis // *BMC Med.* 2011. Vol. 9, N 71. P. 1–15. URL: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/71>
20. Kurokawa N., Young E.H., Oka Y., Satoh H. et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals // *Int. J. Obes.* 2008. Vol. 32. P. 1240–1249.

References

1. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Makurina O.N., et al. The Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenoceptor gene study in persons with overweight and obesity. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (2): 23–27. (in Russian)
2. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Tutelyan V.A. Genetic approaches to nutrition personalization. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (6): 4–11. (in Russian)
3. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Peskova E.V., et al. Regional features of obesity-associated gene polymorphism (rs9939609 FTO gene and gene Trp64Arg ADRB3) in Russian population. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83(2): 35–41. (in Russian)
4. Cheung W.W., Peizhong M. Recent advances in obesity: genetics and beyond. *International Scholarly Research Network ISRN Endocrinology*. 2012. Article ID 536905. doi:10.5402/2012/536905.

5. Herrera B.M., Lindgren C.M. The genetics of obesity. *Curr Diab Rep.* 2010; Vol. 10: 498–505.
6. Rao K.R., Lal N., Giridharan N.V. Genetic and epigenetic approach to human obesity. *Indian J Med Res.* 2014; Vol. 140 (5): 589–603.
7. Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y., Ogihara T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of β 3-adrenergic receptor gene with. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; Vol. 83: 2441–4.
8. Harbron J., Merwe L., Zaahl M.G., Kotze J., et al. Fat mass and obesity-associated (FTO) gene polymorphisms are associated with physical activity, food intake, eating BEhaviors, psychological health, and modeled change in body mass index in overweight/obese caucasian adults. *Nutrients.* 2014; Vol. 6: 3130–52.
9. Hinney A., Nguye T.T., Schera A., Friedel S., et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS One.* 2007; Vol. 2 (12): 1–5.
10. Hubacek J.A., Pikhat A., Peasey A., Bobak M. FTO variant, energy intake, physical activity and basal metabolic rate in Caucasians. The HAPIEE study. *Physiol Res.* 2011; Vol. 60 (1): 175–83.
11. Sitek A., Rosset I., Strapagiel D., Majewska M., et al. Association of FTO gene with obesity in Polish schoolchildren. *Anthropol Rev.* 2014; Vol. 77 (1): 33–44.
12. Jia G., Yang S., Yang C., Jiana X., et al. Oxidative demethylation of 3-methylthymine and 3-methyluracil in single-stranded DNA and RNA by mouse and human FTO. *FEBS Lett.* 2008; Vol. 582 (23): 3313–9.
13. Tanofsky-Kraff M., Han J.C., Anandalingam K., Shomaker L.B., et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am J Clin Nutr.* 2009; Vol. 90: 1483–8.
14. Clement K., Vaisse K., Manning B., Manning B.S., et al. Adrenergic receptor and an increased capacity to gain weight in patients with morbid obesity. *N Engl J Med.* 1995; Vol. 333: 352–4.
15. Liu F.H., Song J.Y., Shang X.R., Meng X.-R., et al. The gene-gene interaction of INSIG-SCAP-SREBP pathway on the risk of obesity in Chinese children. *BioMed Res Int.* 2014; 538564. doi: 10.1155/2014/538564.
16. Wang M.H., Li J., Yeung V.S., Zee B.C.Y., et al. Four pairs of gene-gene interactions associated with increased risk for type 2 diabetes (CDKN2BAS-KCNJ11), obesity (SLC2A9-IGF2BP2, FTO-APOA5), and hypertension (MC4R-IGF2BP2) in Chinese women. *Meta Gene.* 2014; Vol. 2: 384–91.
17. Luis D.A., Sagrado M.G., Aller R., Izaola O., et al. Influence of the Trp64Arg polymorphism in the beta 3 adrenoceptor gene on insulin resistance, adipocytokine response, and weight loss secondary to lifestyle modification in obese patients. *Eur J Intern Med.* 2007; Vol. 18: 587–92.
18. Karasawa S., Daimoni M., Sasaki S. Association of the Common Fat Mass and Obesity Associated (FTO) Gene Polymorphism with Obesity in a Japanese Population. *Endocr J.* 2010; Vol. 57(4): 293–301.
19. Peng S., Zhu Y., Xu F., Ren X., et al. FTO gene polymorphisms and obesity risk: a meta-analysis. *BMC Medicine.* 2011; Vol. 9 (71): 1–15. URL: <http://www.biomedcentral.com/1741-7015/9/71>
20. Kurokawa N., Young E.H., Oka Y., Satoh H., et al. The ADRB3 Trp64Arg variant and BMI: a meta-analysis of 44 833 individuals. *Int J Obes.* 2008; Vol. 32: 1240–9.

Для корреспонденции

Коновалова Мария Дмитриевна – аспирант отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21
 Телефон: (499) 794-35-62
 E-mail: sunnysister@mail.ru

М.Д. Коновалова, С.В. Морозов, В.А. Исаков

Особенности питания больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Nutritional status
 of patients with different
 types of gastroesophageal
 reflux disease

M.D. Konvalova, S.V. Morozov,
 V.A. Isakov

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

Целью исследования было изучить особенности питания у больных с различными формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Материалом послужили данные комплексного клинического и инструментального обследования 167 человек: 126 больных различными формами ГЭРБ и 41 – контрольная группа практически здоровых лиц. В исследовании приняли участие 103 женщины и 64 мужчины в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст – $47 \pm 13,6$ года). Оценивали результаты эндоскопического обследования, данные 24-часовой рН-импедансометрии пищевода, а также фактическое питание пациентов в домашних условиях при помощи частотного анализа. Наличие и интенсивность симптомов ГЭРБ оценивали при помощи вопросника GERD-Q. Изучаемые группы были однородны по полу и возрасту. Индекс массы тела (ИМТ) у пациентов с неэрозивной формой рефлюксной болезни (НЭРБ) и эрозивной формой рефлюксной болезни (ЭРБ) (соответственно $28,1 \pm 6,5$ и $28,4 \pm 6,1$ кг/м²) был достоверно больше, чем в контрольной группе ($24,3 \pm 2,8$ кг/м²). Энергетическая ценность суточного рациона была выше у пациентов с НЭРБ и ЭРБ (2579 ± 854 и 2467 ± 710 ккал/сут) по сравнению с контрольной группой (2093 ± 696 ккал/сут) за счет большего потребления общего жира (121 ± 52 и 112 ± 52 г/сут) и углеводов (244 ± 88 и 216 ± 64 г/сут). Потребление пищевых волокон было ниже рекомендуемого уровня во всех изучаемых группах, однако в группах пациентов с НЭРБ и ЭРБ этот показатель был достоверно меньше, чем в контрольной группе ($6,0 \pm 3,8$ и $5,2 \pm 4,8$ г/сут по сравнению с $9,5 \pm 5,6$ г/сут). С целью выявления факторов питания, влияющих на основной компонент патогенеза ГЭРБ, был проведен корреляционный анализ. Прямая корреляционная взаимосвязь обнаружена между наличием ГЭРБ и энергетической ценностью рациона ($R=0,23$, $p<0,05$), общим количеством жиров в рационе ($R=0,21$, $p<0,05$), обратная взаимосвязь выявлена между количеством потребляемых пищевых волокон и наличием ГЭРБ ($R=-0,23$, $p<0,05$). Как общее количество рефлюксов, так и количество кислых рефлюксов были тесно взаимосвязаны с энергетической ценностью рациона ($R=0,35$, $p<0,05$; $R=0,35$, $p<0,05$), количеством белка ($R=0,3$, $p<0,05$; $R=0,25$, $p<0,05$) и жира ($R=0,33$, $p<0,05$; $R=0,32$, $p<0,05$), обратная взаимосвязь выявлена между общим количеством рефлюксов за сутки и потреблением пищевых волокон ($R=-0,22$, $p<0,05$). Потребление алкоголя было самым высоким в группе с НЭРБ по сравнению с ЭРБ и контролем ($1,2 \pm 4,9$ г/сут против $0,2 \pm 2,6$ и $0 \pm 0,87$ г/сут), однако в целом оно было незначительным. Ни один анализируемый параметр функционального исследования пищевода не был взаимосвязан с потреблением моно- и дисахаридов. Таким образом, особенностью больных ГЭРБ является более высокий ИМТ и повышенная энергетическая ценность рациона за счет большего потребления общего жира, для них характерно также

низкое потребление пищевых волокон. Общее количество рефлюксов имеет тесную взаимосвязь с потреблением общего жира и пищевых волокон, однако взаимосвязи с потреблением углеводов и алкоголя не выявлено. Указанные факторы питания могут быть объективно расценены как факторы риска ГЭРБ и должны учитываться при составлении диетических рекомендаций для данной категории пациентов.

Ключевые слова: ГЭРБ, пищевой статус, рН-импедансометрия пищевода

The aim of the study was to assess dietary intake in patients with erosive (ERD) and non-erosive reflux disease (NERD). One hundred and sixty seven patients (103 women and 64 men, mean age 47±13,6 years) were divided according to symptoms and endoscopic findings into three groups: 88 patients with NERD, 38 patients with ERD and 41 healthy controls. Symptoms were scored by validated GERDQ questionnaire, dietary intake was assessed by validated food questionnaire and 24-h pH/impedance monitoring was used for confirmation of pathological reflux. All groups were homogenous by age and sex, both NERD and ERD patients demonstrated higher BMI (28.1±6.5 vs 28.4±6.1 kg/m²) in compare to the patients from control group (24.3±2.8 kg/m²). Average daily calorie intake was higher in patients with NERD and ERD (2579±854 vs 2467±710 kcal/day) in compare to the control group (2093±696 kcal/day) due to increased consumption of fat (121±52 vs 112±52 g/day) and carbohydrates (244±88 vs 216±64 g/day) consequently. Consumption of dietary fiber was low in all groups in compare to recommended daily allowance, but even lower in NERD and ERD patients in compare to control (6.0±3.8 g/day vs 5.2±4.8 g/day vs 9.45±5.6 g/day). There was direct correlation between gastroesophageal reflux disease (GERD) and average energy consumption (R=0.23, p<0.05) and daily total fat consumption (R=0.21, p<0.05), but inverse correlation with consumption of dietary fiber (R=-0.23, p<0.05). Consumption of alcohol was higher in NERD patients in compare with ERD patients and control group (1.2±4.9 vs 0.2±2.6 vs 0±0.87 g/day), but generally it was low. Total daily number of refluxes as well as number of acid refluxes were highly correlated with daily consumption of energy (R=0.35, p<0.05; R=0.35, p<0.05), fat (R=0.33, p<0.05; R=0.32, p<0.05) and protein (R=0.3, p<0.05; R=0.25, p<0.05), however inverse correlation was found between total number of refluxes and consumption of fibers (R=-0.22, p<0.05). There was no correlation between consumption of carbohydrates or alcohol and total number of refluxes or acid refluxes. In conclusion, GERD is associated with higher BMI, increased consumption of calories and fat and low consumption of dietary fiber. Total number of refluxes is related to consumption of fat and fibers. No association with consumption of carbohydrates or alcohol was found. These findings need to be taken in account for prescription of diet to GERD patients.

Keywords: GERD, esophageal pH-impedance monitoring, nutritional status

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое заболевание, характеризующееся спектром клинических проявлений и широкой распространенностью. Популяционные исследования свидетельствуют о том, что типичные симптомы ГЭРБ: изжога и отрыжка кислым, – встречаются у 20% населения экономически развитых стран [1]. Исследования, проведенные в России, также выявили высокую частоту встречаемости этих симптомов. Так, при анализе распространенности изжоги среди обратившихся на прием к участковым врачам-терапевтам в 11 крупных городах нашей страны (14 521 респондент) доля респондентов, испытывающих данный симптом с частотой 1 раз в неделю, составляет 33,1%, а данные целенаправленного телефонного опроса населения в 6 крупных городах РФ в рамках исследования МЭГРЕ выявили, что в течение последних 12 мес с частотой 1 раз в неделю и чаще изжогу испытывали 23,6% опрошенных [2, 3]. Группой ученых в 2009 г. были выделены фак-

торы риска прогрессирования заболевания от эндоскопически негативной формы к эрозивному эзофагиту и от более легких его стадий к тяжелым в отсутствие терапии: наличие метаболического синдрома [относительный риск (ОР) 1,75; 95% ДИ 1,29–2,38], индекс массы тела (ИМТ) ≥27 кг/м² (ОР 1,81; 95% ДИ 1,36–2,41), курение табака (ОР 1,20; 95% ДИ 1,03–1,39) и употребление алкоголя (ОР 1,34; 95% ДИ 1,07–1,69) [4]. Существуют отличия в патогенетических факторах, присущие различным формам ГЭРБ, в частности различные уровни закисления пищевода полагают важным фактором развития той или иной формы ГЭРБ [5–11]. Этиология заболевания до сегодняшнего дня не известна, однако точно установлен механизм патогенеза – нарушение моторики пищевода, в частности кратковременные расслабления нижнего пищеводного сфинктера (КРПС) и клиренс пищевода [12, 13].

Питание традиционно рассматривается как один из факторов, оказывающих существенное влияние на раз-

витие клинических проявлений у больных ГЭРБ [14]. Поскольку основным проявлением рефлюксной болезни является изжога, принято считать, что потребление продуктов, которые могут провоцировать изжогу, увеличивает риск развития ГЭРБ. В то же время работ, характеризующих роль алиментарных факторов в развитии различных форм заболевания, крайне мало, также нет работ, выполненных с точки зрения современной нутрициологии. К тому же недостаточно изучены особенности питания пациентов с различными проявлениями ГЭРБ. В связи с этим **целью** настоящего исследования было изучить особенности питания у больных с различными формами ГЭРБ.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Протокол исследования был предварительно одобрен локальным Этическим комитетом. В исследование включались пациенты в возрасте от 18 до 80 лет, давшие письменное информированное согласие на участие в исследовании, а также на проведение каждой инвазивной диагностической процедуры. **Критерии исключения:** предшествующий прием любых антисекреторных препаратов (в том числе группы ингибиторов протонного насоса, блокаторов H_2 -рецепторов к гистамину), прием антацидных препаратов допускался; сопутствующая лекарственная терапия с использованием нитратов, β -адреноблокаторов, спазмолитиков, любых гормональных средств, кроме топических стероидов курсом не более 14 дней; невозможность полноценного проведения хотя бы одного обследования; общее состояние пациента, не позволявшее провести обследование в соответствии с протоколом исследования.

Материалом послужили данные комплексного клинического и инструментального обследования 167 человек, среди которых были 126 больных с различными формами ГЭРБ, а контрольную группу составили практически здоровые лица, не предъявляющие жалоб, характерных для ГЭРБ (41 человек). В исследовании приняли участие 103 женщины и 64 мужчины в возрасте от 19 до 74 лет (средний возраст – $47 \pm 13,6$ года).

Помимо клинических данных (наличие и длительность существования симптомов ГЭРБ – изжоги и отрыжки кислым, частота их возникновения и интенсивность, пол, возраст, рост и масса тела обследуемых) оценивали результаты эндоскопического обследования, данные 24-часовой рН-импедансометрии пищевода, а также фактическое питание пациентов в домашних условиях при помощи частотного анализа.

Верификацию наличия и интенсивности симптомов ГЭРБ проводили при помощи валидированного для применения в российской популяции русскоязычной версии вопросника GERD-Q [15]. Заполнение вопросника пациенты производили самостоятельно, до выполнения

последующих обследований. Диагноз «ГЭРБ» считался вероятным в том случае, если количество баллов составляло 8 и более (рис. 1).

Эндоскопическое исследование пищевода проводили с использованием панэндоскопа Olympus Exera II CV-180 («Olympus», Япония) утром натощак. В ходе исследования оценивали наличие и, в случае наличия, выраженность воспалительных изменений нижней трети пищевода. Стадии эрозивного эзофагита оценивались в соответствии с Лос-Анджелесской классификацией [16].

Подгруппы больных в зависимости от клинической формы ГЭРБ формировались согласно Монреальской классификации [17], на основании клинических данных и результатов эндоскопического исследования.

Суточную рН-импедансометрию пищевода проводили при помощи одноразовых сурьмяных рН-импеданс зондов с внутренним референсным электродом (2 канала рН, 6 каналов импеданс) («Unisensor AG», США), рН-импеданс рекордера Omega («MMS», Голландия) с использованием прикладной программы изготовителя. Исследование проводилось по стандартной методике [18]. Положение пищеводного датчика рН соответствовало 5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера, определяемой при помощи высокоразрешающей манометрии пищевода (катетер для высокоразрешающей пищеводной манометрии «UniTip», «Unisensor AG», США; программное обеспечение «Solar», «MMS», Голландия).

Оценку фактического питания в домашних условиях проводили с использованием программы «Анализ состояния питания человека» (ГУ «НИИ питания» РАМН, 2005). Опрос проводился квалифицированным специалистом, в ходе обследования анализировали энергетическую ценность и химический состав рациона питания обследуемых.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 (StatSoft Statistica 10.0 Enterprise) для Windows и MS Excel (Microsoft Office, 2010). Результаты представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$). Оценка достоверности различий средних величин проведена с использованием простого непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты

На основании данных обследования диагноз «ГЭРБ» был установлен у 126 человек: 88 человек без признаков повреждения слизистой оболочки пищевода были классифицированы как больные с неэрозивной формой рефлюксной болезни (НЭРБ) и 38 больных с эрозивным эзофагитом – эрозивной рефлюксной болезнью (ЭРБ). Анализ демографических данных и ИМТ пациентов исследуемых групп представлены в табл. 1.

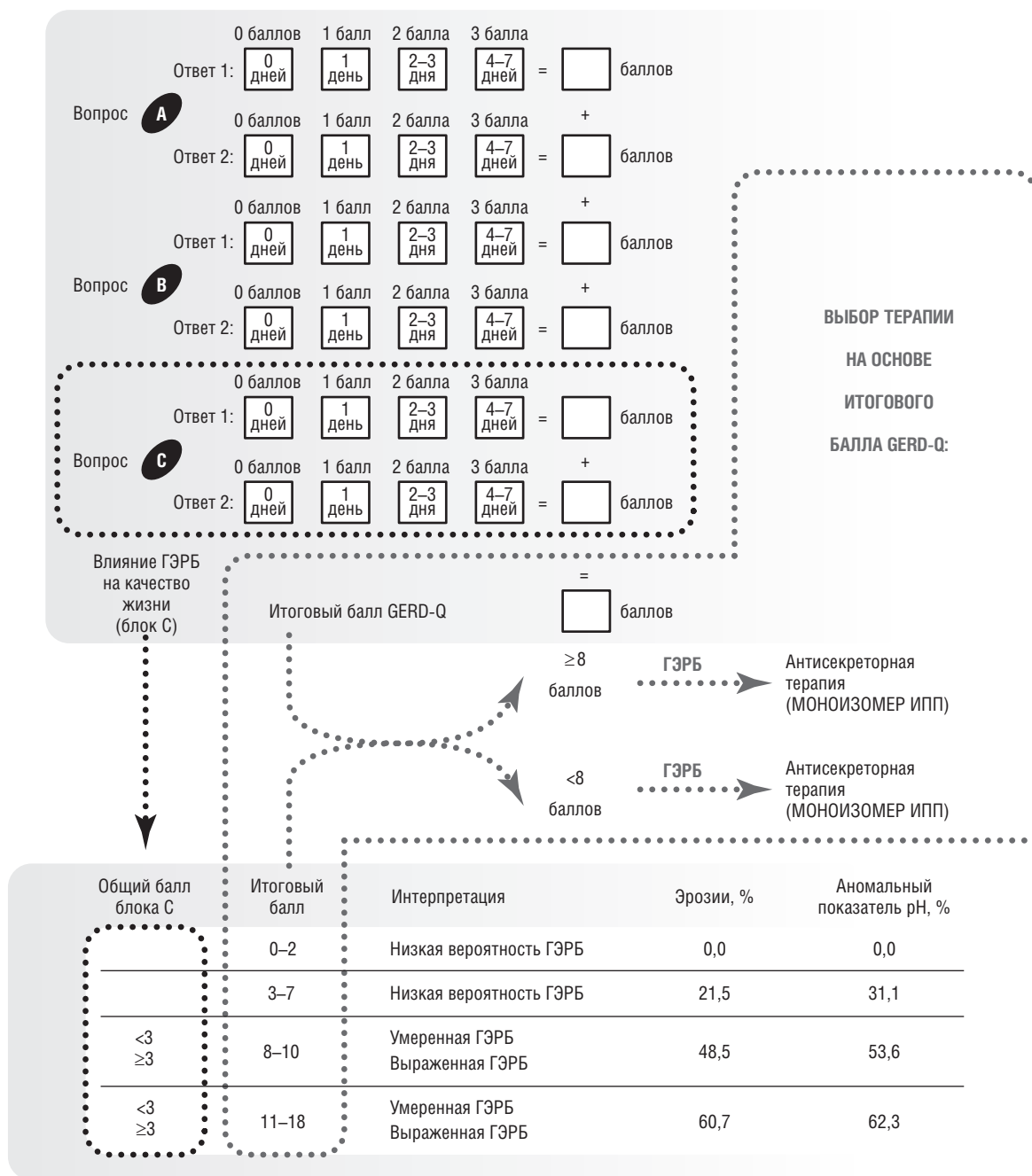


Рис. 1. Интерпретация вопросника GERD-Q

Как видно из представленных данных, статистически значимых различий по возрастному и половому составу между подгруппами обследуемых не выявлено, однако были выявлены различия в ИМТ: для пациентов с НЭРБ и ЭРБ характерна избыточная масса тела.

Данные по результатам заполнения вопросника GERD-Q представлены на рис. 3. В контрольной группе количество баллов по вопроснику достоверно ($p=0,001$) отличалось от среднего количества баллов в группах НЭРБ и ЭРБ соответственно в 1,8 и 2,6 раза.

Результаты сравнения групп больных по данным суточной рН-импедансометрии пищевода представлены в табл. 2.

Как видно из представленных данных, для больных ЭРБ характерны большее количество кислых рефлюксов, большая доля времени суток с $pH < 4$ в пищеводе, более высокое значение индекса DeMeester. Напротив, для больных НЭРБ характерно большее количество слабокислых рефлюксов, а также показатель DeMeester в большинстве случаев оказался диагностически незначимым ($< 14,72$), однако по совокупности остальных показателей диагноз «ГЭРБ» у них не вызывал сомнений. Таким образом, важнейшими отличиями двух форм болезни являются количество кислых рефлюксов и степень закисления пищевода.

Показатели оценки фактического питания представлены в табл. 3. В ходе анализа состава домашних рационов установлено, что среднесуточная калорийность, среднесуточное потребление общего жира и белка было выше у пациентов с ГЭРБ, тогда как потребление пищевых волокон было достоверно выше у здоровых лиц, входящих в контрольную группу. Однако даже у них потребление пищевых волокон было существенно ниже рекомендуемого (>20 г/день) [19]. Выявлены различия в нарушении пищевого статуса у больных НЭРБ и ЭРБ: для пациентов с НЭРБ характерна более высокая энергетическая ценность рациона по сравнению с ЭРБ за счет большего потребления жиров и моно- и дисахаридов, а также алкоголя.

С целью выявления факторов питания, влияющих на основной компонент патогенеза ГЭРБ – патологический гастроэзофагеальный рефлюкс, проведен корреляционный анализ между показателями фактического питания и наличием ГЭРБ, количеством эпизодов рефлюксов, их кислотностью и длительностью.

Была выявлена прямая корреляция между наличием ГЭРБ и энергетической ценностью рациона ($R=0,23$, $p<0,05$), общим количеством жиров в рационе ($R=0,21$, $p<0,05$) (рис. 4а). Аналогично достоверная прямая корреляционная зависимость средней силы была выявлена между уровнем закисления нижней трети пищевода (доля времени суток с $pH<4$) и количеством потребляемого общего жира и энергетической ценностью рациона (табл. 4). Обратная корреляционная взаимосвязь средней силы была выявлена между количеством потребляемых пищевых волокон в сутки и наличием ГЭРБ ($R=-0,23$, $p<0,05$) (рис. 4б). Как общее количество рефлюксов, так и количество кислых рефлюксов (по данным pH-импедансометрии) были тесно взаимосвязаны с энергетической ценностью рациона, количеством потребляемого белка



Рис. 2. Дизайн исследования

и жира. В то же время, несмотря на наличие обратной взаимосвязи между потреблением пищевых волокон и общим количеством рефлюксов, в отношении кислых рефлюксов аналогичной тенденции не выявлено. Ни один анализируемый параметров функционального исследования пищевода не был взаимосвязан с потреблением моно- и дисахаридов (см. табл. 4).

При детальном анализе связи потребляемого алкоголя и ГЭРБ оказалось, что пациенты с НЭРБ потребляли достоверно больше алкоголя, нежели пациенты с ЭРБ и лица контрольной группы. При этом различий между

Таблица 1. Демографические и антропометрические показатели изучаемых групп пациентов

Показатель	Контрольная группа (n=41)	Больные ГЭРБ (n=126)	
		НЭРБ (n=88)	ЭРБ (n=38)
Возраст (M±σ), годы	42±12,4	47±16,5	44±11,3
Половой состав (м/ж)	16/25	34/54	15/23
ИМТ (M±σ), кг/м ²	24,3±2,8*†	28,05±6,45*	28,4±6,07†

Примечание. Различия между значениями, обозначенными одинаковыми символами (*, †), статистически значимы ($p<0,001$).

Таблица 2. Данные суточной pH-импедансометрии пищевода (M±σ)

Показатель	Контрольная группа (n=41)	Больные НЭРБ (n=88)	Больные ЭРБ (n=38)
Всего рефлюксов, n	18,8±8,7*†	56±29,9†	56±41*
Кислые рефлюксы, n	7,0±7,1*†	25,5±21,4*×	39±34,4†×
Слабокислые рефлюксы, n	6,5±7,04*†	22±20,8*†	15,5±18,4*×
Высокие рефлюксы, n	2±3,1*†	14±13,9†	14,5±21,3*
Рефлюксы длительнее 5 мин, n	0±1,9*†	1±3,5†×	3,5±7,8*×
Доля времени pH <4 (%)	0,7±4,2*†	3,85±5,5†×	7,9±15,3*×
Индекс DeMeester	6,2±4,8*†	13,22±9,7†×	27,4±7,2*×

Примечание. * и † – $p<0,01$; × – $p<0,05$.

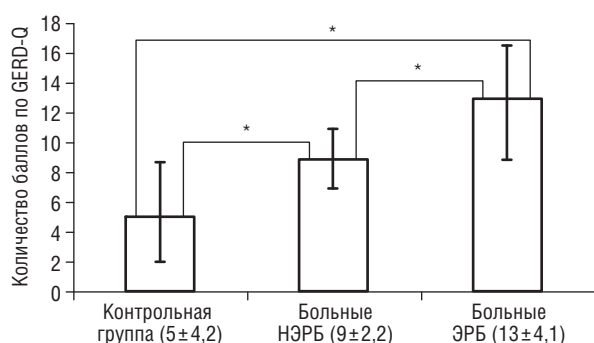


Рис. 3. Сравнение количества баллов по GERD-Q в изучаемых группах

* – $p=0,001$.

группой контроля и ЭРБ не выявлено. При анализе связи между потребляемым алкоголем и параметрами рефлюксов оказалось, что никакой корреляции между общим количеством рефлюксов, количеством кислых рефлюксов и потреблением алкоголя нет (рис. 5).

Обсуждение

В исследованиях, целью которых было изучение влияния пищевых факторов на возникновение симптомов ГЭРБ и ее течение, имеются значительные противоре-

чия. Многие исследователи изучали влияние конкретных пищевых продуктов (кофе, алкоголь, шоколад, специи и др.) на выраженность симптомов ГЭРБ и получали противоречивые результаты [20–24], однако комплексной оценки пищевого статуса у данной категории пациентов не проводилось. В нашей работе впервые дана оценка отдельным компонентам пищевого статуса у пациентов с различными формами ГЭРБ: антропометрические показатели, а также оценка фактического питания в домашних условиях больных НЭРБ и ЭРБ, которые сравнивали с аналогичными данными, полученными при обследовании контрольной группы, а также сопоставляли с нормами физиологических потребностей.

Влияние избыточной массы тела тесно связано с возможностью провоцирования проявлений ГЭРБ. В исследовании по оценке роли различных факторов в развитии симптомов заболевания была выявлена корреляция в отношении ИМТ обследуемых и наличия ГЭРБ [25]. Возможен такой патогенетический механизм установленной взаимосвязи: ожирение по абдоминальному типу часто сопровождается увеличением внутрибрюшного давления и тем самым давления в желудке, что приводит к возникновению рефлюксов. В генезе ГЭРБ при избыточной массе тела также может принимать участие нарушение пищеводной моторики, что сопровождается замедлением клиренса пищевода и снижением тонуса нижнего пищеводного сфинктера [26]. Наиболее крупное исследование этой проблемы вы-

Таблица 3. Данные оценки фактического питания пациентов ($M \pm \sigma$)

Показатель	Контрольная группа (n=41)	Больные НЭРБ (n=88)	Больные ЭРБ (n=38)	p
Среднесуточная энергетическая ценность рациона, ккал	2093±696*†	2579±854**	2461±710*†	*p=0,038 *p=0,0001 †p=0,033
Белок, г/сут	79,7±25,7*†	95±37,1**	81,8±32,3*†	*p=0,018 *p=0,003 †p=0,332
Жиры, г/сут	99±32,6*†	121±52,3**	112±63,8*†	*p=0,044 *p=0,0001 †p=0,054
Углеводы, г/сут	209±90,5*†	244±88,5**	216±63,8*†	*p=0,002 *p=0,036 †p=0,801
Пищевые волокна, г/сут	9,45±5,6*†	6±3,8**	5,2±4,8*†	*p=0,084 *p=0,0001 †p=0,0001
Алкоголь, г/сут	0±0,87*†	1,2±4,9**	0,2±2,6*†	*p=0,003 *p=0,0001 †p=0,061
Моно- и дисахариды, г/сут	106±61,5*†	127±53**	91±40,8*†	*p=0,0001 *p=0,746 †p=0,003
Крахмал, г/сут	87±52,8*†	112,5±62,5**	105,9±52,7*†	*p=0,557 *p=0,004 †p=0,005
Овощи, % от общего суточного потребления	8,7±4,4*†	5,6±4,77**	4,3±3,75*†	*p=0,265 *p=0,002 †p=0,004
Фрукты, % от общего суточного потребления	7,7±5,06*†	3,9±4,82**	6,9±6,66*†	**†p>0,05

Таблица 4. Данные корреляционного анализа некоторых анализируемых показателей

Пара показателей	R	p
Количество рефлюксов/энергетическая ценность рациона	0,35	<0,05
Количество рефлюксов/потребление жиров	0,33	<0,05
Количество рефлюксов/потребление белка	0,3	<0,05
Количество рефлюксов/потребление пищевых волокон	-0,22	<0,05
Количество кислых рефлюксов/энергетическая ценность рационов	0,35	<0,05
Количество кислых рефлюксов/потребление жиров	0,32	<0,05
Количество кислых рефлюксов/потребление белка	0,25	<0,05
Количество кислых рефлюксов/потребление пищевых волокон	-0,14	>0,05

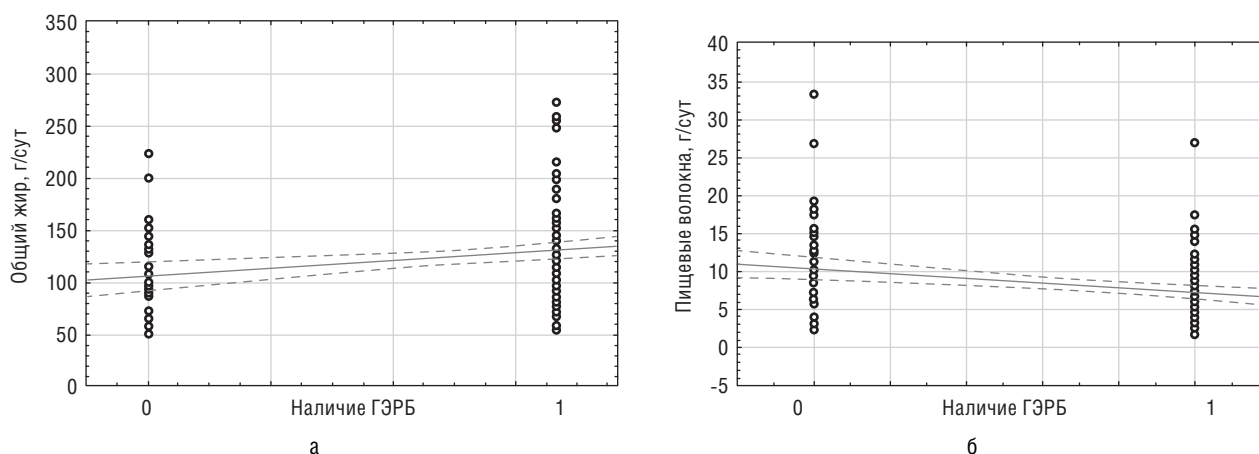


Рис. 4. Корреляционный анализ между потреблением общего жира (а) и потреблением пищевых волокон в сутки (б) и наличием гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

полнено в Норвегии. Сравнивали 3113 пациентов с установленной ГЭРБ с контрольной группой 39 872 добровольцев без симптомов ГЭРБ [27]. Оказалось, что увеличение ИМТ существенно увеличивает риск возникновения симптомов ГЭРБ. В нашем исследовании ИМТ пациентов с ГЭРБ был достоверно больше, чем в группе здоровых добровольцев, что подтверждает гипотезу о негативном влиянии избыточной массы тела на течение и проявления болезни.

Несколько групп исследователей изучали влияние конкретных факторов питания на течение ГЭРБ. В отношении белка в рационе рекомендации противоречивы. Повышенное потребление белка стимулирует репаративные процессы в слизистых оболочках пищевода и желудка, в то время как крепкие бульоны и тушеные в собственном соку рыба и мясо, напротив, стимулируют желудочную секрецию, что может привести к большей вероятности развития гастроэзофагеального рефлюкса за счет увеличения объема желудочного содержимого и к усилению повреждающей способности рефлюксата за счет большей его кислотности. В поперечном исследовании количество общего белка в рационе пациентов с наличием симптомов заболевания (n=103) и лиц, у которых симптомов ГЭРБ не выявлено (n=268), не различалось. Также не выявлено взаимосвязи между количеством потребляемых белковых блюд и риском возникновения изжоги [26]. В нашем

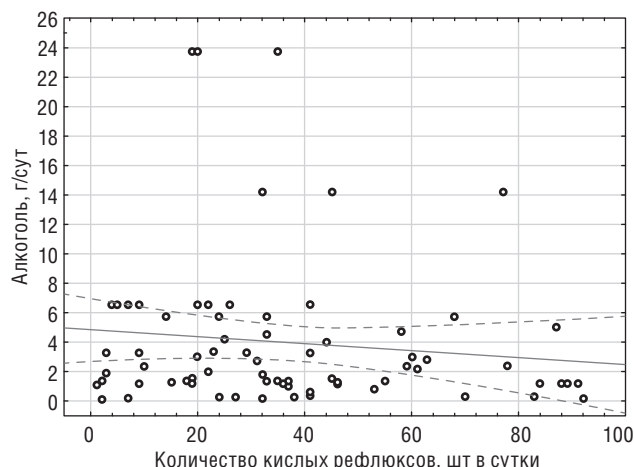


Рис. 5. Корреляционный анализ между потреблением алкоголя и количеством кислых рефлюксов

исследовании больные ГЭРБ потребляли в среднем больше белка, чем лица из контрольной группы, однако между уровнем потребления белка и показателями рН-импедансометрии пищевода значимых корреляций не обнаружено.

Рекомендации по ограничению жирной пищи обоснованы результатами исследований, в которых было показано, что при употреблении такой пищи уменьшается тонус нижнего пищеводного сфинктера и увеличивается

количество КРНПС [28]. Кроме того, эвакуация из желудка жирной пищи происходит медленнее, что создает предпосылки к увеличению риска гастроэзофагеального рефлюкса [29]. Однако эпидемиологические и популяционные исследования не смогли выявить взаимосвязь между потреблением жира и симптомами ГЭРБ [25, 30, 31]. Согласно полученным нами данным, была установлена корреляционная зависимость между потреблением жиров и наличием заболевания. Это неудивительно, поскольку имеется тесная связь между энергетической ценностью рациона и риском возникновения ГЭРБ, а у пациентов изучаемой популяции гиперкалорийность рациона в первую очередь была обусловлена избыточным потреблением жиров.

Предполагается, что, хотя непосредственно употребление углеводов не влияет на возникновение симптомов ГЭРБ, большее их потребление (особенно простых углеводов) может влиять на развитие проявлений заболевания опосредованно, за счет увеличения калорийности рациона. Однако данных, подтверждающих эту теорию, пока не получено [32]. В нашем исследовании для пациентов с НЭРБ была характерна более высокая калорийность рациона по сравнению с контролем за счет большего потребления жиров, моно- и дисахаридов, а также алкоголя. При этом различий в потреблении общего количества углеводов между подгруппой больных с ЭРБ и контролем не наблюдалось. При этом больные с ЭРБ потребляли моно- и дисахариды достоверно меньше, чем больные НЭРБ и лица контрольной группы. Таким образом, роль потребления углеводов в генезе ГЭРБ выглядит противоречивой и требует дальнейших исследований.

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что риск возникновения таких осложнений ГЭРБ, как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода, пропорционально снижается в зависимости от увеличения количества потребляемых овощей и фруктов, которые являются одним из основных источников пищевых волокон в рационе [33]. В ходе анализа домашних рационов больных ГЭРБ нами был выявлен выраженный недостаток потребления пищевых волокон, что также подтверждает результаты проведенных исследований. Особенностью и новизной нашей работы явилось то, что мы впервые попытались провести корреляционный анализ между компонентами пищевого статуса (антропометрическими данными и данными фактического питания) и показателями, которые отражают патогенез ГЭРБ (общее количество рефлюксов, количество кислых рефлюксов, индекс DeMeester и др.). В результате этого анализа оказалось, что достоверная взаимосвязь имела место между очень небольшим числом факторов, которые, с нашей точки зрения, и должны являться основными в формировании специализированных лечебных и профилактических рационов питания для больных с различными формами ГЭРБ, а также лежать в основе создания диетических (лечебных и профилактических) пищевых продуктов для этой категории пациентов.

Среди факторов, связанных с возникновением и прогрессированием болезни, оказались гиперкалорийность рационов, избыточное потребление общего жира и, в меньшей степени, углеводов. Протективным фактором оказался только один – потребление пищевых волокон. Более того, оказалось, что существует зависимость между недостаточным потреблением пищевых волокон и тяжестью болезни (рис. 4б). Так, наименьшее их потребление было выявлено у больных с ЭРБ, и оно было достоверно меньше, чем у больных с НЭРБ и в контроле (см. табл. 3). Интересно, что потребление пищевых волокон в контрольной группе было примерно на 30% меньше от рекомендуемого уровня, в то время как больные ГЭРБ потребляли в среднем в 4 раза меньше, чем рекомендуется [19].

Изучение влияния отдельных пищевых продуктов на проявления ГЭРБ показало, что употребление алкоголя может усиливать симптомы ГЭРБ в силу различных причин: за счет непосредственного повреждающего действия алкоголя на слизистую оболочку пищевода, уменьшения его сократительной способности, снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, за счет кислотности напитков (например, вина или пива), а в ряде случаев за счет растяжения желудка газом, содержащимся в напитке (игристые вина, пиво) [19]. Так, в исследовании с перекрестным дизайном у 7 из 17 здоровых добровольцев после употребления 120 мл виски наблюдалось развитие гастроэзофагеального рефлюкса длительностью в среднем 47,1 мин (от 23,2 до 91,8 мин), при этом при контрольном мониторинге pH в пищеводе признаков патологического гастроэзофагеального рефлюкса не выявлено [34].

В нашем исследовании удалось показать, что пациенты с НЭРБ в сутки потребляют алкоголя больше, нежели здоровые добровольцы, однако потребление алкоголя больными ЭРБ не отличалось от такового в контрольной группе. Следует отметить, что во всех группах среднее потребление алкоголя было довольно низким (1,2 г/сут) (см. табл. 3), что существенно ниже верхнего предельного уровня, определяющего злоупотребление алкоголем (20–30 г/сут) [35]. Это обстоятельство существенно затруднило анализ взаимосвязи между симптомами ГЭРБ и потреблением алкоголя, однако проведенный корреляционный анализ не выявил достоверной взаимосвязи между потреблением алкоголя и количеством кислых рефлюксов у больных ГЭРБ. С одной стороны, наши данные достаточно интересны, поскольку впервые представляют анализ регистрации всех рефлюксов у употребляющих алкоголь больных ГЭРБ и опровергают старый стереотип о рефлюксогенном эффекте алкоголя. С другой стороны, недостатком полученных нами данных является отсутствие учета вида алкогольных напитков (пиво, вино, ликер и т.д.), поскольку входящие в их состав пищевые вещества могут обладать стимулирующим рефлюкс эффектом за счет повышения внутрибрюшного давления, замедления

эвакуации пищи из желудка и др. Кроме того, взаимосвязь количества и состава гастроэзофагеальных рефлюксов с употреблением алкоголя оценивалась нами в отсроченном режиме, между последним употреблением алкогольных напитков и проведением рН-импедансометрии проходило не менее 2 сут, что могло сказаться на результатах анализа. Еще одним фактором, который мог повлиять на результаты, является метод оценки частоты потребления алкоголя, который не всегда точен, поскольку в ходе опроса ряд пациентов может критически относиться к данному пункту. В целом эффект алкогольсодержащих напитков на возникновение и течение ГЭРБ сложен и требует более детальных и специально разработанных исследований. Что касается связи потребления алкоголя как такового и возникновения рефлюксов, эта связь сомнительна.

Выводы

1. Нарушение пищевого статуса у больных ГЭРБ характеризуется избыточной массой тела, избыточным потреблением жиров и выраженным недостатком пищевых волокон в домашних рационах по сравнению с практически здоровыми лицами и нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах.

2. Для пациентов с НЭРБ характерна более высокая энергетическая ценность рациона по сравнению с ЭРБ за счет большего потребления жиров и моно- и дисахаридов при одинаково низком потреблении пищевых волокон.

3. Впервые установлена взаимосвязь между факторами питания и показателями, отражающими патогенез заболевания. Таким образом, указанные факторы питания могут быть объективно расценены как факторы риска ГЭРБ.

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Коновалова Мария Дмитриевна – аспирант отделения гастроэнтерологии и гепатологии

E-mail: sunnysister@mail.ru

Морозов Сергей Владимирович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии

E-mail: morosoffsv@mail.ru

Исаков Василий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии

E-mail: vasily.isakov@gmail.com

Литература

- Peery A.F., Dellon E.S., Lund J. et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update // *Gastroenterology*. 2012. Vol. 143. P. 1179–1187, e1–e3.
- Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С., Комаров Р.С. Анализ Распространенности Изжоги: национальное эпидемиологическое исследование взрослого городского населения (АРИАДНА) // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2008. № 1. С. 20–30.
- Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России» (МЭГРЕ): первые итоги // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2009. № 6. С. 4–12.
- Lee Y.C., Yen A.M., Tai J.J. et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease // *Gut*. 2009. Vol. 58, N 2. P. 174–181.
- Ho K.Y., Kang J.Y. Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western hemisphere // *Am. J. Gastroenterol.* 1999. Vol. 94. P. 1186–1119.
- Martinez S.D., Malagon I., Garewal H.S., Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) - is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD) [abstract] // *Gastroenterology*. 2001. Vol. 120, suppl, 1. P. A424.
- Frootan M., Choobtashani S., Azargashb E., et al. Non-erosive reflux disease compared with erosive esophagitis with regards to acid reflux and symptom patterns // *Turk. J. Gastroenterol.* 2011. Vol. 22, N 5. P. 464–471.
- Smout A.J.P.M. Endoscopy-negative acid reflux disease // *Aliment Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11, suppl. 2. P. 81–85.
- Orlando R.C. Review article: oesophageal mucosal resistance // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1998 Vol. 12. P. 191–197.
- Кукушкина М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Роль комбинированной 24-часовой рН-импедансометрии пищевода в диагностике различных клинических форм гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2012, № 7. С. 91–96.
- Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M. et al. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants // *Gut*. 2002; Vol. 50. P. 451–459.
- Kao C.H., Ho Y.J., ChangLai S.P., Liao K.K. Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis // *Digestion*. 1999. Vol. 60, N 3. P. 191–195.
- Orlando R.C. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 111, suppl. 8A. P. 174–178.
- Морозов С.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль факторов питания в патогенезе и лечении // *Вопр. питания*. 2013. № 5. С. 10–22.
- Кайбышева В.О., Кучерявый Ю.А., Трухманов А.С. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования по применению международного опросника GerdQ для диагностики ГЭРБ // *РЖГГК*. 2013. № 5. С. 15–23.
- Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L. et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification // *Gut*. 1999. Vol. 45. P. 172–180.
- Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J. et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101, N 8. P. 1900–1920.

18. Бордин Д.С., Янова О.Б., Валитова Э.Р. Методика проведения и клиническое значение импеданс-рН-мониторинга. Методические рекомендации. М.: Медпрактика-М, 2013. 28 с.
19. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08, 2008. С. 31–34.
20. Murphy D.W., Castell D.O. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion // *Am. J. Gastroenterol.* 1988. Vol. 83. P. 633–636.
21. Pehl C., Pfeiffer A., Wendl B. et al. Gastroesophageal reflux induced by white wine: the role of acid clearance and «rereflux» // *Scand. J. Gastroenterol.* 1998. Vol. 33, N 2. P. 118–122.
22. Aanen M.C., Bredenoord A.J., Smout A.J. Effect of dietary sodium chloride on gastro-oesophageal reflux: a randomized controlled trial // *Scand. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 41, N 10. P. 1141–1146.
23. El-Serag H.B., Satia J.A., Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers // *Gut.* 2005. Vol. 54, N 1. P. 11–17.
24. Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors // *Am. J. Dig. Dis.* 1976. Vol. 21, N 11. P. 953–956.
25. Nandurkar S., Locke G.R. 3rd, Fett S. et al. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastroesophageal reflux symptoms in a community // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20, N 5. P. 497–505.
26. Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B., Bhat S.K. et al. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis // *Nutr. Rev.* 2013. Vol. 71. P. 474–482.
27. Морозов С.В. Роль алиментарного фактора в патогенезе и лечении гастроэзофагеальной болезни // *Вопр. питания.* 2012. № 4. С. 42–47.
28. Nebel O.T., Castell D.O. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat—a mechanism for fatty food intolerance // *Gut.* 1973. Vol. 14, N 4. P. 270–274.
29. Hunt J.N., Stubbs D.F. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying // *J. Physiol.* 1975. Vol. 245, N 1. P. 209–225.
30. Ruhl C.E., Everhart J.E. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I epidemiologic followup study // *Ann. Epidemiol.* 1999. Vol. 9. P. 424–435.
31. Terry P., Lagergren J., Wolk A., Nyren O. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia // *Nutr. Cancer.* 2000. Vol. 38. P. 186–191.
32. Коновалова М.Д., Морозов С.В., Исаков В.А. Особенности питания пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в России // *Вопр. питания.* 2015. Т. 84, № 5. С. 45.
33. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А., Кукушкина М.Д. Роль дефицита пищевых волокон в развитии проявлений и течения гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *РЖГГК.* 2013. Т. 23, № 1. С. 6–13.
34. Vitale G.C., Cheadle W.G., Patel B. et al. The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux // *JAMA.* 1987. Vol. 258. P. 2077–2079.
35. Глобальный доклад ВОЗ о положении в области алкоголя и здоровья, 2014.

References

1. Peery A.F., Dellon E.S., Lund J., et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology.* 2012; Vol. 143: 1179–87, e1–e3.
2. Isakov V.A., Morozov S.V., Stavradi E.S., Komarov R.S. Analysis of the Prevalence of Heartburn: a national epidemiological study of adult urban population (ARIADNA). *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2008; Vol. 1. P. 20–30. (in Russian)
3. Lazebnik L.B., Masharova A.A., Bordin D.S., et al. Multicenter study «Epidemiology of gastroesophageal reflux disease in Russia» (MEGRE): first results. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2009; Vol. 6: 4–12. (in Russian)
4. Lee Y.C., Yen A.M., Tai J.J., et al. The effect of metabolic risk factors on the natural course of gastro-oesophageal reflux disease. *Gut.* 2009; Vol. 58 (2):174–81.
5. Ho K.Y., Kang J.Y. Reflux esophagitis patients in Singapore have motor and acid exposure abnormalities similar to patients in the Western hemisphere. *Am J Gastroenterol.* 1999; Vol. 94: 1186–119.
6. Martinez S.D., Malagon I., Garewal H.S., Fass R. Non-erosive reflux disease (NERD) - is it really just a mild form of gastroesophageal reflux disease (GERD) [abstract]. *Gastroenterology* 2001; Vol. 120 (suppl 1): A424.
7. Frootan M., Choobtashani S., Azargashb E., et al. Non-erosive reflux disease compared with erosive esophagitis with regards to acid reflux and symptom patterns. *Turk J Gastroenterol.* 2011; Vol. 22 (5): 464–71.
8. Smout AJPM. Endoscopy-negative acid reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; Vol. 11 (suppl 2): 81–5.
9. Orlando R.C. Review article: oesophageal mucosal resistance. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998; Vol. 12: 191–7.
10. Kukushkina M.D., Morozov S.V., Isakov V.A. The role of combined 24-hour pH-impedance of the esophagus in the diagnosis of various clinical forms of gastroesophageal reflux disease. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2012; Vol. 7: 91–6. (in Russian)
11. Fitzgerald R.C., Onwuegbusi B.A., Bajaj-Elliott M., et al. Diversity in the oesophageal phenotypic response to gastro-oesophageal reflux: immunological determinants. *Gut.* 2002; Vol. 50: 451–9.
12. Kao C.H., Ho Y.J., ChangLai S.P., Liao K.K. Evidence for decreased salivary function in patients with reflux esophagitis. *Digestion.* 1999; Vol. 60 (3): 191–5.
13. Orlando R.C. Overview of the mechanisms of gastroesophageal reflux. *Am J Med.* 2001; Vol. 111 (suppl 8A): 174–8.
14. Morozov S.V. Gastroesophageal reflux disease: the role of nutritional factors in the pathogenesis and treatment. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; Vol. 82 (5): 10–22. (in Russian)
15. Kaybysheva V.O., Kucheryavy Yu.A., Trukhmanov A.S., et al. Results of multicenter observation study on application of international questionnaire GerdQ for the diagnosis of GERD. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2013; Vol. 5: 15–23. (in Russian)
16. Lundell L.R., Dent J., Bennett J.R., Blum A.L., et al. Endoscopic assessment of oesophagitis: clinical and functional correlates and further validation of the Los Angeles classification. *Gut.* 1999; Vol. 45: 172–80.
17. Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P., Dent J., et al.; Global Consensus Group. The Montreal definition and classification of gastro-oesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* 2006; Vol. 101 (8): 1900–20.
18. Bordin D.S., Janova O.B., Valitova Je.R. The methodology and clinical significance of impedance-pH monitoring. *Guidelines.* Moscow: Medpraktika-M, 2013: 28 p. (in Russian)
19. Norms of physiological needs for energy and nutrients for different population groups of the Russian Federation, guidelines, МР 2.3.1.2432-08; 2008: 31–4. (in Russian)
20. Murphy D.W., Castell D.O. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol.* 1988; Vol. 83: 633–6.
21. Pehl C., Pfeiffer A., Wendl B., et al. Gastroesophageal reflux induced by white wine: the role of acid clearance and «rereflux». *Scand J Gastroenterol.* 1998; Vol. 33 (2): 118–22.

22. Aanen M.C., Bredenoord A.J., Smout A.J. Effect of dietary sodium chloride on gastro-oesophageal reflux: a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol.* 2006; Vol. 41 (10): 1141–6.
23. El-Serag H.B., Satia J.A., Rabeneck L. Dietary intake and the risk of gastroesophageal reflux disease: a cross sectional study in volunteers. *Gut.* 2005; Vol. 54 (1): 11–7.
24. Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis.* 1976; Vol. 21 (11): 953–6.
25. Nandurkar S., Locke G.R. 3rd, Fett S., et al. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastroesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; Vol. 20 (5): 497–505.
26. Coleman H.G., Murray L.J., Hicks B., Bhat S.K., et al. Dietary fiber and the risk of precancerous lesions and cancer of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2013; Vol. 71: 474–82.
27. Morozov S.V. Role of alimentary factor in gastroesophageal reflux disease pathogenesis and treatment. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 4: 42–7. (in Russian)
28. Nebel O.T., Castell D.O. Inhibition of the lower oesophageal sphincter by fat—a mechanism for fatty food intolerance. *Gut.* 1973; Vol. 14 (4): 270–4.
29. Hunt J.N., Stubbs D.F. The volume and energy content of meals as determinants of gastric emptying. *J Physiol.* 1975; Vol. 245 (1): 209–25.
30. Ruhl C.E., Everhart J.E. Overweight, but not high dietary fat intake, increases risk of gastroesophageal reflux disease hospitalization: the NHANES I epidemiologic followup study. *Ann Epidemiol.* 1999; Vol. 9: 424–35.
31. Terry P., Lagergren J., Wolk A., Nyren O. Reflux-inducing dietary factors and risk of adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Nutr Cancer.* 2000; Vol. 38: 186–91.
32. Konovalova M.D., Morozov S.V., Isakov V.A. The peculiarities of nutrition of patients with gastroesophageal reflux disease in Russia. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (5): 45. (in Russian)
33. Morozov S.V., Kucheryavyy Yu.A., Kukushkina M.D. The role of nutritional fiber deficiency in the pathogenesis and course of gastroesophageal reflux disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2013; Vol. 23 (1): 6–13. (in Russian)
34. Vitale G.C., Cheadle W.G., Patel B., et al. The effect of alcohol on nocturnal gastroesophageal reflux. *JAMA.* 1987; Vol. 258: 2077–9.
35. The global WHO report on the situation regarding alcohol and health, 2014.

Для корреспонденции

Киселева Татьяна Леонидовна – доктор фармацевтических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 507-23-25
 E-mail: kiselevaTL@yandex.ru

В.А. Тутельян, Т.Л. Киселева, А.А. Кочеткова, Е.А. Смирнова, М.А. Киселева, В.А. Саркисян

Перспективные источники фитонутриентов для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем: опыт традиционной медицины

Promising source of micronutrients for specialized foods with modified carbohydrate profile: traditional medicine experience

V.A. Tutelyan, T.L. Kiseleva, A.A. Kochetkova, E.A. Smirnova, M.A. Kiseleva, V.A. Sarkisyan

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

Опыт традиционной медицины (ТМ) успешно применяется для разработки современных стандартизованных растительных препаратов. Наиболее перспективными считаются местные растительные источники сырья национальных традиционных медицинских систем. Опыт ТМ используется также для выявления растений как источников биологически активных веществ (БАВ) и пищевых ингредиентов. В связи с неуклонным ростом заболеваемости сахарным диабетом 2 типа очевидна актуальность исследований по выявлению перспективных отечественных растительных источников БАВ (с доказанным влиянием на углеводный обмен) для создания современных специализированных пищевых продуктов. В статье обсуждается целесообразность использования опыта ТМ России и двух соседних европейских государств (Беларусь, Украина) для разработки оптимизированных составов специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом. С целью выявления наиболее перспективных растений было изучено 66 библиографических источников (рецептурных справочников) России, Беларуси и Украины, содержащих 550 традиционных антидиабетических рецептур. Выявлено 37 видов растений, входящих более чем в 20% всех библиографических источников, и 13 растений, входящих более чем в 50% изученных рецептурных справочников. Наиболее часто используемыми являются 3 вида сырья: листья черники обыкновенной, створки плодов фасоли обыкновенной, листья крапивы двудомной.

Ключевые слова: пищевые ингредиенты, сахарный диабет 2 типа, специализированные пищевые продукты, традиционная медицина, традиционные антидиабетические рецептуры, лекарственные растения, черника обыкновенная, фасоль обыкновенная, крапива двудомная

Worldwide experience of Traditional medicine (TM) has been successfully applied to the development of modern standardized herbal medicines. Mainly researchers are guided by local sources of medicinal plants and traditional medical systems. TM experience is also used in the search of plants considered as sources of biologically active substances (BAS) and food ingredients. The steady increase in the incidence of type 2 diabetes, makes

clear the need for research of domestic plant sources of BAS (with a proven carbohydrate metabolism effect) to create modern specialized foods. This article proves the feasibility of using TM experience of Russia and some neighboring European countries (Belarus, Ukraine) to develop optimized compositions for specialized food products for patients with type 2 diabetes. For reliable identification of the most promising plants, 550 traditional antidiabetic herbal formulations of 66 traditional recipe directories were studied in Russia, Belarus and Ukraine. It revealed 37 species of plants included to more than 20% of all bibliographical sources, and 13 plants included to more than 50% of prescription directories. The 3 most popular are bilberry leaves, leaf fruit of common bean, great nettle leaves.

Keywords: *food ingredients, type 2 diabetes mellitus, specialized food products, traditional medicine, traditional anti-diabetic recipes, medicinal plants, bilberry, common bean, great nettle*

Достигнуть гармонии в питании можно только в том случае, если рацион каждого человека будет в полной мере обеспечивать его потребности во всех пищевых веществах и энергии [1]. Именно принцип гармонии лежит в основе концепции оптимального питания и понятия нутриом [1, 2], включающего, по современным представлениям, около 200 наименований различных соединений, функция которых расшифрована и которые учитываются специалистами при оценке фактического питания человека и разработке рационов [3]. По мнению ведущих гастроэнтерологов [4], развиваемая в НИИ питания (Москва) теория оптимального питания в XXI в. чрезвычайно органично дополнена данными о роли минорных компонентов пищи [5, 6].

Современная концепция оптимального питания предусматривает необходимость реализации в питании каждого человека целого ряда позиций [1–3], включая важнейшую роль поступающих в организм макроэлементов и эссенциальных микроэлементов, а также адекватность уровня потребления микронутриентов, или минорных биологически активных веществ (БАВ) из пищи. Сегодня фитонутриенты (микронутриенты растительного происхождения) относят к важной составной части нутриома человека, обеспечивающего оптимальное функционирование всех его систем и поддержание на необходимом уровне его адаптационного потенциала [1, 3]. В частности доказаны факты участия ряда флавоноидов, индолов и некоторых других фитонутриентов в регуляции экспрессии генов защитных ферментов и в проявлении собственной антиоксидантной активности [1, 6, 7]. Природными источниками этих биологически активных фитонутриентов являются традиционные и широко используемые в питании населения плоды, ягоды, орехи и другие пищевые и лекарственные растения [1, 8].

Диетическая терапия, адаптированная к уровню и характеру метаболических нарушений, построенная на основе современной концепции оптимального питания, является важнейшим лечебным фактором, обладающим многосторонним действием на организм, благоприятно влияющим на метаболические процессы на всех уровнях регуляции и улучшающим качество

жизни [1]. Современные пищевые продукты должны не только удовлетворять физиологические потребности организма в пищевых веществах и энергии, но и выполнять профилактические и лечебные задачи для восстановления и нормализации метаболических процессов в организме [9, 10].

Практически реализовать персонифицированный подход к рационам питания в зависимости от индивидуальных особенностей человека, исходного состояния его здоровья, наличия хронических заболеваний или факторов риска их возникновения возможно, в том числе путем разработки новых видов пищевых продуктов с оптимизированным химическим составом и свойствами, обогащенными эссенциальными нутриентами [8, 10]. Поэтому очевидна важнейшая роль специализированных пищевых продуктов (СПП) с заданным химическим составом для профилактики наиболее распространенных алиментарно-зависимых заболеваний и использования их в питании больных [8–10].

Несмотря на то что значимость СПП с каждым годом неуклонно возрастает, до настоящего времени идеология их разработки опиралась на использование главным образом витаминов, пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот и природных антиоксидантов. В то же время широчайший спектр жизненно важных БАВ растительного происхождения (фитонутриентов) пока не нашел должного применения ни в диетологии (в профилактических и лечебных целях), ни при производстве СПП. Особый интерес для диетологов и специалистов пищевой промышленности может представлять разработка методологических подходов к научно обоснованному созданию СПП с высокими потребительскими свойствами и доказанной биологической активностью на основе традиционно используемых лекарственных и пищевых растений (на примере больных сахарным диабетом – СД).

Применение опыта традиционной медицины для поиска перспективных фитонутриентов

Теоретические представления многих традиционных медицинских систем и школ до сих пор основаны на том, что пища несет в себе не только пищевую,

но и лечебную ценность [11–17]: традиционная китайская медицина [14, 16–19], тибетская медицина [20–22], Аюрведа [13, 23–25], Унани [26], японская традиционная медицина (ТМ) Кампо [27–29] и некоторые традиционные европейские школы, опирающиеся на национальные традиции [11] и труды Гиппократов [30]. В отечественной ТМ придавалось исключительно важное значение фитотерапии пищевыми растениями практически при любых заболеваниях у взрослых и детей, а также в их профилактике [8, 11, 31, 32]. Наряду с лекарственными пищевые растения включены во многие национальные государственные фармакопеи [33] и являются практически идеальными источниками фитонутриентов для СПП [8]. По современным представлениям, к приоритетам в разработке таких продуктов в частности относятся обеспечение благоприятных метаболических эффектов функциональных ингредиентов, включаемых в их состав, удовлетворение физиологической потребности пациента в пищевых и биологически активных веществах, а также решение целого ряда специальных технологических вопросов [34].

Поскольку БАВ пищевых и лекарственных растений достоверно оказывают выраженное физиологическое (иногда специфическое) действие на организм [3, 8, 10, 11, 35–38], целесообразность выбора и практического применения фитонутриентов в каждом конкретном случае должна быть обусловлена наличием заболевания, дефицита в рационе микронутриентов или реальными нарушениями структуры питания [1–3, 10].

Цель настоящего исследования – сфокусировать внимание специалистов пищевой промышленности и диетологов на возможности создания СПП с высокими потребительскими свойствами, обладающих выраженной биологической активностью на основе традиционно используемых пищевых и лекарственных растений (на примере СД). В задачи настоящего исследования входило:

- оценить перспективность научно обоснованного применения опыта ТМ в части использования пищевых и лекарственных растений как источников фитонутриентов с заданным спектром действия (на примере СД);
- выявить наиболее часто встречающиеся пищевые и лекарственные растения в традиционных антидиабетических рецептурах (России, Беларуси и Украины XX–XXI вв.) как перспективных источников эссенциальных микронутриентов для разработки специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава для больных СД;
- подготовить рекомендации по научно обоснованному применению результатов настоящего исследования.

Материал и методы

При выполнении работы использованы следующие методы исследования: информационно-аналитический,

исторический, контент-анализ, систематизация, группировка, ранжирование, сравнительный и структурный анализы.

Объектами исследования служили доступные библиографические источники, изданные в 1959–2014 гг. в Российской Федерации, Беларуси и на Украине, представляющие собой справочные издания, монографии, методические пособия и другие сборники рецептов ТМ, а также Государственный реестр лекарственных средств РФ [39]. Всего по теме исследования было подвергнуто анализу более 200 справочников традиционной и народной медицины. Только 66 библиографических источников из 200 содержали многокомпонентные рецептуры антидиабетического действия в форме сборов из высушенного лекарственного растительного сырья и многокомпонентных соков из свежих лекарственных и пищевых растений. Всего в выявленных 66 рецептурных справочниках нами обнаружено 550 многокомпонентных рецептур.

Частоту встречаемости каждого растения (и его частей) в библиографических источниках подсчитывали как в абсолютном выражении, так и в процентах от общего числа справочников, принимая 66 исследованных библиографических источников (справочников рецептур) за 100%. Частоту встречаемости растений в рецептурных справочниках традиционной и народной медицины рассчитывали отдельно для каждой морфологической группы сырья одного и того же растения (листья крапивы, трава крапивы, корни крапивы, цветки крапивы), а также суммарно для каждого растения, т.е. для всех морфологических групп сырья этого растения вместе взятых (например, все части крапивы двудомной). Учитывая, что некоторые рецептурные справочники одновременно содержат антидиабетические рецептуры с использованием разных морфологических групп сырья одного и того же растения, для некоторых растений суммарный показатель частоты встречаемости по факту превысил 100% (табл. 1).

Таким образом, методология поиска перспективных рецептурных компонентов (БАВ-фитонутриентов) для специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем в настоящей работе сводилась к анализу частоты встречаемости пищевых и лекарственных растений в библиографических источниках в составе антидиабетических рецептур (сборов и сложных соков), традиционно используемых для лечения СД в России и сопредельных европейских государствах (Беларуси и Украине) с последующим выявлением наиболее часто используемых растений.

Мы исходили из того, что показатель частоты упоминаний в традиционных рецептурных справочниках, выраженный в процентах к общему числу исследованных библиографических источников, косвенно подтверждает не только популярность, но и эффективность того или иного растения в профилактике и лечении СД в случае, если информационно-аналитическому исследованию подвергается не менее чем 50 рецептурных библиографических источников, содержащих не менее 500 традиционных рецептур [8].

Таблица 1. Наиболее часто используемые растения (и их части) в 66 изученных библиографических источниках, содержащих традиционные антидиабетические рецептуры России, Беларуси и Украины

Место в рейтинге частоты использования	№ п/п (каждого растения) по частоте встречаемости в источниках	Название растения	Морфологическая группа сырья (части растения)		Библиографический источник	Количество цитирований в библиографических источниках			
			№ п/п	название		абсолютное значение		в % к числу библиографических источников***	
Всего 25	Всего 37	Всего 154	Всего 230			Источников – всего 66		100	
						РС*	Р**	РС	Р
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	1	Черника обыкновенная	1	Листья	[32, 40–95]	57	78	86,4	118,2
			2	Побеги	[41, 42, 49, 52, 87, 96–103]	13		19,7	
			3	Плоды	[71–73, 77, 81, 104–106]	8		12,1	
2	2	Фасоль обыкновенная	4	Створки плодов (стручков, бобов)	[32, 40–45, 48–56, 58–61, 65, 67–77, 78–84, 87, 89, 91, 94, 96–98, 101, 104–105]	48	69	72,7	104,6
			5	Стручки	[32, 40–42, 47, 49, 51, 52, 57, 62–64, 66, 67, 77, 88, 90, 93]	18		27,3	
			6	Стручки свежие, сок	[51]	1		1,5	
			7	Зола стеблей	[77, 90]	2		3,0	
3	3	Крапива двудомная	8	Трава	[40–42, 46, 49, 77, 87, 89]	8	61	12,1	92,4
			9	Листья	[32, 44, 47, 54, 61–64, 68, 70–72, 76, 77, 88–90, 92, 93, 102, 103]	49		74,2	
			10	Листья майского сбора	[107]	1		1,5	
			11	Листья свежие	[66, 67]	1		1,5	
			12	Корни	[58, 106]	2		3,0	
4	4	Одуванчик лекарственный	13	Корни	[32, 40–46, 49, 51, 55–61, 65–68, 75, 77, 78, 85–89, 90–92, 104–106]	36	56	54,5	84,8
			14	Листья	[41, 42, 45, 47, 52, 53, 61, 70–73, 76, 77, 80, 89, 93]	16		24,2	
			15	Трава с корнями	[77]	1		1,5	
			16	Листья свежие	[66, 67, 93]	3		4,5	
5	5	Шиповник коричный, ш. собачий и др.	17	Плоды	[32, 41–45, 47, 49, 50–52, 55, 57–60, 62–67, 71–73, 77, 79, 87–92, 96–98, 101, 106]	39	54	59,1	81,8
			18	Плоды измельченные	[41, 42, 52, 75, 77]	5		7,6	
			19	Зола стеблей	[77]	1		1,5	
			20	Корни	[41, 42, 51, 62–64]	6		9,1	
			21	Листья	[45]	1		1,5	
			22	Лепестки	[45]	1		1,5	
			23	Верхушки побегов	[91]	1		1,5	
6	6	Земляника лесная	24	Листья	[32, 41–47, 41–54, 56, 61–67, 77, 80, 89, 91, 93]	25	44	37,9	66,7
			25	Цветки	[77]	1		1,5	
			26	Трава	[41–43, 49, 51, 58, 77, 78, 80, 86–89, 92, 93, 99, 100]	17		25,8	
			27	Корни	[89]	1		1,5	
7	7	Лопух большой	28	Корни	[40–43, 46, 47, 49, 51, 54, 55, 57, 59–69, 71–73, 75, 77, 105, 80, 82–89, 91, 92, 95, 105, 106]	43	43	65,2	65,2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
8	8	Мята перечная	29	Листья	[41, 42, 44, 45, 47, 51–54, 58–60, 62–64, 66, 67, 77, 80, 87, 89, 90, 93, 95]	24	40	36,4	60,6
			30	Трава	[40, 41, 42, 46, 49, 51, 52, 54, 58, 65, 77, 88, 89, 92, 106]	15		22,7	
			31	Корни	[77]	1		1,5	
9	9–10	Цикорий обыкновенный (во многих случаях имеется указание на сырье от дикорастущего растения)	32	Корни	[32, 41, 42, 48, 49, 51, 54, 55, 57–60, 62–64, 77, 82–84, 95, 104–106]	24	39	36,4	59,1
			33	Листья	[41, 42, 45, 52, 53, 70–72, 76, 77, 89]	11		16,7	
			34	Трава	[47, 74, 75, 77]	4		6,1	
		Зверобой продырявленный, з. обыкновенный	35	Трава	[40–42, 44, 45, 47, 49, 51, 52, 54, 56–60, 62–64, 70–72, 74–77, 79, 87–89, 91, 92, 96–98, 101, 106]	36	39	54,5	59,1
			36	Корни	[77]	1		1,5	
				Цветки	[45, 51]	2		3,0	
10	11–12	Хвощ полевой	37	Трава	[40–42, 44–47, 49, 51–54, 58–61, 70–74, 76–78, 80, 85–89, 92, 93, 95, 104, 105]	36	37	54,5	56,1
			38	Трава свежая	[93]	1		1,5	
		Овес посевной	39	Зерно, семена	[51, 71–73, 84, 106]	6	37	9,1	56,1
			40	Солома	[40, 47, 55, 57, 59, 60, 68, 69, 74, 75, 80, 82, 84, 87, 88, 94]	16		24,2	
			41	Солома зеленого овса	[32, 48, 54, 83, 89, 104, 105]	7		10,6	
			42	Трава (цветущие верхушки)	[43, 61 65–67]	5		7,6	
			43	Зелень	[70, 71]	3		4,5	
11	13	Галега (козлятник лекарственный)	44	Трава	[32, 40–42, 47, 49, 51–55, 57–61, 66, 67, 70–73, 76, 77, 80, 82–84, 87, 89, 90, 92, 93, 106]	34	36	51,5	54,6
			45	Семена (плоды)	[57, 77]	2		3,0	
12	14–15	Горец птичий	46	Трава	[40–47, 49, 51, 52, 53, 55, 58–61, 74, 75, 77, 80, 85, 86, 88, 89, 91–93, 95, 98, 106]	32	32	48,5	48,5
		Брусника обыкновенная	47	Листья	[32, 40–42, 47, 48, 51, 54, 55, 57, 58, 62–64, 66, 67, 70–72, 75–77, 83, 89, 90, 91, 102–106]	32	32	48,5	48,5
13	16	Лен посевной, л. обыкновенный	48	Семена	[40–42, 47, 51, 54, 55, 57, 59–64, 68, 69, 71–73, 74, 77, 80, 82–84, 87–89, 94]	30	30	45,5	45,5
14	17	Береза белая, б. повислая	49	Листья	[40–45, 47, 49, 51–53, 56, 57, 62–67, 75, 77, 89, 90, 95, 98]	26	29	39,4	43,9
			50	Зола веток	[77]	1		1,5	
			51	Сок	[51]	1		1,5	
			52	Почки	[87]	1		1,5	
15	18–20	Бузина черная	53	Цветки	[41, 42, 44–47, 51, 62–65, 70–72, 76, 77, 89, 92]	18	27	27,3	40,9
			54	Листья	[41, 42, 51, 78, 85, 86, 89, 99, 100]	9		13,6	

Продолжение табл. 1

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		Девясил высокий	55	Корни	[33, 41, 42, 44, 46, 49, 51, 54, 55, 58–60, 77, 79, 87–89, 91, 92, 97, 101, 106]	22	27	33,3	40,9
			56	Корневища с корнями	[54, 77, 104–106]	5		7,6	
		Шелковица – без указания вида	57	Листья	[32, 41, 42, 45, 70–72, 76, 80, 83, 87, 93, 107]	14	27	21,2	40,9
			58	Корни	[87]	1		1,5	
		Шелковица черная	59	Листья	[45, 77]	2		3,0	
Шелковица белая	60	Листья	[53, 77]	10		15,2			
16	21	Подорожник большой	61	Листья	[41, 42, 45, 47, 50–53, 62–64, 70–73, 76, 77, 79, 89, 91, 97, 101]	22	25	33,3	37,9
			62	Листья свежие	[77]	1		1,5	
		Подорожник ланцетолистный	63	Листья	[53, 77]	2		3,0	
17	22	Ромашка аптечная	64	Цветки	[41–44, 46, 49–54, 71–73, 75, 77, 89, 91, 92, 96, 97, 99–101]	24	24	36,4	36,4
18	23	Пустырник сердечный, п. пятилопастной	65	Трава	[41, 42, 47, 50, 51, 54, 62–65, 75, 77, 79, 89, 91, 97, 101]	17	23	25,8	34,9
			66	Листья	[32, 41, 42, 45, 77, 80, 93]	6		9,1	
19	24	Орех грецкий	67	Листья	[41–43, 45, 47, 51, 52, 62–67, 77, 89, 106, 107]	17	21	25,8	31,8
			68	Листья молодые	[87]	1		1,5	
			69	Перегородки плодов	[77]	1		1,5	
			70	Корни	[77]	1		1,5	
			71	Плоды	[107]	1		1,5	
20	25	Тысячелистник обыкновенный	72	Трава	[43, 51, 54, 55, 59, 60, 65–67, 74, 75, 77, 79, 91, 97, 98, 101, 104–106]	20	20	30,3	30,3
21	26–28	Череша трехраздельная	73	Трава	[41–43, 46, 51, 52, 54, 58–60, 65, 75, 89, 91, 92]	16	19	24,2	28,8
			74	Листья	[71–72]	3		4,5	
		Смородина черная	75	Листья	[41–45, 47, 51–53, 55, 57, 59, 60, 62–64, 77, 89]	18	19	27,3	28,8
			76	Верхушки побегов	[91]	1		1,5	
		Солодка голая	77	Корневища с корнями	[41, 42, 51, 62–64, 77, 91, 97, 101]	10	19	15,2	28,8
78	Корни		[46, 51, 65, 79, 91, 95, 98, 104, 105]	9	13,6				
22	29–30	Кукуруза обыкновенная	79	Рыльца (столбики с рыльцами)	[32, 41, 42, 49, 51, 52, 58, 62–64, 74, 75, 77, 89, 104–106]	17	18	25,8	27,3
		Толокнянка обыкновенная	80	Мука непресеянная	[107]	1		1,5	
			81	Листья	[32, 40, 47, 49, 53, 54, 57, 70–72, 74, 76, 77, 82, 84, 89, 90]	17	18	25,8	27,3
			82	Трава	[51]	1		1,5	
23	31	Валериана лекарственная	83	Корни	[32, 40, 51, 54, 57, 75, 82, 83, 84, 87, 89, 90]	12	17	18,2	25,8
			84	Корневища с корнями	[47, 49, 77, 89, 106]	5		7,6	
24	32–37	Бессмертник песчаный	85	Цветки	[9, 44, 45, 49, 51, 52, 58, 71–73, 75, 77, 89, 106]	15	15	22,7	22,7

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
		Боярышник колючий, б. кроваво-красный	86	Плоды	[41, 42, 47, 51, 62–64, 77, 89, 95, 106]	11	15	16,7	22,7
			87	Цветки	[44, 58, 75, 77]	4		6,1	
		Заманиха высокая	88	Корни	[9, 40, 45, 46, 51, 52, 54, 58–60, 77, 87, 89, 92]	14	15	21,2	22,7
			89	Трава	[77]	1		1,5	
		Золототысячник зонтичный, з. обыкновенный, з. малый	90	Трава	[9, 45, 47, 51, 62–64, 70–72, 74, 76, 77, 88, 95]	15	15	22,7	22,7
		Сушеница болотная (топяная)	91	Трава	[9, 45, 47, 51, 54, 61, 62–64, 70–72, 74, 76, 77, 88, 95]	15	15	22,7	22,7

Примечание. * РС – данные для растительного сырья или используемых частей растений; ** Р – данные для растения в целом; *** – проценты в колонке 9 рассчитывали для числовых значений из колонки 7, в колонке 10 – для числовых значений из колонки 8.

Результаты и обсуждение

Изучение целесообразности использования опыта традиционной медицины для разработки специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава для больных сахарным диабетом

Систематические эпидемиологические исследования фактического питания населения России свидетельствуют о существенных нарушениях в его структуре: избыточном потреблении насыщенных жиров, холестерина, моно- и дисахаридов на фоне выраженного дефицита потребления микронутриентов, в том числе фитонутриентов (индолов, каротиноидов, флавоноидов и других соединений полифенольной природы). Как следствие, у населения наблюдается прогрессивный рост избыточной массы тела и выраженное снижение адаптационного потенциала и неспецифической резистентности к неблагоприятным факторам окружающей среды, что, безусловно, является ведущими факторами риска большинства социально значимых неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистых, ожирения, СД и других [1–3, 10, 34]. При сложившейся во всем мире угрожающей ситуации с высокой распространенностью СД, неуклонным ростом числа больных и развитием тяжелых инвалидизирующих осложнений этого заболевания [108–110] особую актуальность приобретают исследования, направленные на разработку СПП оптимизированного состава для больных СД 2 типа [8, 9, 34].

Практически во всех традиционных медицинских школах важное место отводится пищевым и лекарственным растительным продуктам, употребляемым при СД или для его профилактики [11, 13, 14, 19, 23, 29, 31, 32, 111, 112]. На сегодняшний день эффективность и безопасность пищевых и лекарственных растений в лечении и профилактике СД и нарушений толерантности к глюкозе различного генеза не вызывает сомнений [51, 113–115]. Для более чем 200 растений это подтверждено экспериментально и клинически [35, 59, 60, 81, 113–116], при этом отмечается тенденция

к преимущественному использованию местных пищевых и лекарственных растений [8, 19, 112, 117–119], широко распространенных специй, например корицы [120–122] или зеленого чая [34, 123–126].

Целесообразность поиска перспективных отечественных источников БАВ (с доказанным влиянием на углеводный обмен) для разработки современных растительных препаратов и фитонутриентов для СПП очевидна [34], ее можно считать доказанной и научно обоснованной [8]. Однако на сегодняшний день имеются лишь отдельные экспериментальные и клинические исследования, подтверждающие эффективность и безопасность использования пищевых и лекарственных растений России и сопредельных европейских государств (Беларуси, Украины) в лечении СД [8, 127–133].

Предпринимались попытки обобщить разнородные материалы (разной степени достоверности) в виде монографий [81], учебных пособий [50, 99] и научно-популярных изданий [39, 41, 42, 70, 71]. Информационно-аналитических и целенаправленных медико-фармацевтических исследований в части научно обоснованного использования опыта отечественной ТМ для лечения СД не проводилось [8]. Имеются разрозненные сведения о применении отдельных лекарственных и пищевых растений, сборов и соков для лечения СД в отечественной традиционной и народной медицине, в Беларуси, на Украине [32, 43, 52, 56, 57, 66, 68, 69, 74, 92, 93, 106, 107, 134], никак не коррелирующие с публикациями результатов экспериментальных и клинических исследований. Результатов изучения опыта народной и ТМ России и сопредельных европейских государств, имеющих общие культурно-исторические корни (Беларусь, Украина), по применению многокомпонентных растительных средств гипогликемического действия (с анализом статистически значимых количеств традиционных рецептов) в доступных библиографических источниках нами не обнаружено.

Поэтому в настоящем исследовании нами предпринята попытка практической реализации разработанных ранее методологических подходов [8] к выявлению пер-

спективных фитонутриентов для создания специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным профилем для больных СД 2 типа.

Выявление наиболее часто используемых в традиционных антидиабетических рецептурах пищевых и лекарственных растений как перспективных источников эссенциальных микронутриентов для специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава

Мы разработали форму сводной таблицы (табл. 2) для размещения и систематизации обнаруженных фактических данных: названия ингредиентов (лекарственных или пищевых растений и использованных морфологических групп сырья от этих растений), их соотношения и меры веса, количества рецептов в каждом библиографическом источнике и количества ингредиентов в каждой рецептуре. В процессе изучения каждого библиографического источника все данные о содержащихся в нем рецептурах вносили в эту сводную таблицу. В колонку № 5 табл. 2 помещали ссылки на библиографические источники, в которых были выявлены части растений (морфологические группы сырья), входящие конкретные антидиабетические рецептуры.

При подсчете числа ссылок на библиографические источники в каждой строке табл. 2 (колонка № 5) удалось выявить растения и их части, наиболее часто встречающиеся в рецептурных справочниках в составе антидиабетических рецептур. На первых 24 позициях в рейтинге частоты использования (колонка № 1, табл. 1) расположились 37 растений (колонка № 2, табл. 1), которые были обнаружены более чем в 20% от общего числа изученных библиографических источников. Данные об этих 37 наиболее часто встречающихся растениях представлены в виде отдельной таблицы (см. табл. 1).

При подсчете числа ингредиентов в многокомпонентных рецептурах установлено, что в выявленных рецептурах оно колеблется от 2 до 12 (однокомпонентные рецептуры в исследование не включались). Всего в состав 550 изученных нами рецептов в 66 библиографических источниках входило 154 растения (лекарственных или пищевых). Близкородственные виды учитывались как одно растение, если качество заготавливаемого от них сырья нормируется на сегодняшний день одним и тем же нормативным документом (НД). В случаях, когда в некоторых библиографических источниках видовые названия растений не были указаны, а в рецептуры включались различные морфологические группы сырья (в соответствии с правилами современной фармакогнозии и требованиями соответствующих НД), мы также учитывали их как одно растение. Всего в рецептуры включено 230 наименований лекарственного растительного (и пищевого) сырья от 154 производящих растений.

Из данных табл. 1 видно, что наиболее часто используемыми (входящими более чем в 20% исследованных рецептурных справочников России, Украины и Беларуси) являются 37 наименований сырья (колонка

Таблица 2. Форма сводной таблицы «Составы многокомпонентных рецептов, применяемых в традиционной и народной медицине России, Беларуси, Украины при сахарном диабете»

№ п/п	Растение	Морфологическая группа сырья		Библиографические источники, в которых встречается растение	Состав рецептуры											
		№ п/п	название		название библиографического источника (№ 1) и номер рецептуры из него	15	14	13	12	11						
1	русское, латинское название, семейство			Номер рецептуры (сбора или смеси – сок, салат и др.)	1**	2**	...	14	15	...	1**	2	3	4	5	
1	...			Единицы измерения ингредиентов (г – граммы, ч. – части, ч.л. – чайные ложки, ст. – стаканы)	1	2	15	547	548	549	550
2	...			Количество компонентов в рецептуре (сбора, сока, смеси и др.)	ч.	г	ст.	ч.л.
...	Итого: 154				2	4	6	12								
...	Итого: 230				6	7	8	9	10							
...	Итого: 66															

Примечание. *п – номер библиографического источника; ** – номер рецептуры в каждом библиографическом источнике; ***т – количество частей (граммов, ложек и пр.) данного вида сырья в составе рецептуры.

№ 9 табл. 1) от 37 видов растений (колонка № 3, табл. 1). Черника обыкновенная и фасоль обыкновенная являются безусловными лидерами по частоте встречаемости в традиционных рецептурных справочниках России, Беларуси и Украины. На третьем месте по частоте использования антидиабетических растений в традиционных рецептурах находится крапива двудомная (см. табл. 1).

В более чем 50% изученных библиографических источников в рецептурах также были выявлены (по убыванию частоты встречаемости в источниках) следующие виды растений: одуванчик лекарственный, шиповник (разные виды), земляника лесная, лопух большой, мята перечная, цикорий обыкновенный (во многих случаях имеется указание на дикорастущее растение), разные виды зверобоя, хвощ полевой, овес посевной, галега (козлятник лекарственный). Остальные растения встречаются менее чем в половине, но более чем в пятой части изученных библиографических источников (см. табл. 1).

Разработка рекомендаций по научно обоснованному применению традиционных пищевых и лекарственных растений в качестве источников фитонутриентов направленного действия для специализированных пищевых продуктов (на примере сахарного диабета)

В результате информационно-аналитического исследования 66 библиографических источников (справочников традиционных рецептур), содержащих 550 антидиабетических рецептур, традиционно используемых в России, Беларуси и на Украине, удалось выявить наиболее часто применяемые при СД растения и их части.

По нашим данным, в традиционных антидиабетических рецептурах наиболее часто используются (в порядке убывания) черника обыкновенная (листья), фасоль обыкновенная (створки плодов), крапива двудомная (листья). В более чем 50% из исследованных библиографических источников в рецептуры гипогликемического действия включаются также еще 10 растений (в порядке убывания): одуванчик лекарственный, шиповник (разные виды), лопух большой, земляника лесная, цикорий обыкновенный, мята перечная, зверобой (разные виды), хвощ полевой, овес посевной, галега (козлятник лекарственный).

Полученные результаты позволяют обосновать выбор растительных объектов для дальнейших фармакологических, фитохимических и технологических исследований, направленных на выявление перспективных

фитонутриентов для СПП оптимизированного состава с модифицированным углеводным профилем для больных СД.

В алгоритм разработки СПП оптимизированного состава на основе традиционно используемых пищевых и лекарственных растений могут быть включены следующие этапы:

1. Выявление наиболее часто применяемых пищевых и лекарственных растений в традиционных рецептурах (желаемого вида действия) с учетом преимущественного использования местных сырьевых источников.

2. Выявление групп БАВ и индивидуальных соединений, предположительно ответственных за обеспечение искомого фармакотерапевтического вида действия в наиболее часто применяемых растениях (см. п. 1).

3. Выявление доступных на рынке товарных форм выпуска искомого соединения или экстрактов выявленных растений, зарегистрированных в установленном порядке.

4. Обоснование постановочной части доклинических исследований (*in vitro* и *in vivo*), выбор адекватных биологических моделей и проведение доказательных фармакологических исследований необходимого спектра и объема.

5. Выявление наиболее перспективных БАВ (или экстрактов), обеспечивающих воспроизводимый искомым фармакологический эффект и передача их специалистам для дальнейших фитохимических и технологических изыскательских работ.

Заключение

Таким образом, проведенная нами оценка перспективности научно обоснованного применения опыта ТМ для разработки составов СПП с заданным спектром действия (на примере СД), позволила выявить наиболее часто встречающиеся пищевые и лекарственные растения – перспективные источники фитонутриентов (для СПП) оптимизированного состава для больных СД.

Результаты настоящего исследования позволяют рекомендовать специалистам пищевой промышленности и диетологам включить в фокус своего внимания проблему разработки СПП с высокими потребительскими свойствами, обладающих выраженной биологической активностью, на основе традиционно используемых пищевых и лекарственных растений.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (грант № 14-36-00041).

Сведения об авторах

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, профессор, доктор медицинских наук, руководитель кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: tutelyan@ion.ru

Киселева Татьяна Леонидовна – доктор фармацевтических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: kiselevaTL@yandex.ru

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

Смирнова Елена Александровна – кандидат технических наук, ученый секретарь ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: smirnova@ion.ru

Киселева Марина Алексеевна – врач аллерголог-иммунолог отделения аллергологии Клиники ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: allergion@mail.ru

Саркисян Варужан Амбарцумович – научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва)

E-mail: sarkisyan.varuzhan@gmail.com

Литература

1. Тутельян В.А., Смирнова Е.А. Роль пищевых микроингредиентов в создании современных продуктов питания // *Пищевые ингредиенты в создании современных продуктов питания / под ред. В.А. Тутельяна, А.П. Нечаева. М. : ДеЛи плюс, 2014. С. 10–24.*
2. Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н. и др. Научные основы здорового питания. М. : Панорама, 2010. 816 с.
3. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопр. питания. 2009. № 1. С. 4–15.*
4. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П. Питание, микробиоценоз и интеллект человека. СПб. : СпецЛит, 2006. 590 с.
5. Тутельян В.А., Попова Т.С. Новые стратегии в лечебном питании. М. : Медицина, 2002. 144 с.
6. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. М. : Колос, 2002. 423 с.
7. Аксенов И.В., Трусов Н.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В. и др. Влияние рутина на активность ферментов антиоксидантной защиты и ферментов метаболизма ксенобиотиков в печени крыс при разном содержании жира в рационе // *Вопр. питания. 2014. Т. 83, № 5. С. 4–11.*
8. Тутельян В.А., Киселева Т.Л., Кочеткова А.А., Киселева М.А. Методологические подходы к созданию рецептур специализированных пищевых продуктов для больных сахарным диабетом на основе опыта отечественной традиционной медицины // *Традиционная мед. 2015. № 3 (42).*
9. Воробьева В.М., Воробьева И.С., Кочеткова А.А., Шарафетдинов Х.Х. Модификация углеводного состава кондитерских изделий для больных сахарным диабетом 2 типа // *Вопр. питания. 2014. Т. 83, № 6. С. 66–73.*
10. Тутельян В.А. Лечебное питание: современные подходы к стандартизации диетотерапии. М. : Династия, 2010. 304 с.
11. Киселева Т.Л., Карпеев А.А., Смирнова Ю.А., Амалицкий В.В. Лечебные свойства пищевых растений / под общ. ред. Т.Л. Киселевой. М. : Изд-во ФНКЭЦ ТМДЛ Росздора, 2007. 533 с.
12. Киселева Т.Л., Чепков В.Н., Дронова М.А. и др. Принципы диетотерапии в традиционных медицинских системах мира и в современной медицинской практике // *Лечебные свойства пищевых растений. М. : Изд-во ФНКЭЦТМДЛ Росздора, 2007. С. 9–56.*
13. Лад В., Лад У. Аюрведическая кулинария : пер. с англ. М. : Саттва; Профиль, 2008. 320 с.
14. Лазаренко В.Г. Диетология и диетотерапия в традиционной китайской медицине: История и современность: монография. Ижевск : Изд-во ИжГТУ, 2009. 256 с.
15. Ненужное для неучей / Амирдовлат Амасиаци ; пер. с арм. и комментарий С.А. Варданян; серия «Научное наследство». М. : Наука, 1990. Т. 13. 880 с.
16. Сы Х., Лузина Л., Сы Ц. Основы китайской медицины / пер. с кит. Е.В. Берверс, В.Ф. Щичко. М. : Медицина, 2009. 660 с.
17. Вэйсинь У., Лин У. Диетотерапия. Продукты питания как лекарственные средства в китайской медицине. СПб. : Логос, 1996. 132 с.
18. Темели Б., Требут Б. Питание по системе пяти элементов для матери и ребенка : пер. с нем. СПб. : Уддияна, 2010. 256 с.
19. Cai J. Eating Your Way to Health – Dietotherapy in Traditional Chinese Medicine. Beijing : Foreign Languages Press, 1988. 141 p.
20. Кушниренко Э.Ю. Два цветка на древе медицины: Учение индотибетской медицины о здоровье и долголетию. М.; Воронеж : Золотое сечение, МОДЭК, 1999. 480 с.
21. Сергеев И.А. Правильное питание в тибетской медицине. М. : Медиа Медика, 2007. 96 с.
22. Чжуд ши – памятник средневековой тибетской культуры : пер. с тиб. / предисловие Д.Б. Дашиева, С.М. Николаева. Новосибирск : Наука, Сибир. отделение, 1988. 349 с.
23. Аюрверда : руководство по практическим методам / под общ. ред. В.И. Бородина. Минск : Вида-Н, 2000. 320 с.
24. Томпсон Д. Аюрведическое питание для всех зон вашего тела : пер. с англ. М. : Феникс, 2006. 192 с.
25. Lele R.D. Ayurveda and Modern Medicine. Bombay : Bharatiya Vidya Bhavan, 1986. 539 p.
26. Mohammed H., Siddiqui K. State of Unani Medicine in India. New Delhi : Central Council for Research in Unani Medicine, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, 1996. 80 p.
27. Кручина Е.Н. Япония. Гастрономическая симфония. М. : Изд-во ВВРР, 2007. 208 с.
28. Куши М., Куши А. Как питаться правильно: с позиций восточной медицины / пер. с фр. М. : Летавр, 1995. 162 с.
29. Belleme J. Japanese foods that heal. Tokyo; Rutland; Singapore : Tuttle Publishing, 2007. 224 p.
30. Гиппократ. Сочинения // *Избранные книги / пер. В.И. Руднева, комм. В.П. Карпова. Кн. 1. М. : Биомедгиз, 1936. 736 с.; Кн. 2. М. : Медгиз, 1944. 512 с.; Кн. 3. М. : Медгиз, 1941. 364 с.*
31. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А., Блинков И.Л., Дронова М.А. и др. Краткая энциклопедия современной фитотерапии с основами гомеопатии : справочник практического врача / под ред. Т.Л. Киселевой. М. : Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2010. 592 с.
32. Ужegov Г.Н. Золотая книга народной медицины. М. : Вече, 2001. 592 с.
33. Киселева Т.Л., Смирнова Ю.А. Лекарственные растения в мировой медицинской практике: государственное регулирование номенклатуры и качества. М. : Изд-во Профессиональной ассоциации натуротерапевтов, 2009. 295 с.
34. Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Лапик И.А., Воробьева И.С. и др. Приоритеты в разработке специализированных пищевых

- продуктов оптимизированного состава для больных сахарным диабетом 2 типа // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 6. С. 41–51.
35. Биологически активные вещества растительного происхождения : в 3 т. / Б.Н. Головкин, Р.Н. Руденская, И.А. Трофимова, А.И. Шретер; отв. ред. В.Ф. Семихов. М. : Наука, 2001.
 36. Блинков И.Л. Биологические основы клинко-фармакологической регуляции адаптивных реакций жизнедеятельности. М. : Пульс, 2007. 608 с.
 37. Блинков И.Л., Стародубов А.К., Сулейманов С.Ш., Ших Е.В. Микроэлементы (Краткая клиническая энциклопедия). Хабаровск : Изд. центр ИПКСЗ, 2004. 210 с.
 38. Тутельян В.А., Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. Безопасность и эффективность биологически активных веществ растительного происхождения. Новосибирск : ЭКОР-КНИГА, 2007. 316 с.
 39. Государственный реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>
 40. Агафонова, И.М. Сборник памяток по траволечению : практическое пособие для врачей фитотерапевтов и целителей. М. : Миклош, 2010. 160 с.
 41. Блинов В.А. Лекарственные растения при сахарном диабете. М. : Радуга, 2000. 64 с.
 42. Блинов В.А. Лекарственные растения при сахарном диабете. М. : Радуга, 2002. 64 с.
 43. Божий лекарь: справочник лекарственных трав и растений / Священник Александр Жуков. М. : ОБРАЗ, 2008. 572 с.
 44. Бубенчикова В.Н., Бубенчиков А.А., Филиппенко Н.Г. Домашний лечебник : фитотерапия в вашем доме. М. : РИПОЛ КЛАССИК. Курск : ГУИПП «Курск», 2000. 320 с.
 45. Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л. Земляника лесная. Курск : КГМУ, 2005. 136 с.
 46. Гончарова Т.А. Энциклопедия лекарственных растений : в 2 т. 3-е изд. испр. и доп. М. : ИД МСП, 2001. Т. 1. 559 с., Т. 2. 528 с.
 47. Горбунова Т.А. Лечение растениями : рецептурный справочник. М. : Аргументы и факты, 1994. 304 с.
 48. Губанов И.А., Киселева К.В., Новиков В.С. Дикорастущие полезные растения. 2-е изд., перераб. и доп. М. : Изд-во МГУ, 1993. 300 с.
 49. Дарянина С.А., Дарянин В.Ю. Исцеляющий дар растений. Новосибирск : Новосибир. кн. изд-во, 1994. 128 с.
 50. Дремова Н.Б., Бубенчикова В.Н., Дроздова И.Л., Джару М. Современные лекарственные средства и фитотерапия в комплексном лечении сахарного диабета : учебно-методическое пособие. Курск : КГМУ, 2003. 64 с.
 51. Захаров Ю.А. Диабет: травы и инсулин. М. : Колос, 2006. 160 с.
 52. Зоберн В. Православный целебник. М. : Русская миссия, 2008. 475 с.
 53. Зубицкая Н.П., Николайчук Л.В. Ребенка лечит природа: лекарства из растений; растения в питании; целебная купель. Киев : Интерпресс ЛТД, 2001. 287 с.
 54. Иванов В.И. Лекарственные средства в народной медицине. М. : Воениздат, 1992. 448 с.
 55. Колесова В.Г., Марченко В.А., Сыровежко Н.В. Лекарственные растения: мифы и реальность. Традиционная (народная) медицина в объективе науки. СПб. : СПХФА, 1998. 261 с.
 56. Константинов А.А. Домашний лечебник дальневосточника : сборник полезных советов и рецептов народной медицины. Хабаровск : РИОТИП, 1995. 240 с.
 57. Кортиков В.Н., Кортиков А.В. Справочник народной медицины. Ростов-н/Д : Феникс, 1996. 672 с.
 58. Костинская Н.Е. Детская зеленая аптека. Минск : Універсітэцкае; Международный центр культуры книги, 1999. 279 с.
 59. Крылов А.А., Марченко В.А. Руководство по фитотерапии. СПб. : Питер, 2000. 416 с.
 60. Крылов А.А., Марченко В.А., Максютин Н.П., Мамчур Ф.И. Фитотерапия в комплексном лечении заболеваний внутренних органов. Киев : Здоровья, 1991. 240 с.
 61. Лавренова Г.В. Домашний травник. М. : ОЛМА Медиа Групп, 2010. 640 с.
 62. Ладынина Е.А., Морозова Р.С. Фитотерапия. Л. : Медицина, 1987. 208 с.
 63. Ладынина Е.А. Травник для всех. М. : Мосгорпечать, 1993. 288 с.
 64. Ладынина Е.А. Мудрость трав. Траволечение и гомеопатия. М. : АиФ Принт, 2003. 364 с.
 65. Лекарственные растения и применение их / Составитель священник Александр Лазебный. Львов : Свято-Успенская Почаевская Лавра, 2004. 432 с.
 66. Мазнев Н.И. Народные способы лечения болезней. 3-е изд., исправл. и доп. М. : Столетие, 1996. 560 с.
 67. Мазнев Н.И. Лекарственные растения : справочник. М. : Мартин, 1999. 479 с.
 68. Махов А.А. Зеленая аптека. Лекарственные растения Красноярского края. 2-е изд., испр. и доп. Красноярск : Кн. изд-во, 1980. 320 с.
 69. Махлаук В.П. Лекарственные растения в народной медицине. М. : Нива России, 1992. 477 с.
 70. Николайчук Л.В. Сахароснижающие растения. Минск : Ураджай, 1989. 191 с.
 71. Николайчук Л.В. Лечение сахарного диабета растениями. Минск : Современное слово, 1997. 256 с.
 72. Николайчук Л.В. Целительная сила растений. Рецепты лечения и питания. Минск : Красико-Принат, 2002. 352 с.
 73. Николайчук Л.В., Козюк Е.С. Лечимся ромашкой и календулой. 2-е изд. Минск : Современное слово, 2005. 192 с.
 74. Носаль М.А., Носаль И.М. Лекарственные растения и способы их применения в народе / под ред. В.Г. Дроботько. Киев : Гос. мед. изд-во УССР, 1959. 255 с.
 75. Орлова Е.А. Фитотерапия. Лечебные таинства природы. М. : ТЕРРА-Книжный клуб, 2001. 560 с.
 76. Пастушенков Л.В., Пастушенков А.Л., Пастушенков В.Л. Лекарственные растения: Использование в народной медицине и быту. СПб. : ДЕАН, 1998. 384 с.
 77. Практическое применение сборов лекарственных растений : справочник / Гоменюк Г.А., Даниленко В.С., Гоменюк И.Г., Даниленко И.В. Киев : А.С.К., 2001. 432 с.
 78. Преображенский В. Современная энциклопедия лекарственных растений. Ростов н/Д : БАРО-ПРЕСС, 2001. 592 с.
 79. Сбор «Мирфазин». [Электронный ресурс]. URL: <http://drugslib.ru/sbor-%E2%80%9Cmirfazin%E2%80%9D/>
 80. Сборник по народной медицине и нетрадиционным способам лечения / составитель Минеджан Г.З. М. : ТЕХНОЭКОС, 1991. 491 с.
 81. Седова А.Б., Зорина Е.В. Лекарственные растения в лечении сахарного диабета: монография / под ред. Г.И. Олешко. Пермь : ГОУ ВПО «ПГФА Росздора», 2006. 227 с.
 82. Сидоров П.И. Лечебник. Народные рецепты. М. : Воениздат, 1992. 110 с.
 83. Скляревский Л.Я., Губанов И.А. Лекарственные растения в быту. 3-е изд., стереотип. М. : Росагропромиздат, 1989. 272 с.
 84. Современная энциклопедия траволечения / авт.-сост. Н.В. Беляев. Минск : Современный литератор, 1999. 928 с.
 85. Соколов С.Я. Фитотерапия и фитотерапевтика : руководство для врачей. М. : Медицинское информационное агентство, 2000. 976 с.
 86. Соколов С.Я., Замотаев И.П. Справочник по лекарственным растениям. Фитотерапия. 2-е изд. М. : Медицина, 1988. 464 с.
 87. Стояновский Д.Н. Как излечить 200 самых распространенных болезней. М. : АСТ; Донецк : Сталкер, 2003. 296 с.
 88. Тайны народной медицины // Из практики народных лекарей В.И. Корчана и К.Б. Кулемзы. М. : Талисман, 1993. 240 с.
 89. Тарасенко В.П., Ипатьев В.А., Зорин В.П., Тарасенко И.А. Лесная фитотерапия. Минск : Ураджай, 1999. 303 с.
 90. Трескунов В.К., Трескунов К.А., Трескунова О.К. Фитотерапия. М. : РИПИ, 1992. 145 с.
 91. Туршицев С.Н. Рациональная фитотерапия. М. : Информпечать, 2000. 240 с.
 92. Универсальная энциклопедия лекарственных растений / сост. И. Путырский, В. Прохоров. Минск : Книжный дом; М. : Махаон, 2000. 656 с.
 93. Фитотерапия : сборник народных нетрадиционных методов лечения / сост. Т.М. Никульцева. М. : Павлин, 1993. 384 с.

94. Чиков П.С. Лекарственные растения – путь к здоровью. М.: Инженер, 1997. 489 с.
95. Энциклопедия травяных чаев / А.Ю. Нестеровская, Т.Д. Рендюк, Л.Я. Спешилова, Н.Я. Спешилова и др. М.: КРОН-ПРЕСС, 1997. 592 с.
96. Арфазетин: Государственный Реестр лекарственных средств [Электронный ресурс]. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?idReg=13158&isOld=1&t
97. Гринкевич Н.И., Сокольский И.Н., Баландина И.А. Изучение многокомпонентных растительных сборов // Материалы V Всероссийского съезда фармацевтов. Ярославль, 1987. С. 397–398.
98. Куркин В.А. Основы фитотерапии. Самара: Офорт; ГОУ ВПО «СамГМУ Росздрави», 2009. 963 с.
99. Матковская А.Н., Трумпле Т.Е., Соколов С.Я. Фитотерапия в комплексном лечении сахарного диабета: лекция. М.: ЦОЛИУВ, 1988. 22 с.
100. Матковская А.Н., Трумпле Т.Е. Фитотерапия в комплексном лечении сахарного диабета // Пробл. эндокринологии. 1991. № 3. С. 35–38.
101. Минаева В.Г. Лекарственные растения Сибири. 5-е изд. перераб. и доп. Новосибирск: Наука, Сибир. отделение, 1991. 431 с.
102. Цимбалист Н.А., Степанова Т.А., Будю А.Е. Стандартизация сахаропонижающего сбора // Фармация. 2005. № 4. С. 12–14.
103. Цимбалист Н.А. Фармакогностическое изучение и стандартизация сбора противодиабетического. Фармакогностическое изучение побегов голубики: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Ставрополь, 2008. 24 с.
104. Решетняк В.В., Цигура И.В. Травник. Харьков: Прапор, 1992. 463 с.
105. Решетняк В.В., Цигура И.В., Решетняк Е.В. Травник. Киев: А.С.К., 2000. 496 с.
106. Товстуха Е.С. Українська народна медицина: 1000 унікальних авторських рецептів. Київ: Видавництво «Рось», 1994. 350 с.
107. Данников Н.И. Ваш травник. М.: Рипол Классик, 2000. 543 с.
108. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестн. РАМН. 2012. № 1. С. 7–13.
109. Дедов И.И. Инновационные технологии в лечении и профилактике сахарного диабета и его осложнений // Сахарный диабет. 2013. № 3. С. 2–10.
110. Дедов И.И., Шестакова М.В., Аметов А.С., Анциферов М.Б. и др. Консенсус совета экспертов Российской Ассоциации Эндокринологов по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.
111. Баторова С.М., Яковлев Г.П., Асеева Т.А. Справочник лекарственных растений традиционной тибетской медицины. Новосибирск: Наука, 2013. 292 с.
112. Geng J., Huang W., Ren T., Ma X. Practical Traditional Chinese Medicine and Pharmacology: Herbal Formulas. Beijing: New World Press, 1991. 259 p.
113. Eddouks M., Bidi A., El Bouhali B., Hajji L. et al. Antidiabetic plants improving insulin sensitivity // J. Pharm. Pharmacol. 2014 Sep. Vol. 66, Issue 9. P. 1197–1214.
114. Marles R.J., Farnsworth N.R. Antidiabetic plants and their active constituents. Review article // Phytomedicine. 1995 Oct. Vol. 2, Issue 2. P. 137–189.
115. Patel D.K., Kumar R., Laloo D., Hemalatha S. Diabetes mellitus: An overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity // Asian Pac. J. Trop. Biomed. 2012 May. Vol. 2, Issue 5. P. 411–420.
116. Bnouham M., Ziyat A., Mekhfi H., Tahri A. et al. Medicinal plants with potential antidiabetic activity – a review of ten years of herbal medicine research (1990–2000) // Int. J. Diabetes Metab. 2006. Vol. 14. P. 1–25.
117. Mohammed A., Ibrahim M.A., Islam M.S. African medicinal plants with antidiabetic potentials: a review // Planta Med. 2014. Vol. 80, Issue 05. P. 354–377.
118. Rashidi A.A., Mirhashemi S.M., Taghizadeh M., Pak Sarkhail P. Iranian medicinal plants for diabetes mellitus: a systematic review // J. Biol. Sci. 2013 May. Vol. 16, Issue 9. P. 401–411.
119. Warjeet Singh L. Traditional medicinal plants of Manipur as anti-diabetics // J. Med. Plants Res. 2011. Vol. 5. P. 677–687.
120. Davis P.A., Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis // J. Med. Food. 2011. Vol. 14. P. 884–889.
121. Howard M.E., White N.D. Potential benefits of cinnamon in type 2 diabetes // Am. J. Lifestyle Med. 2013 Jan/Febr. Vol. 7, Issue 1. P. 23–26.
122. Lu T., Sheng H., Wu J., Cheng Y. et al. Cinnamon extract improves fasting glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes // Nutr. Res. 2012. Vol. 32. P. 408–412.
123. Babu P.V., Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update // Curr. Med. Chem. 2008. Vol. 15. P. 1840–1850.
124. Higdon J.V., Frei B. Tea catechins and polyphenols: Health effects, metabolism, and antioxidant functions // Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 2003. Vol. 43. P. 89–143.
125. Hodgson J.M. Effects of tea and tea flavonoids on endothelial function and blood pressure: a brief review // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2006. Vol. 33. P. 838–841.
126. Nagao T., Komine Y., Soga S. et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyd-modified LDL in men // Am. J. Clin. Nutr. 2005. Vol. 81. P. 122–129.
127. Ажунова Т.А., Маркизов П.В. Антидиабетическая активность галеги лекарственной // Хим.-фарм. журн. 1994. Т. 28, № 6. С. 35–36.
128. Ашаева Л.А., Алханова Н.А., Ладыгина Е.Я., Артемова Н.П. и др. Сахароснижающие свойства настоя цветков липы // Фармация. 1985. Т. 34, № 3. С. 57–60.
129. Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. Действия экстракта листьев черники обыкновенной на течение патологического процесса аллоксан-индуцированного сахарного диабета // Фундаментальные исследования: Медицинские науки. 2010. № 4. С. 36–43.
130. Иванов В.В., Каракулова Е.В., Федорова Т.С., Калинин Г.И. Глутатионзависимые ферменты антиперекисной защиты в механизме противодиабетического действия тысячелистника азиатского // Новые достижения в создании лекарственных средств растительного происхождения. Томск: Печатная мануфактура, 2006. С. 132–135.
131. Корпачев В.В., Ховака В.В., Середа О.В. Дослідження цукрознижувальної активності й токсичності алкалоїдів козлятника лікарського // Фітотерапія (МОЗ України). 2004. № 2. С. 43–46.
132. Морозова В.Е., Макарова Л.М., Погорельый В.Е. и др. Изучение гипогликемической и глюкозурической активности настоев черники пазушной, черники волосистой и голубики // Дальневосточ. мед. журн. 2005. № 1. С. 67–70.
133. Эскина К.А. Антиоксидантное действие силимарина при экспериментальном сахарном диабете // Новые достижения в создании лекарственных средств растительного происхождения. Томск: Печатная мануфактура, 2006. С. 374–378.
134. Губергриц А.Я., Соломченко Н.И. Лекарственные растения Донбасса. 5-е изд. Донецк, 1990. 280 с.

References

1. Tutelyan V.A., Smirnova E.A. The role of food micro-ingredients in the creation of modern power. In: Tutelyan V.A., Nechaev A.P. (eds). Food micro-ingredients in the creation of modern foods. Moscow: DeLi plyus, 2014: 10–24. (in Russian)

2. Tutelyan, V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N., et al. Scientific basis for a healthy diet. Moscow: Panorama, 2010: 816 p. (in Russian)
3. Tutelyan V.A. On the norms of physiological requirements in energy and nutrients for different groups of the Russian population. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; Vol. 1: 4–15. (in Russian)
4. Tkachenko E.I., Uspenskii Yu.P. Meals microbiocenosis and human intelligence. Saint Petersburg: Spetslit, 2006: 590 p. (in Russian)
5. Tutelyan V.A., Popova T.P. New strategies in clinical nutrition. Moscow: Meditsina, 2002: 144 p. (in Russian)
6. Tutelyan V.A., Spirichev V.B., Sukhanov B.P., Kudasheva V.A. Micronutrients in the diet of healthy and sick person. Moscow: Kolos, 2002: 423 p. (in Russian)
7. Aksenov I.V., Trusov N.V., Avrenyeva L.I., Guseva G.V., et al. Effects of rutin on the activity of antioxidant enzymes and xenobiotic-metabolizing enzymes in liver of rats fed diets with different level of fat. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (5): 4–11. (in Russian)
8. Tutelyan V.A., Kiseleva T.L., Kochetkova A.A., Kiseleva M.A. Methodological approaches to the creation of specialized formulations of foods for diabetics on the basis of national experience of traditional medicine. *Traditsionnaya meditsina [Traditional Medicine]*. 2015; Vol. 3 (42). (in Russian)
9. Vorobyeva V.M., Vorobyeva I.P., Kochetkova A.A., Sharafetdinov Kh.Kh., et al. Modification of the carbohydrate composition of the confections for people with type 2 diabetes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (6): 66–73. (in Russian)
10. Tutelyan V.A. Therapeutic feeding: modern approaches to standardization of diet therapy. Moscow: Dinastiya, 2010: 304 p. (in Russian)
11. Kiseleva T.L., Karpeev A.A., Smirnova Yu.A., Amalitskii V.V., et al.; Kiselev T.L. (ed.). Medicinal properties of food plants. Moscow: Izdvo FNKETS TMDL Roszdrava, 2007: 533 p. (in Russian)
12. Kiseleva T.L., Chepkov V.N., Dronova M.A. The principles of diet therapy in traditional medical systems in the world and in modern medical practice. In: *Therapeutic properties of food plants*. Moscow: Izd-vo FNKETS TMDL Roszdrava, 2007: 9–56. (in Russian)
13. Lad V., Lad U. Ayurvedic cooking. Moscow: Sattva; Profil', 2008: 320 p. (in Russian)
14. Lazarenko V.G. Dietary and nutritional therapy in traditional Chinese medicine: history and modernity: a monograph. Izhevsk: Publisher Izhevsk State Technical Institute, 2009: 256. (in Russian)
15. Amirdovlat Amasiatsi. Useless for the Ignorant. Translated from Armenian by P.A. Vardanyan; «Nauchnoe nasledstvo». Moscow: Nauka, 1990; Vol. 13: 880 p. (in Russian)
16. Sy Kh., Luzina L., Sy Ts. Bases of Chinese medicine. Translated from Chinese E.V. Bervers, V.F. Shchichko. Moscow: Meditsina, 2009: 660 p. (in Russian)
17. Veysin' U., Lin U. Diet therapy. Food as drugs in Chinese medicine. Saint Petersburg: Logos, 1996: 132 p. (in Russian)
18. Temeli B., Trebut B. Power on the system of the five elements for mother and child. Saint Petersburg: Uddiyana, 2010: 256 p. (in Russian)
19. Cai J. Eating your way to health – dietotherapy in traditional Chinese medicine. Beijing: Foreign Languages Press, 1988: 141 p.
20. Kushnirenko E.Yu. Two flowers on the tree of medicine: Teachings of the Indo-Tibetan medicine health and longevity. Moscow; Voronezh: Zolotoe sechenie; MODEK, 1999: 480 p. (in Russian)
21. Sergeev I.A. Proper nutrition in Tibetan medicine. Moscow: Media Medika, 2007: 96 p. (in Russian)
22. Chzhud shi – a monument of medieval Tibetan culture; introduction of D.B. Dashiev, P.M. Nikolaev. Novosibirsk: Nauka, Sib. Otdelenie, 1988: 349 p. (in Russian)
23. Borodina V.I. (ed.). Ayurveda: A Guide to practical methods. Minsk: Vida-N, 2000: 320 p. (in Russian)
24. Tompson D. Ayurvedic nutrition for all areas of your body. Moscow: Feniks, 2006: 192 p. (in Russian)
25. Lele R.D. Ayurveda and modern medicine. Bombay: Bharatiya Vidya Bhavan, 1986: 539 p.
26. Kruchina E.N. Japan. Gastronomic symphony. Moscow: BBPG, 2007. 208 p.
27. Mohammed H., Siddiqui K. State of Unani Medicine in India. New Delhi: Central Council for Research in Unani Medicine, Ministry of Health and Family Welfare, Government of India, 1996: 80 p. (in Russian)
28. Kushi M., Kushi A. How to eat right: From the viewpoint of oriental medicine. Translated from French. Moscow: Letavr, 1995: 162 p. (in Russian)
29. Belleme J. Japanese foods that heal. Tokyo; Rutland; Singapore: Tuttle Publishing, 2007: 224 p.
30. Hippocrates. Works In: Selected Books. Translated of V.I. Rudnev; a comment of V.P. Karpov. Book 1. Moscow: Biomedgiz, 1936: 736 p.; Book 2. Moscow: Medgiz, 1944: 512 p.; Book 3. Moscow: Medgiz, 1941: 364 p. (in Russian)
31. Kiseleva T.L., Smirnova Yu.A., Blinkov I.L., Dronova M.A., et al.; Kiseleva T.L. (ed.). Brief encyclopedia of modern herbal medicine with the basics of homeopathy: Directory of Practitioners. Moscow: Izdatel'stvo Professional'noy assotsiatsii naturoterapevtov; 2010: 592 p. (in Russian)
32. Uzhegov G.N. The golden book of traditional medicine. Moscow: Veche, 2001: 592 p. (in Russian)
33. Kiseleva T.L., Smirnova Yu.A. Medicinal plants in the world medical practice: state regulation of the range and quality. Moscow: Izdatel'stvo Professional'noi assotsiatsii naturoterapevtov, 2009: 295 p. (in Russian)
34. Tutelyan V.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Lapik I.A., Vorobyeva I.P., et al. Priorities in the development of an optimized formulation of specialized foods for patients with type 2 diabetes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (6): 41–51. (in Russian)
35. Golovkin B.N., Rudenskaya R.N., Trofimova I.A., Shreter A.I.; V.F. Semikhov, ed. Biologically active substances of plant origin: in 3 vols. Moscow: Nauka, 2001. (in Russian)
36. Blinkov I.L. Biological basis of clinical and pharmacological regulation of adaptive reactions of the life activity. Moscow: Pul's, 2007: 608 p. (in Russian)
37. Blinkov I.L., Starodubov A.K., Suleimanov P.Sh., Shikh E.V. Trace elements (quick clinical encyclopedia). Khabarovsk: Izdat. tsentr IPKSH, 2004: 210 p. (in Russian)
38. Tutelyan V.A., Belousov Yu.B., Gurevich K.G. The safety and efficacy of bioactive substances of plant origin. Novosibirsk: EKOR-KNIGA, 2007: 316 p. (in Russian)
39. State Register of Medicinal Products. URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/> (in Russian)
40. Agafonova I.M. The collection of leaflets on herbalism: a practical guide for doctors phytotherapists and healers. Moscow: Miklosh, 2010: 160 p. (in Russian)
41. Blinov V.A. Medicinal plants in diabetes mellitus. Moscow: Raduga, 2000: 64 p. (in Russian)
42. Blinov V.A. Medicinal plants in diabetes mellitus. Moscow: Raduga, 2002: 64 p. (in Russian)
43. Zhukov A. God's healer: a handbook of medicinal herbs and plants. Moscow: OBRAZ, 2008: 572 p. (in Russian)
44. Bubenchikova V.N., Bubenchikov A.A., Filippenko N.G. Family medicine: herbal medicine at your home. Moscow: RIPOL KLASSIK; Kursk: GUIPP «Kursk», 2000: 320 p. (in Russian)
45. Bubenchikova V.N., Drozdova I.L. Wild strawberry. Kursk: KGMU, 2005: 136 p. (in Russian)
46. Goncharova T.A. Encyclopedia of medicinal plants: in 2 vols. 3rd ed. Moscow: Izd. Dom MSP, 2001. Vol. 1: 559 p., Vol. 2: 528 p. (in Russian)
47. Gorbunova T.A. Treatment with plants: formulation handbook. Moscow: Argumenty i fakty, 1994: 304 p. (in Russian)
48. Gubanov I.A., Kiseleva K.V., Novikov V.P. Wild useful plants. 2nd ed. Moscow: MGU, 1993: 300 p. (in Russian)
49. Daryanina P.A., Daryanin V.Yu. Healing gift of plants. Novosibirsk: Novosibirskoe knizhnoe izdatel'stvo, 1994: 128 p. (in Russian)
50. Dremova N.B., Bubenchikova V.N., Drozdova I.L., Dzharu M. Modern medicines and herbal medicine in treatment of diabetes mellitus: a teaching aid. Kursk: KGMU, 2003: 64 p. (in Russian)
51. Zakharov Yu.A. Diabetes: herbs and insulin. Moscow: Kolos, 2006: 160 p. (in Russian)

52. Zobern V. Orthodox healer. Moscow: Russkaya missiya, 2008: 475 p. (in Russian)
53. Zubitskaya N.P., Nikolaichuk L.V. Child treats nature: medicines from plants, plants in the diet, plants in nutrition, healing baptistry. Kiev: Interpress LTD, 2001: 287 p. (in Russian)
54. Ivanov V.I. Drugs in folk medicine. Moscow: Voenizdat, 1992: 448 p. (in Russian)
55. Kolesova V.G., Marchenko V.A., Syrovezhko N.V. Traditional (folk) medicine in the lens of science. Saint Petersburg: SPKhFA, 1998: 261 p. (in Russian)
56. Konstantinov A.A. East Family Medicine: A Collection of useful tips and recipes of traditional medicine. Khabarovsk: RIOTIP, 1995: 240 p. (in Russian)
57. Kortikov V.N., Kortikov A.V. Directory of traditional medicine. Rostov on Don: Feniks, 1996: 672 p. (in Russian)
58. Kostinskaya N.E. Children's green pharmacy. Minsk: Universitetskaya; Mezhdunarodnyi tsentr kul'tury knigi, 1999: 279 p. (in Russian)
59. Krylov A.A., Marchenko V.A. Guide to herbal medicine. Saint Petersburg: Piter, 2000: 416 p. (in Russian)
60. Krylov A.A., Marchenko V.A., Maksyutina N.P., Mamchur F.I. Phytotherapy in treatment of diseases of internal organs. Kiev: Zdorov'ya, 1991: 240 p. (in Russian)
61. Lavrenova, G.V. Home herbalist. Moscow: OLMA Media Grupp, 2010: 640 p. (in Russian)
62. Ladynina E.A., Morozova R.P. Fitoterapiya. Leningrad: Meditsina, 1987: 208 p. (in Russian)
63. Ladynina E.A. Herbal for all. Moscow: Mosgorpechat', 1993: 288 p. (in Russian)
64. Ladynina E.A. Wisdom herbs. Herbal medicine and homeopathy. Moscow: AiF Print, 2003: 364 p. (in Russian)
65. Lazebnyy A. (ed.). Medicinal plants and their application. L'vov: Svyato-Uspenskaya Pochaevskaya Lavra, 2004: 432 p. (in Russian)
66. Maznev N.I. Traditional methods of treating diseases. 3rd ed. Moscow: Stoletie, 1996: 560 p. (in Russian)
67. Maznev N.I. Medicinal plants: reference book. Moscow: Martin, 1999: 479 p. (in Russian)
68. Makhov A.A. Green pharmacy: medicinal plants of the Krasnoyarsk territory. 2nd ed. Krasnoyarsk: Kn. Izd-vo, 1980: 320 p. (in Russian)
69. Makhlayuk V.P. Medicinal plants in folk medicine. Moscow: Niva Rossii, 1992: 477 p. (in Russian)
70. Nikolaichuk L.V. Hypoglycemic plants. Minsk: Uradzhai, 1989: 191 p. (in Russian)
71. Nikolaichuk L. V. Diabetes treatment using plants. Minsk: Sovremennoe slovo, 1997: 256 p. (in Russian)
72. Nikolaichuk L.V. The healing power of plants. Recipes treatment and supply. Minsk: Krasiko-Prinat, 2002: 352 p. (in Russian)
73. Nikolaichuk L.V., Kozyuk E.P. Treatment with chamomile and calendula. 2nd ed. Minsk: Sovremennoe slovo, 2005: 192 p. (in Russian)
74. Nosal' M.A., Nosal' I.M.; Drobot'ko V.G. (ed.). Medicinal plants and their use in people. Kiev: Gosudarstvennoe meditsinskoe izdatel'stvo USSR, 1959: 255 p. (in Russian)
75. Orlova E.A. Herbal medicine: medical mysteries of nature. Moscow: TERRA-Knizhnyi klub, 2001: 560 p. (in Russian)
76. Pastushenkov L.V., Pastushenkov A.L., Pastushenkov V.L. Medicinal herbs: The use of traditional medicine and life. Saint Petersburg: DEAN, 1998: 384 p. (in Russian)
77. The practical application of medicinal plant collections: handbook In: Gomenyuk G.A., Danilenko V.P., Gomenyuk I.G., Danilenko I.V. Kiev: A.P.K., 2001: 432 p. (in Russian)
78. Preobrazhenskii V. Modern Encyclopedia of medicinal plants. Rostov on Don: BARO-PRESS, 2001: 592 p. (in Russian)
79. «Mirfazin» gathering. URL: <http://drugslib.ru/sbor-%E2%80%9Cmirfazin%E2%80%9D/> (in Russian)
80. Minedzhyan G.Z. Collection of folk medicine and non-traditional methods of treatment. Moscow: Tekhnoekos, 1991: 491 p. (in Russian)
81. Sedova A.B., Zorina E.V.; Oleshko G.I. (ed.). Medicinal plants in the treatment of diabetes. Monograph. Perm': GOU VPO «PGFA Roszdrava», 2006: 227 p. (in Russian)
82. Sidorov P.I. Doctor book: traditional recipes. Moscow: Voenizdat, 1992: 110 p. (in Russian)
83. Sklyarevskii L.Ya., Gubanov I.A. Medicinal plants in everyday life. 3rd ed. Moscow: Rosagropromizdat, 1989: 272 p. (in Russian)
84. Belyaev N.V. (ed.). Modern encyclopedia of herbs. Minsk: Sovremennyi literator, 1999: 928 p. (in Russian)
85. Sokolov P.Ya. Phytotherapy and phytopharmacology: a guide for physicians Moscow: Medical information agency, 2000: 976 p. (in Russian)
86. Sokolov P.Ya., Zamotaev I.P. Handbook of medicinal plants. Phytotherapy. 2nd ed. Moscow: Meditsina, 1988: 464 p. (in Russian)
87. Stoyanovskii D.N. How to cure the 200 most common diseases. Moscow: AST; Donetsk: Stalker, 2003: 296 p. (in Russian)
88. Secrets of traditional medicine In: From the practice of folk healers V.I. Korchana and K.B. Kulemzy. Moscow: Talisman, 1993: 240 p.
89. Tarasenko V.P., Ipat'ev V.A., Zorin V.P., Tarasenko I.A. Forest phytotherapy. Minsk: Uradzhai, 1999: 303 p. (in Russian)
90. Treskunov V.K., Treskunov K.A., Treskunova O.K. Fitoterapiya. – Moscow: RIPI, 1992: 145 p. (in Russian)
91. Turishchev P.N. Rational phytotherapy. Moscow: Informpechat', 2000: 240 p. (in Russian)
92. Putyrskii I., Prokhorov V. The universal encyclopedia of medicinal plants. Minsk: Knizhnyi dom; Moscow: Makhaon, 2000: 656 p. (in Russian)
93. Nikul'tseva T.M. Herbal medicine: Collection of People's unconventional methods of treatment. Moscow: Pavlin, 1993: 384 p.
94. Chikov P.P. Medicinal plants – the path to health. Moscow: Inzhener, 1997: 489 p. (in Russian)
95. The Encyclopedia of herbal teas In: A.Yu. Nesterovskaya, T.D. Rendyuk, L.Ya. Speshilov, N.Ya. Speshilova, et al. Moscow: KRON-PRESS, 1997: 592 p. (in Russian)
96. Arphasetin: State Register of medicinal products. URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View.aspx?ldreg=13158&isold=1&t (in Russian)
97. Grinkevich N.I., Sokol'skii I.N., Balandina I.A. The study of multi-plant collections In: Proceedings of the V All-Russian Congress of Pharmacists. Yaroslavl, 1987: 397–8. (in Russian)
98. Kurkin V.A. Basics of phytotherapy. Samara: Ofort; GOU VPO «Samgmu Roszdrava», 2009: 963 p. (in Russian)
99. Matkovskaya A.N., Trumpe T.E., Sokolov P.Ya. Phytotherapy in treatment of diabetes mellitus: lecture. Moscow: TsOLIUV, 1988: 22 p. (in Russian)
100. Matkovskaya A.N., Trumpe T.E. Phytotherapy in treatment of diabetes. Problemy endokrinologii (Problems of Endocrinology). 1991; Vol. 3: 35–8. (in Russian)
101. Minaeva V.G. Medicinal herbs of Siberia. 5th ed. Novosibirsk: Nauka, Sib. Otdelenie, 1991: 431 p. (in Russian)
102. Tsimbalist N.A., Stepanova T.A., Budo A.E. Standardization of hypoglycemic collections. Farmatsiya [Pharmacy]. 2005; Vol. 4: 12–4 (in Russian)
103. Tsimbalist N.A. Pharmacognostical studying and standardization of antidiabetic collection. Pharmacognostical studying of blueberry shoots. avtoref. Diss. Stavropol', 2008: 24 p. (in Russian)
104. Reshetnyak V.V., Tsigura I.V. Travnik. Kharkov: Prapor, 1992: 463 p. (in Russian)
105. Reshetnyak V.V., Tsigura I.V., Reshetnyak E.V. Travnik. Kiev: A.P.K., 2000: 496 p. (in Russian)
106. Tovstukha E.P. Ukrainian folk medicine: 1000 unique author's recipes. Kiev: Vidavnistvo «Ros'», 1994: 350 p. (in Ukrainian)
107. Dannikov N.I. Your herbalist. Moscow: Ripol Klassi, 2000: 543 p. (in Russian)
108. Dedov I.I. Diabetes – the most dangerous challenge to the world community. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2012; Vol. 1: 7–13. (in Russian)
109. Dedov I.I. Innovatsionnye Innovative technologies in the treatment and prevention of diabetes and its complications. Sakharnyi diabet [Diabetes Mellitus]. 2013; Vol. 3: 2–10. (in Russian)

110. Dedov I.I., Shestakova M.V., Ametov A.P., Antsiferov M.B., et al. Consensus Board of Experts of the Russian Association of Endocrinologists at the initiation and intensification of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes. *Sakharnyi diabet [Diabetes Mellitus]*. 2011; Vol. 4: 6–17. (in Russian)
111. Batorova P.M., Yakovlev G.P., Aseeva T.A. Directory of traditional Tibetan medicine medicinal plants. Novosibirsk: Nauka, 2013: 292 p. (in Russian)
112. Geng J., Huang W., Ren T., Ma X. Practical traditional Chinese medicine and pharmacology: herbal formulas. Beijing: New World Press, 1991: 259 p.
113. Eddouks M., Bidi A., El Bouhali B., Hajji L., et al. Antidiabetic plants improving insulin sensitivity. *J Pharm Pharmacol*. 2014 Sep; Vol. 66 (9): 1197–214.
114. Marles R.J., Farnsworth N.R. Antidiabetic plants and their active constituents. Review article. *Phytomedicine*. 1995 Oct; Vol. 2 (2): 137–89.
115. Patel D.K., Kumar R., Laloo D., Hemalatha S. Diabetes mellitus: An overview on its pharmacological aspects and reported medicinal plants having antidiabetic activity. *Asian Pac J Trop Biomed*. 2012 May; Vol. 2 (5): 411–20.
116. Bnouham M., Ziyat A., Mekhfi H., Tahri A., et al. Medicinal plants with potential antidiabetic activity – a review of ten years of herbal medicine research (1990–2000). *Int J Diabetes Metab*. 2006; Vol. 14: 1–25.
117. Mohammed A., Ibrahim M.A., Islam M.S. African medicinal plants with antidiabetic potentials: a review. *Planta Med*. 2014; Vol. 80 (05): 354–77.
118. Rashidi A.A., Mirhashemi S.M., Taghizadeh M., Pak Sarkhail P. Iranian medicinal plants for diabetes mellitus: a systematic review. *J Biol Sci*. 2013 May; Vol. 16 (9): 401–11.
119. Warjeet Singh L. Traditional medicinal plants of Manipur as anti-diabetics. *J Med Plants Res*. 2011; Vol. 5: 677–87.
120. Davis P.A., Yokoyama W. Cinnamon intake lowers fasting blood glucose: meta-analysis. *J Med Food*. 2011; Vol. 14: 884–9.
121. Howard M.E., White N.D. Potential benefits of cinnamon in type 2 diabetes. *Am J Lifestyle Med*. 2013 Jan/Febr; Vol. 7 (1): 23–6.
122. Lu T., Sheng H., Wu J., Cheng Y., et al. Cinnamon extract improves fasting glycosylated hemoglobin level in Chinese patients with type 2 diabetes. *Nutr Res*. 2012; Vol. 32: 408–12.
123. Babu P.V., Liu D. Green tea catechins and cardiovascular health: an update. *Curr Med Chem*. 2008; Vol. 15: 1840–50.
124. Higdon J.V., Frei B. Tea catechins and polyphenols: Health effects, metabolism, and antioxidant functions. *Crit Rev. Food Sci Nutr*. 2003; Vol. 43: 89–143.
125. Hodgson J.M. Effects of tea and tea flavonoids on endothelial function and blood pressure: a brief review. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; Vol. 33: 838–41.
126. Nagao T., Komine Y., Soga S. et al. Ingestion of a tea rich in catechins leads to a reduction in body fat and malondialdehyd-modified LDL in men. *Am J Clin Nutr*. 2005; Vol. 81: 122–9.
127. Azhunova T.A., Markizov P.V. Antidiabetic activity of galega officinalis. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal Pharmaceutical Chemistry Journal*. 1994; Vol. 28 (6): 35–6. (in Russian)
128. Ashaeva L.A., Alkhanova N.A., Ladygina E.Ya., Artemova N.P., et al. Hypoglycemic properties of the linden flower infusion. *Farmatsiya [Pharmacy]*. 1985; Vol. 34 (3): 57–60. (in Russian)
129. Dzhafarova R.E., Garaev G.Sh., Dzhafarkulieva Z.P. Actions of bilberry leaf extract for a pathological process alloxan-induced diabetes. *Fundamental'nye issledovaniya: Meditsinskie nauki*. 2010; Vol. 4: 36–43. (in Russian)
130. Ivanov V.V., Karakulova E.V., Fedorova T.P., Kalinkina G.I. Glutathione-dependent enzymes antiperoxide protection mechanism of antidiabetic actions of yarrow Asian. In: *New advances in the creation of herbal medicine*. Tomsk: Pechatnaya manufaktura, 2006: 132–5. (in Russian)
131. Korpachev V.V., Khovaka V.V., Sereda O.V. Research of glucose reducing activity and toxicity of Galega officinalis alkaloids. *Fitoterapiya (MOZ Ukraini)*. 2004; Vol. 2: 43–6. (in Ukrainian)
132. Morozova V.E., Makarova L.M., Pogorelyi V.E., et al. The study of hypoglycemic and glucosureaic activity of infusions axillary blueberry, hairy blueberry and bilberry. *Dal'nevostochnyy meditsinskiy zhurnal. [Far East Medical Journal]*. 2005; Vol. 1: 67–70. (in Russian)
133. Eskina K.A. The antioxidant effect of silymarin in experimental diabetes mellitus In: *New advances in the creation of herbal medicine*. Tomsk: Pechatnaya manufaktura, 2006: 374–8. (in Russian)
134. Gubergriits A.Ya., Solomchenko N.I. Medicinal plants of Donbass. 5th ed. Donetsk, 1990: 280 p. (in Russian)

Для корреспонденции

Бекетова Нина Алексеевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-30
 E-mail: beketova@ion.ru

Н.А. Бекетова, А.В. Погожева, В.М. Коденцова, О.А. Вржесинская, О.В. Кошелева,
 О.Г. Переверзева, Т.В. Аристархова, Л.Г. Левин, Н.Н. Денисова, А.К. Батурин

Витаминный статус жителей Московского региона

Vitamin status of citizens
 from Moscow Region

N.A. Beketova, A.V. Pogozeva,
 V.M. Kodentsova, O.A. Vrzhesinskaya,
 O.V. Kosheleva, O.G. Pereverzeva,
 T.V. Aristarhova, L.G. Levin,
 N.N. Denisova, A.K. Baturin

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

Проведена оценка витаминного статуса практически здоровых лиц (68 мужчин и 70 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (медиана – 37 лет), жителей Москвы и Московской области, по концентрации витаминов С, А, Е, В₂, В₁₂ и фолиевой кислоты в сыворотке крови. При анализе фактического питания частотным методом как у мужчин, так и у женщин отмечалось избыточное содержание в рационе жира (41,7 и 42,7% от общей калорийности), насыщенных жирных кислот (14,1 и 13,6%), добавленного сахара (11,1 и 11,0%), натрия и недостаточное – пищевых волокон (сниженное относительно рекомендуемого уровня в 2,5 раза). Ежедневное потребление витамина В₁ составляло 1,37±0,04 мг для мужчин и 1,06±0,07 мг для женщин, витамина В₂ – соответственно 1,72±0,06 и 1,62±0,07 мг, ниацина – 18,5±0,72 и 14,8±0,88 мг и не достигало оптимального уровня. Все обследованные были хорошо обеспечены витаминами А, С, Е и В₁₂: среднее содержание и медиана концентрации в сыворотке крови ретинола, токоферолов, аскорбиновой кислоты и кобаламинов находились в диапазоне оптимальных величин. Недостаток витаминов А и В₁₂ не выявлен ни у одного из обследованных. Частота обнаружения сниженной обеспеченности витаминами С и Е была незначительна и составила 2 и 8% соответственно. Наиболее выраженным был недостаток витамина В₂ и β-каротина – примерно у половины лиц. Всеми изученными витаминами были обеспечены только 34% практически здоровых лиц трудоспособного возраста; сочетанный недостаток 2 витаминов выявлен у 26%, 3 витаминов – у 8%. Женщины были лучше обеспечены рибофлавином и β-каротином. У лиц старше 30 лет уровень β-каротина и витамина Е был статистически значимо выше, чем у обследованных более младшего возраста. Лица с избыточной массой тела или ожирением были обеспечены β-каротином и фолатом хуже. Между уровнем в сыворотке крови фолиевой кислоты и гомоцистеина была выявлена отрицательная корреляционная зависимость (r=-0,262, p<0,05), между концентрацией фолиевой кислоты и уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности (r=0,356, p<0,01) и железа (r=0,378, p<0,05) – положительная.

Ключевые слова: витамины, концентрация в сыворотке крови, дефицит витаминов, фактическое питание, практически здоровые лица трудоспособного возраста

Evaluation of vitamin status in healthy individuals (68 men and 70 women) aged from 18 to 60 years (median – 37 years), residents of Moscow and the Moscow region has

been performed by means of determination of vitamin C, A, E, B₂, B₁₂ and folic acid level in blood serum. The nutrition was investigated by questionnaire method on frequency of food consumption. Both diet of men and women had excessive fat content (41.7 and 42.7% of total calories), saturated fatty acids (14.1 and 13.6%), added sugars (11.1 and 11.0%), sodium, and had lack of dietary fiber (2.5-fold reduced level comparing with RDA). Daily intake of vitamin B₁ was 1.37±0.04 mg for men and 1.06±0.07 mg for women, vitamin B₂ – respectively 1.72±0.06 and 1.62±0.07 mg, niacin – 18.5±0.72 and 14.8±0.88 mg and did not reach the optimal level. All persons were sufficiently supplied with vitamins A, C, E and B₁₂: mean and median of blood serum level of retinol, tocopherols, ascorbic acid and cobalamins were in the range of optimum values. The lack of vitamins A and B₁₂ has not been found in any person. The frequency of vitamin C and E insufficiency was insignificant and amounted to 2 and 8% respectively. The lack of vitamin B₂, and β-carotene was most pronounced and took place in about a half of individuals. Only 34% of healthy people of working age were sufficiently supplied with all vitamins. A combined lack of two vitamins was detected in 26%, of three vitamins – in 8%. Women were better supplied with riboflavin and β-carotene. The blood serum level of β-carotene and vitamin E was significantly higher in individuals older than 30 years compared with persons of younger age. Individuals with overweight or obesity were worse supplied with β-carotene and folate. A negative correlation was detected between the levels of serum folate and homocysteine concentration ($r=-0.262$, $p<0.05$). A positive correlation has been revealed between the concentration of folic acid and the level of HDL-C ($r=0.356$, $p<0.01$), and iron ($r=0.378$, $p<0.05$).

Keywords: vitamins, the serum concentration, vitamin deficiency, dietary intake, relatively healthy people of working age

Нарушение структуры питания, которое отмечается у населения России, неизбежно приводит к изменениям пищевого статуса, что способствует развитию неинфекционных алиментарно-зависимых заболеваний (атеросклероза, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, ожирения, желчнокаменной болезни, остеопороза и др.), которые составляют более половины причин общей смертности населения нашей страны [1–3].

По данным мониторинга витаминной обеспеченности различных групп населения, проводимого НИИ питания с 1987 г., дефицит витаминов характерен для всех регионов РФ и носит всесезонный характер [4–7]. Выборочные исследования показали, что недостаток витаминов группы В обнаруживается у 10–47% обследованных взрослых, каротиноидов – у 24–48%, витамина D – у 21%, витаминов Е и С – у 3–20%; всеми витаминами обеспечены 10–30% населения [5–7]. Выявляемые дефициты имеют характер сочетанной недостаточности витаминов. Полигиповитаминоз – недостаток трех витаминов и более – обнаруживается у 30–70% взрослых и детей [4, 5].

Целью работы явилось изучение витаминного статуса практически здоровых лиц трудоспособного возраста, проживающих в мегаполисе.

Материал и методы

Проведена оценка витаминного статуса практически здоровых лиц (68 мужчин и 70 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет (медиана – 37 лет), жителей Москвы и Московской области, на базе отделения здорового

питания Амбулаторно-диагностического центра «Здоровое и лечебное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Оценку фактического питания частотным методом проводили с помощью компьютерной программы, разработанной в НИИ питания («Анализ состояния питания человека», версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.).

Антропометрические измерения включали определение у наблюдаемых лиц роста, массы тела, индекса массы тела (ИМТ) как отношения массы тела в килограммах к росту в метрах в квадрате. Биохимические показатели крови определяли с использованием анализатора ABX PENTRA 400 (HORIBA ABX SAS, Франция) в автоматическом режиме.

Определение содержания в сыворотке крови уровня гомоцистеина, витамина B₁₂ и фолиевой кислоты проводили с использованием иммунохемилюминесцентного автоматического анализатора Immulite 2000 XPi (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США). Концентрацию витаминов А (ретинола) и Е (сумма α- и γ-токоферолов), β-каротина в сыворотке крови определяли с помощью обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии [8], витамина В₂ (рибофлавина) – флуориметрически с использованием рибофлавинсвязывающего апобелка [9], витамина С (аскорбиновой кислоты) – визуальным титрованием реактивом Тильманса [10]. В качестве критериев обеспеченности витаминами С, А, Е и В₂ использовали величины, обоснованные в предыдущих исследованиях [4, 11, 12]. Лиц с показателями, не достигающими нижней границы нормы, считали недостаточно обеспеченными витамином.

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

Результаты и обсуждение

При анализе фактического питания как у мужчин, так и у женщин отмечалось избыточное содержание в рационе жира (41,7 и 42,7% от общей калорийности), насыщенных жирных кислот (14,1 и 13,6%), добавленного сахара (11,1 и 11,0%), натрия и недостаточное – пищевых волокон (сниженное относительно рекомендуемого уровня в 2,5 раза).

Ежедневное потребление витамина B_1 составляло $1,37 \pm 0,04$ мг для мужчин и $1,06 \pm 0,07$ мг для женщин, витамина B_2 – соответственно $1,72 \pm 0,06$ и $1,62 \pm 0,07$ мг, ниацина – $18,5 \pm 0,72$ и $14,8 \pm 0,88$ мг и не достигало оптимального уровня.

Как видно из табл. 1, все обследованные были хорошо обеспечены витамином А, среднее содержание и меди-

ана концентрации в сыворотке крови ретинола находились в диапазоне оптимальных величин. Недостаток витамина А (< 30 мкг/дл [4]) не выявлен ни у одного из обследованных, а у $1/4$ обследованных концентрация ретинола находилась вблизи верхней границы нормы или превышала ее. Уровень ретинола в сыворотке крови мужчин и женщин достоверно не различался (см. табл. 1), тогда как по результатам эпидемиологических исследований мужчины, как правило, обеспечены этим витамином лучше, чем женщины [7, 8, 13–15].

Ранее высокая концентрации ретинола была выявлена у спортсменов [12], принимавших дополнительно к рациону витамин А в дозе, превышающей рекомендуемый уровень суточного потребления, что косвенно может свидетельствовать о высоком уровне потребления этого микронутриента у обследованных в данной работе практически здоровых лиц. Хотя обеспеченность витамином А обследованных из различных возрастных групп достоверно не различалась (табл. 2), с увеличением возраста концентрация ретинола плавно повышалась: коэффициент корреляции Пирсона (r) составил $0,185$ ($p = 0,04$). Полученные результаты согласуются с данными аналогичных обследований 174 жителей России (от 22 до 60 лет) и 208 жителей Швейцарии (от 0,4 до 40 лет) [7, 16].

Концентрация в сыворотке крови β -каротина варьировала в широком диапазоне (от 1,1 до 175,3 мкг/дл), медиана находилась ниже нижней границы нормы (см. табл. 1). Примерно у половины всех обследованных концентрация была сниженной, что может отражать недостаток этих микронутриентов в питании на

Таблица 1. Обеспеченность витаминами и β -каротином жителей Московского региона

Витамин (границы нормы [11])	Обследованные (n)	Концентрация в сыворотке крови					Доля лиц со сниженной обеспеченностью, %
		$M \pm m$	процентиль			min-max	
			25-й	50-й	75-й		
Ретинол, мкг/дл (30–80 мкг/дл)	Все (127)	$64,5 \pm 1,8$	51,1	62,9	74,4	30,1–158,4	0
	Мужчины	$63,2 \pm 2,4$	50,5	61,1	70,2	37,7–121,1	0
	Женщины	$65,9 \pm 2,8$	51,4	65,0	77,0	30,1–158,4	0
Токоферолы, мг/дл (0,8–1,5 мг/дл)	Все (127)	$1,25 \pm 0,03$	1,01	1,21	1,47	0,63–2,06	7,9
	Мужчины	$1,25 \pm 0,04$	1,02	1,21	1,44	0,70–1,99	5,3
	Женщины	$1,26 \pm 0,04$	0,98	1,22	1,48	0,63–2,06	10,0
β -Каротин, мкг/дл (20–40 мкг/дл)	Все (127)	$24,1 \pm 2,3$	8,7	17,4	25,9	1,1–175,3	52,0
	Мужчины	$12,6 \pm 1,6$	4,6	8,8	16,5	1,1–68,1	77,2
	Женщины	$34,1 \pm 3,6^*$	15,6	23,1	44,4	5,5–175,3	31,4*
Аскорбиновая кислота, мг/дл (0,4–1,5 мг/дл)	Все (124)	$0,85 \pm 0,03$	0,60	0,80	1,10	0,3–2,2	1,6
	Мужчины	$0,70 \pm 0,04$	0,4	0,7	0,9	0,4–1,4	0
	Женщины	$0,98 \pm 0,04^*$	0,8	1,0	1,2	0,3–2,2	2,3
Рибофлавин, нг/мл (5–20 нг/мл)	Все (100)	$6,8 \pm 0,9$	3,2	5,3	7,4	0,3–37,1	45,0
	Мужчины	$5,5 \pm 0,8$	2,7	4,8	7,2	0,3–37,1	54,9
	Женщины	$8,3 \pm 1,7^*$	3,8	5,7	7,6	1,3–37,0	34,7*
Фолаты, мкг/л (3–24 мкг/л)	Все (138)	$8,1 \pm 0,7$	3,3	5,0	8,9	1,3–30,0	19,6
	Мужчины	$6,9 \pm 0,9$	3,0	4,4	7,2	1,3–30,0	23,9
	Женщины	$9,4 \pm 1,0^*$	4,1	6,7	10,3	1,6–30,0	15,5
Витамин B_{12} , нг/л (< 150 нг/л)	Все (70)	459 ± 27	284	395	559	160–1000	0
	Мужчины	419 ± 28	260	354	504	183–1000	0
	Женщины	$581 \pm 63^*$	348	549	808	160–1000	0

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

Таблица 2. Обеспеченность витаминами и β-каротином практически здоровых лиц двух возрастных групп

Витамин	Группы	n	Концентрация в сыворотке крови			Доля лиц со сниженной обеспеченностью, %
			M±m	Me	min-max	
Ретинол, мкг/дл	<30 лет	49	62,0±2,4	61,2	35,3–121,1	0
	30–59,9 лет	69	64,7±2,7	63,3	30,1–158,4	0
Токоферолы, мг/дл	<30 лет	49	1,16±0,04	1,15	0,63–1,99	12,5
	30–59,9 лет	69	1,30±0,04*	1,26	0,66–2,06	4,3
β-Каротин, мкг/дл	<30 лет	49	15,4±1,7	12,0	1,1–50,4	62,5
	30–59,9 лет	69	25,3±2,7*	18,1	1,2–106,8	50,0
Аскорбиновая кислота, мг/дл	<30 лет	48	0,82±0,04	0,8	0,4–1,6	2,1
	30–59,9 лет	66	0,84±0,04	0,8	0,3–2,2	1,5
Рибофлавин, нг/мл	<30 лет	42	5,8±0,8	4,9	0,3–27,1	52,4
	30–59,9 лет	53	6,3±0,7	5,4	0,3–37,1	41,5
Фолаты, мкг/л	<30 лет	35	7,3±1,3	4,6	1,3–30,0	20,0
	30–59,9 лет	80	8,7±0,9	5,9	1,7–30,0	21,5
Витамин В ₁₂ , нг/л	<30 лет	26	394±41	333	160–1000	0
	30–59,9 лет	40	505±38*	433	210–1000	0

Примечание. * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя лиц в возрасте до 30 лет.

фоне адекватного или даже повышенного потребления витамина А в виде ретинола. Между уровнем в крови ретинола и β-каротина корреляция не выявлялась ($p = 0,135$). Сниженный уровень каротиноидов был более характерен для мужчин: медиана концентрации была меньше нижней границы нормы в 2,3 раза, а недостаток микронутриента отмечался примерно у 77% лиц мужского пола. У женщин медиана концентрации β-каротина в сыворотке крови была в 2,6 раза выше ($p < 0,001$), чем у мужчин, а его сниженный уровень обнаруживался у женщин в 2,5 раза ($p < 0,05$) реже (см. табл. 1).

Концентрация токоферолов в сыворотке крови практически здоровых лиц в среднем по группе находилась в границах нормы (см. табл. 1). При этом у 8% обследованных содержание витамина в крови не достигало нижней границы нормы. Частота обнаружения сниженной обеспеченности витамином Е у женщин и мужчин достоверно не различалась. У обследованных в возрасте от 30 до 60 лет уровень токоферолов в сыворотке крови был статистически значимо выше на 12%, чем у более молодых лиц, что можно объяснить увеличением с возрастом содержания в крови транспортных липопротеидов (см. табл. 2). Аналогично витамину А с увеличением возраста концентрация витамина Е в крови повышалась: коэффициент корреляции Пирсона (r) составил 0,327 ($p < 0,001$), что согласуется с данными литературы [7, 16]. Между ИМТ и обеспеченностью витамином Е связи не выявлялось (табл. 3).

За исключением 2 женщин, все обследованные были адекватно обеспечены витамином С, из них оптимально (уровень в крови $> 0,7$ мг/дл [4]) – более 50%. Это согласуется с данными последних лет об улучшении обеспеченности населения этим витамином во все сезоны года [4].

Как следует из табл. 1, почти у половины обследованных уровень рибофлавина в сыворотке крови не достигал физиологической нормы, что отражает недо-

статочное потребление молочных и мясных продуктов – основных источников витамина В₂. В целом мужчины были обеспечены рибофлавином хуже: среди них в 1,6 раза чаще ($p < 0,05$) обнаруживался недостаток этого нутриента, а средний уровень в сыворотке крови был статистически значимо меньше на 34%, чем у женщин. Обеспеченность витамином В₂ двух возрастных групп достоверно не различалась (см. табл. 2), при этом существовала прямая достоверная связь между возрастом и концентрацией в крови этого микронутриента: коэффициент корреляции Пирсона составил 0,268 ($p = 0,007$). Взаимосвязь между ИМТ и обеспеченностью витамином В₂ не выявлена (см. табл. 3).

Практически здоровые обследуемые были удовлетворительно обеспечены фолатами: величины среднего значения и медианы концентрации в сыворотке крови этого витамина располагались в области оптимальных значений. Недостаток этого витамина был выявлен у каждого пятого обследуемого (см. табл. 1). Содержание фолатов, а также частота обнаружения их сниженного уровня в сыворотке крови лиц моложе 30 лет достоверно не отличались от соответствующих показателей у лиц старшего возраста (см. табл. 2). Хотя уровень фолатов в сыворотке крови лиц с нормальной, избыточной массой тела и ожирением достоверно не различался, доля лиц с недостатком среди обследованных с нормальной массой тела была в 1,9–2,2 раза ниже (см. табл. 3).

Была выявлена отрицательная корреляционная зависимость между уровнем в сыворотке крови фолатов и концентрацией гомоцистеина ($r = -0,262$, $p < 0,05$) и положительная – с концентрацией холестерина ЛПВП ($r = 0,356$, $p < 0,01$), железа ($r = 0,378$, $p < 0,05$).

Содержание в сыворотке крови витамина В₁₂ находилось в пределах нормы у всех обследованных (см. табл. 1). В отношении витамина В₁₂ известно, что его дефицит встречается редко и обычно обусловлен не недостаточным поступлением с пищей, а нарушением его всасывания в кишечнике. Среднее содержание фо-

Таблица 3. Обеспеченность витаминами и β -каротином практически здоровых лиц в зависимости от индекса массы тела

Витамин	ИМТ, кг/м ²	n	Концентрация в сыворотке крови			Количество лиц со сниженной обеспеченностью, %	
			M \pm m	процентиль			
				25-й	50-й		75-й
Ретинол, мкг/дл	<25	38	63,2 \pm 2,8	51,2	62,9	74,4	0
	25–29,9	45	66,1 \pm 3,3	52,5	64,4	75,1	0
	\geq 30	31	67,5 \pm 3,2	55,8	65,0	75,4	0
Токоферолы, мг/дл	<25	38	1,25 \pm 0,05	0,97	1,25	1,44	7,9
	25–29,9	45	1,21 \pm 0,05	1,00	1,10	1,37	4,4
	\geq 30	31	1,35 \pm 0,06	1,18	1,39	1,57	6,5
β -Каротин, мкг/дл	<25	38	31,5 \pm 4,8	10,4	22,8	39,9	36,8
	25–29,9	45	22,2 \pm 3,3**	5,3	10,7	37,1	53,3
	\geq 30	31	14,2 \pm 1,5*	7,3	13,9	21,2	67,7*
Аскорбиновая кислота, мг/дл	<25	37	0,94 \pm 0,07	0,6	1,0	1,2	2,7
	25–29,9	44	0,82 \pm 0,04	0,7	0,7	1,0	0
	\geq 30	29	0,81 \pm 0,06	0,5	0,8	1,0	3,4
Рибофлавин, нг/мл	<25	33	7,1 \pm 1,0	3,2	6,2	7,9	42,4
	25–29,9	35	5,5 \pm 0,6	2,8	5,2	7,8	48,6
	\geq 30	23	5,3 \pm 0,5	3,7	5,5	7,3	39,1
Фолаты, мкг/л	<25	42	8,7 \pm 1,3	3,5	5,8	9,0	11,9
	25–29,9	49	7,2 \pm 1,0	2,9	4,5	8,8	26,5*
	\geq 30	35	8,3 \pm 1,3	4,0	5,9	9,3	22,9
Витамин В ₁₂ , нг/л	<25	21	495 \pm 60	281	427	762	0
	25–29,9	30	421 \pm 41	223	371	530	0
	\geq 30	17	482 \pm 46	344	440	553	0

Примечание. Статистически значимое отличие от показателя лиц с нормальной массой тела: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$.

латов и кобаламинов в сыворотке крови женщин было выше в 1,4 раза, чем у мужчин. В группе лиц в возрасте от 30 до 60 лет уровень витамина В₁₂ был достоверно выше в 1,3 раза, чем у более молодых (см табл. 2), при этом существовала положительная корреляция между возрастом и уровнем в крови микронутриента ($r=0,272$, $p=0,025$). Обеспеченность витамином В₁₂ обследованных с нормальной, избыточной массой тела и ожирением достоверно не различалась (см. табл. 3).

Таким образом, все обследованные были хорошо обеспечены витаминами А, С, Е и В₁₂: среднее содержание и медиана концентрации в сыворотке крови ретинола, токоферолов, аскорбиновой кислоты и кобаламинов находились в диапазоне оптимальных величин. Недостаток витаминов А и В₁₂ не выявлен ни у одного из обследованных. Частота обнаружения сниженной

обеспеченности витаминами С и Е была незначительна и составила 2 и 8% соответственно. Наиболее выраженным был недостаток витамина В₂ и β -каротина – примерно у половины лиц. Всеми изученными витаминами были обеспечены только 34% практически здоровых лиц трудоспособного возраста; сочетанный недостаток 2 витаминов был выявлен у 26%, 3 витаминов – у 8%. Проблема витаминной недостаточности имеет место во многих странах, в том числе экономически развитых. Учитывая достаточно редкое использование в питании населения витаминно-минеральных комплексов и опыт других стран, наиболее эффективным и экономически выгодным способом ее решения следует признать регламентированное обогащение микронутриентами пищевых продуктов массового потребления [17, 18].

Сведения об авторах

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва):

Бекетова Нина Алексеевна – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: beketova@ion.ru

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

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ

E-mail: kodentsova@ion.ru

Вржесинская Оксана Александровна – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: vr.oksana@yandex.ru

Кошелева Ольга Васильевна – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: kosheleva@ion.ru

Переверзева Ольга Георгиевна – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: mailbox@ion.ru

Аристархова Татьяна Владимировна – научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: mailbox@ion.ru

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

E-mail: mailbox@ion.ru

Денисова Наталья Николаевна – научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания и генодиагностики алиментарно-зависимых заболеваний

E-mail: denisova-55@yandex.ru

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

E-mail: baturin@ion.ru

Литература

1. Тутельян В.А., Батурин А.К. Влияние питания на здоровье и активное долголетие человека: современный взгляд. Будущее продовольственной системы России (в оценках экспертного сообщества) / под ред. В.Ф. Лишенко. М.: Экономика, 2014. 309 с.
2. Тутельян В.А., Погожева А.В., Егоренкова Н.П., Левин Л.Г. и др. Диагностика риска неинфекционных заболеваний // Якут. мед. журн. 2015. № 3 (51). С. 74–76.
3. Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Батурин А.К., Пескова Е.В. и др. Разработка системы диагностики и алиментарной профилактики неинфекционных заболеваний // Альманах клин. мед. 2015. № 1. С. 67–74.
4. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН) // Вопр. питания. 2010. Т. 79, № 3. С. 68–72.
5. Коденцова В.М. Обеспеченность витаминами населения России // Переработка молока. 2015. № 5. С. 47–51.
6. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В. и др. Оценка витаминного статуса студентов Московского вуза по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови // Вопр. питания. 2015. Т. 84, № 5. С. 66–77.
7. Бекетова Н.А., Спиричева Т.В., Переверзева О.Г., Кошелева О.В. и др. Изучение обеспеченности водо- и жирорастворимыми витаминами взрослого трудоспособного населения в зависимости от возраста и пола // Вопр. питания. 2009. Т. 78, № 6. С. 53–59.
8. Якушина Л.М., Бекетова Н.А., Бендер Е.Д., Харитончик Л.А. Использование методов ВЭЖХ для определения витаминов в биологических жидкостях и пищевых продуктах // Вопр. питания. 1993. № 1. С. 43–48.
9. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B. Fluorimetric riboflavin titration in plasma by riboflavin-binding apoprotein as a method for vitamin B₂ status assessment // Ann. Nutr. Metab. 1995. Vol. 39. P. 355–360.
10. Коденцова В.М., Харитончик Л.А., Вржесинская О.А., Переверзева О.Г. и др. Уточнение критериев обеспеченности организма витамином С // Вопр. мед. химии. 1995. Т. 41, № 1. С. 53–57.
11. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Спиричев В.Б., Алексеева И.А. и др. Сравнительная оценка рибофлавинового статуса организма с помощью различных биохимических методов // Вопр. питания. 1994. Т. 63, № 6. С. 9–12.
12. Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Вржесинская О.А. и др. Обеспеченность витаминами-антиоксидантами спортсменов, занимающихся зимними видами спорта // Вопр. питания. 2013. Т. 82, № 6. С. 49–57.
13. Спиричев В.Б., Блажевич Н.В., Исаева В.А. Обеспеченность витамином А и каротиноидами взрослого и детского населения различных регионов СНГ // Вопр. питания. 1995. № 5. С. 3–8.
14. Спиричев В.Б., Блажевич Н.В., Коденцова В.М., Исаева В.А. и др. Обеспеченность витаминами взрослого населения Российской Федерации и ее изменения в 1983–1993 гг. Сообщение I. Витамины С, Е, А и каротин // Вопр. питания. 1995. № 4. С. 5–12.
15. Ballew C., Bowman B.A., Sowell A.L., Gillespie C. Serum retinol distributions in residents of the United States: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994 // Am. J. Clin. Nutr. 2001. Vol. 73, N 3. P. 586–593.
16. Winklhofer-Roob V.M., van't Hof M.A., Shmerling D.H. Reference values for plasma concentrations of vitamin E and A and carotenoids in a Swiss population from infancy to adulthood, adjusted for seasonal influences // Clin. Chem. 1997. Vol. 43, N 1. P. 146–153.
17. Коденцова В.М., Погожева А.В., Громова О.А., Ших Е.В. Витаминно-минеральные комплексы в питании взрослого населения // Вопр. питания. 2015. Т. 84, № 6. С. 24–33.
18. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В. Анализ отечественного и международного опыта использования обогащенных микроэлементными пищевых продуктов и йодирования соли // Микроэлементы в медицине. 2016. Т. 16, № 4. С. 3–20.

References

1. Tutelian V.A., Baturin A.K. The impact of nutrition on health and active longevity of man: a modern view. The future of Russia's food systems (assessment of the expert community) In: V.F. Lishenko (ed.). Moscow: Economics, 2014: 309 p. (in Russian)
2. Tutelian V.A., Pogozeva A.V., Egorenkova N.P., Levin L.G., et al. Diagnosis of the risk of non-communicable diseases. Yakut Medical Journal]. 2015; Vol. 3 (51): 74–76. (in Russian)
3. Pogozeva A.V., Sorokina E.Y., Baturin A.K., Peskova E.V. et al. Development of diagnostic systems and nutritional prevention of noncommunicable diseases. [Almanac of Clinical Medicine]. 2015; Vol. 1: 67–74. (in Russian)
4. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B. The alteration of vitamin status of adult population of the Russian Federation in 1987–2009 (To the 40th anniversary of the Laboratory of vitamins

- and minerals of Institute of Nutrition at Russian Academy of Medical Sciences). *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2010; Vol. 79 (3): 68–72. (in Russian)
5. Kodentsova V.M. Vitamin status of Russia's population [Processing of Milk]. 2015; Vol. 5: 47–51. (in Russian)
 6. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., et al. Estimation of vitamin status of Moscow students according to data on vitamins intake and their levels in blood. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; Vol. 84 (5): 64–75. (in Russian)
 7. Beketova N.A., Spiricheva T.V., Pereverzeva O.G., Kosheleva O.V., et al. The influence of age and sex on fat- and water-soluble vitamins sufficiency of adulthood. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2009; Vol. 78 (6): 53–9. (in Russian)
 8. Iakushina L.M., Beketova N.A., Bender E.D., Kharitonchik L.A. Methods of high-performance liquid chromatography for determining vitamin levels in biologic fluids and food products. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 1993; Vol. 1: 43–8. (in Russian)
 9. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B. Fluorimetric riboflavin titration in plasma by riboflavin-binding apoprotein as a method for vitamin B₂ status assessment. *Ann Nutr Metab*. 1995; Vol. 39: 355–60.
 10. Kodentsova V.M., Kharitonchik L.A., Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., et al. Improvement of the criteria of vitamin C consumption in a body. *Voprosy meditsinskoy khimii* [Problems of Medical Chemistry]. 1995; Vol. 41 (1): 53–7. (in Russian)
 11. Vrzhesinskaia O.A., Kodentsova V.M., Spirichev V.B., Alekseeva I.A., et al. Comparative biochemical evaluation of riboflavin body status. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 1994; Vol. 63 (6): 9–12. (in Russian)
 12. Beketova N.A., Kosheleva O.V., Pereverzeva O.G., Vrzhesinskaya O.A., et al. Vitamin-antioxidant sufficiency of winter sports athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; Vol. 82 (6): 49–57. (in Russian)
 13. Spirichev V.B., Blazeevich N.V., Isaeva V.A. Provision with vitamin A and carotenoids of adults and children of different regions of the CIS. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 1995; Vol. 5: 3–8. (in Russian)
 14. Spirichev V.B., Blazheevich N.V., Kodentsova V.M., Isaeva V.A., et al. The vitamin allowance of the adult population of the Russian Federation and its changes in 1983–1993. 1. Vitamins C, E, A and carotene. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 1995; Vol. 4: 5–12.
 15. Ballew C., Bowman B.A., Sowell A.L., Gillespie C. Serum retinol distributions in residents of the United States: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Am J Clin Nutr*. 2001; Vol. 73 (3): 586–93.
 16. Winklhofer-Roob B.M., van't Hof M.A., Shmerling D.H. Reference values for plasma concentrations of vitamin E and A and carotenoids in a Swiss population from infancy to adulthood, adjusted for seasonal influences. *Clin Chem*. 1997; Vol. 43 (1): 146–53. (in Russian)
 17. Kodentsova V.M., Pogozeva A.V., Gromova O.A., Shikh E.V. Vitamin-mineral supplements in nutrition of adults. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; Vol. 84 (6): 24–33. (in Russian)
 18. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V. The analysis of domestic and international policy of food fortification with trace elements and salt iodization. [Trace Elements in Medicine]. 2015; Vol. 16 (4): 3–20. (in Russian)

Для корреспонденции

Дыдыкин Андрей Сергеевич – кандидат технических наук, доцент, руководитель отдела научно-прикладных и технологических разработок ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова»
Адрес: 109316, г. Москва, ул. Талалихина, д. 26
Телефон: (495) 676-75-41
E-mail: dpitanie@mail.ru

А.Н. Богатырев, А.С. Дыдыкин, М.А. Асланова, Л.В. Федулова, А.В. Устинова

Оценка эффективности использования йодсодержащих добавок в мясных кулинарных изделиях для детского питания

Assessment of the using effectiveness of iodine containing additives in development of meat products for child nutrition

A.N. Bogatyrev, A.S. Dydykin, M.A. Aslanova, L.V. Fedulova, A.V. Ustinova

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова», Москва
Gorbatov All-Russian Meat Research Institute, Moscow

В работе изучена эффективность йодсодержащих добавок на основе сывороточного белка и на основе белка молока (казеина) в сравнении с йодированной солью в составе мясных кулинарных изделий, предназначенных для детского питания, в опытах на лабораторных животных. Было исследовано 4 варианта кулинарных изделий: 1 – контрольный, 2 – обогащенный йодсодержащими белками молока (казеин), 3 – обогащенный йодсодержащими сывороточными белками, 4 – обогащенный йодированной солью. Обогащение кулинарных изделий проводили на уровне 15% от суточной нормы потребности в йоде для детей в возрасте 7–12 лет. Содержание йода в 100 г продуктов составляло 20 мкг. Крысы (исходная масса тела 140 ± 20 г, $n=80$) были случайным образом разделены на 5 групп (контрольная, интактная и 3 опытных). 1-я и 5-я группы состояли из животных, потреблявших на протяжении всего эксперимента стандартный рацион вивария. Крысы 2–4-й групп получали обогащенный йодом (2 мкг/сут) рацион: 2-й группе в корм вводили образец № 2; 3-й группе – образец № 3; 4-й группе – образец № 4. Первый этап эксперимента профилактический: животные потребляли исследуемые йодсодержащие добавки в составе кулинарных изделий. Второй этап эксперимента заключался в моделировании с 26-х до 50-х суток у животных мерказолилового (50 мг на 1 кг массы тела) гипотиреоза (йододефицита). Полученные данные по окончании эксперимента свидетельствуют, что наибольший эффект для коррекции йодной недостаточности был достигнут при использовании кулинарных изделий, обогащенных йодсодержащими сывороточными белками (образец № 3): у животных 3-й группы уровень тироксина восстановился на 98,7% по сравнению с показателями интактной группы, трийодтиронина – на 100%, тиреотропного гормона – на 89,3%. Данный эффект был подтвержден гематологическими и биохимическими исследованиями крови животных (достоверное снижение содержания в цельной крови лейкоцитов на 28%, а также гранулоцитов – на 44%, моноцитов – на 42% по сравнению с контролем), а также динамикой изменения их массы тела (прирост составил 20,3%, приближаясь к таковому у интактных животных – 26,4%, в то время как у крыс контрольной группы – 2,6 %).

Ключевые слова: кулинарные изделия, йодсодержащие сывороточные белки, йодсодержащие белки молока (казеин), йодированная соль, тиреоидные гормоны, крысы, йодтирозин

The effectiveness of iodine containing additives on the basis of whey protein and milk protein casein compared to iodized salt in the composition of meat minced semi-finished products for child nutrition was examined in the experiment on laboratory animals. Four variants of the semi-finished products were investigated: 1 – control; 2 – enriched with iodine containing milk protein casein; 3 – enriched with iodine containing whey proteins; 4 – enriched with iodized salt. The semi-finished products were enriched at the level of 15% of the daily norm of iodine requirement for children at the age of 7–12 years. Iodine content in 100 g of product was 20 µg. Rats (initial body weight 140±20 g, n=80) were divided into five groups (control, intact and three experimental groups). Groups 1 and 5 included the animals fed with a standard vivarium diet throughout the experiment. The rats from groups 2–4 were fed with the iodine enriched diet: group 2 received diet containing semi-finished products No. 2; group 3 sample No. 3 and group 4 – sample No. 4. The first stage of the experiment was aimed at accumulation of iodine in tissues and organs of animals consumed the tested iodine containing additives in the composition of semi-finished products. The second stage of the experiment consisted in simulation of the mercazolium-induced (50 mg/kg b.w.) hypothyroidism (iodine deficiency) and detection of preventive effects of iodine containing meat semi-finished products in a model of experimental hypothyroidism in rats. The data obtained upon the end of the experiment suggest that the highest effect for correction of iodine deficiency was achieved when using the culinary products enriched with iodine containing whey proteins (sample No. 3): the level of thyroxine (T4) was restored by 98.7% in the animals from group 3 compared to the indices of the intact group, T3 by 100%, TSH – by 89.3%. This effect was confirmed by the hematological and biochemical blood indexes, as well as the dynamics of their weight change: the level of white blood cells was significantly lower by 28%, granulocytes by 44%, monocytes by 42% compared to control rats; the weight gain of the animals of the 3 group was 20.3%, closer to that of intact animals – 26.4%, while in the control group it was 2.6 %.

Keywords: semi-finished products, iodine containing whey proteins, iodine containing milk protein casein, iodized salt, thyroid hormones, rats, iodothyrosine

По данным экспертов ВОЗ, в мире около 2 млрд человек, фактически 1/3 населения Земли, проживает в условиях йодного дефицита. Из них около 31% – это детское население, включая детей раннего, дошкольного и школьного возрастов. В Европе эта цифра значительно выше и составляет около 52% [1]. Активно растущие дети и подростки входят в особую группу риска по развитию йододефицитных заболеваний. Даже небольшой недостаток йода в питании детей снижает их интеллектуальное развитие и дальнейшие умственные способности. У детей, в питании которых отмечается дефицит йода, так называемый коэффициент интеллекта (IQ) минимум на 10–15% ниже, чем у сверстников, которые не испытывают недостатка йода в рационе [2].

Россия является страной, на территории которой практически не существует регионов с достаточным содержанием йода в воде и почве. Проблема нехватки йода у населения России обострилась после радиоактивных выбросов в Чернобыле, когда дефицит йода привел к увеличению риска возникновения нарушений функций щитовидной железы. Особая чувствительность к недостатку йода наблюдается у беременных женщин и детей раннего возраста [3]. На территории с природной склонностью населения к появлению зоба, а также на территориях, пострадавших от Чернобыльской аварии, результаты тестов IQ у детей были ниже среднестатистических показателей, что сказывалось на интеллектуальном развитии этих детей в дальнейшей взрослой жизни [1, 4, 5].

В данный момент самым распространенным методом борьбы с дефицитом йода является йодирование пищевой соли. Однако в связи с ограничениями на потребление соли в детском питании, обогащение йодом при добавлении йодированной соли возможно не более чем на 20% от суточной нормы потребления [6, 7].

В России в конце 1990-х гг. была разработана биологически активная йодсодержащая добавка на основе белка молока (казеина). Это органическое соединение йода, встроенного в молекулу молочного белка. На данный момент появилась другая форма органического йода на основе молочных сывороточных белков, которая является аналогом природного йодтирозина, содержащегося в продуктах животного и растительного происхождения.

В настоящее время в России рацион питания детей дошкольного и школьного возраста включает различные мясные продукты – колбасные изделия, ветчины, рубленые полуфабрикаты, готовые кулинарные блюда. В этих продуктах предусмотрена возможность обогащения йодом в количестве 15–30% от суточной физиологической нормы ребенка [8, 3].

Целью данной работы являлось исследование в эксперименте на животных эффективности применения

различных йодсодержащих добавок для обогащения кулинарных изделий, предназначенных для профилактики йододефицита у детей.

Материал и методы

В работе исследовали эффективность йодсодержащих добавок на основе белка сыворотки молока и на основе белка молока (казеин) в сравнении с йодированной солью в составе мясных кулинарных изделий в опытах на лабораторных животных.

Добавка на основе сывороточного белка представляет собой порошок светло-кремового цвета, растворимый в воде, с массовой долей органического йода 2–3%. Добавка на основе белка (казеин) – порошок желтоватого цвета, растворимый в воде при $pH > 7,5$, с массовой долей органического йода 7–9%.

Технология изготовления кулинарных изделий заключалась в измельчении охлажденной говядины с содержанием жира 6%, добавлении компонентов рецептуры (крупы манной, масла растительного, соли, воды), перемешивании, формовании и запекании. Было выработано 4 образца кулинарных изделий: № 1 – контрольный, № 2 – обогащенный йодсодержащими белками молока (казеин), № 3 – обогащенный йодсодержащими сывороточными белками, № 4 – обогащенный йодированной солью. Содержание в 100 г готовых изделий составляло: белка – 17,5 г, жира – 8 г. Обогащение кулинарных изделий проводили на уровне 15% от суточной нормы потребности в йоде детей в возрасте 7–12 лет с целью получения в 100 г готового продукта 20 мкг йода [9].

Для обеспечения заданного уровня йода в продукте норма внесения добавок в кулинарное изделие (с учетом потерь при кулинарной обработке) составила: йодсодержащих белков молока (казеин) – 0,4 г на 100 кг (для образца № 2); йодсодержащих сывороточных белков – 1,0 г на 100 кг (для образца № 3); йодированной соли – 850 г на 100 кг (образец № 4).

Массовую долю йода определяли по ГОСТ 31660-2012 Инверсионно-вольтамперометрический метод определения массовой концентрации йода.

Экспериментальные исследования проведены на 80 половозрелых белых крысах-самцах стока Вистар (масса тела 140 ± 20 г), полученных из филиала «Андреевка» ФГБУН «НЦБМТ» ФМБА России (Московская область, Солнечногорский район, п. Андреевка). Содержание, питание, уход за животными и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных, Международными рекомендациями (этический кодекс) по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Животные содержались в клетках TECNIPLAST тип IV S в стандартных условиях вивария при сходных условиях в отношении температуры (23 ± 2 °C), влажности ($48 \pm 2\%$), освещения (с 6.00 до 18.00), при свободном доступе к воде и пище [10].

Крысы были случайным образом разделены на 5 групп (контрольная, интактная и 3 опытных). 1-й (контрольной) группе в корм вводили образец № 1, 5-я (интактная) группа состояла из животных, потреблявших на протяжении всего эксперимента стандартный рацион вивария по ГОСТ Р 50258-92.

Крысы 2–4-й групп получали обогащенные йодом продукты в количестве 50% от суточной потребности по белку: животным 2-й группы взамен части рациона вивария в корм вводили образец № 2; 3-й группы – образец № 3; 4-й группы – образец № 4.

Животные всех групп на протяжении всего эксперимента получали не более 2 мкг йода, что соответствует их суточной потребности в данном микроэлементе [11]. При этом у животных 1-й и 5-й групп источником йода был виварный рацион, а у животных 2–4-й групп помимо виварного рациона – исследуемые продукты.

Первый этап эксперимента – профилактический. Длительность этапа составила 25 сут. В течение первого этапа животные потребляли исследуемые продукты, далее часть животных из каждой группы выводили из эксперимента.

Второй этап эксперимента заключался в моделировании на 26-е сутки у животных мерказолилового гипотиреоза (йододефицита) и в оценке эффективности йодсодержащих кулинарных изделий на модели экспериментального гипотиреоза крыс.

Животным ежедневно внутривенно вводили мерказолил в дозе 50 мг на 1 кг массы тела в течение 25 сут [12].

На протяжении эксперимента вели наблюдение за состоянием животных (поведением, состоянием шерстного покрова) и массой их тела, которую определяли с помощью электронных технических весов «Ohaus» («AdventurerPro», США) с точностью $\pm 0,1$ г. После первого этапа (на 25-е сутки) и по окончании эксперимента (51-е сутки) производили забор крови.

Общее клиническое исследование проб крови проводили на автоматическом ветеринарном гематологическом анализаторе «Abacusjuniorvet 2.7» («Diatron Messtechnik GmbH», Австрия), используя наборы реактивов («Diatron», Австрия). В крови животных определяли 18 показателей, представленных в табл. 2, 4.

Биохимические исследования проводили на полуавтоматическом биохимическом анализаторе («BioChemSA», США), используя наборы реактивов («HighTechnology», США). В крови животных определяли содержание общего белка, альбумина, билирубина общего, билирубина прямого, креатинина, мочевины, холестерина, триглицеридов, активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), щелочной фосфатазы.

В сыворотке крови определяли содержание тиреоидных гормонов с использованием метода твердофазного иммуноферментного анализа с помощью наборов ИФА-Т₄ и ИФА-Т₃, ИФА ТТГ («НВО Иммунотех», Россия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0, с применением *t*-критерия

Стьюдента, статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$. Математическая обработка данных включала расчет средних значений со стандартными ошибками ($M \pm m$).

Результаты и обсуждение

Результаты эксперимента на лабораторных животных показали, что состояние животных до начала эксперимента находилось в пределах физиологической нормы.

Введение в рацион животных исследуемых образцов на первом этапе эксперимента не сказывалось на клиническом состоянии подопытных животных – поведении, состоянии кожи, шерстного покрова и видимых слизистых оболочек, различий в потреблении корма и воды отмечено не было.

На протяжении первого этапа эксперимента динамика изменения массы тела животных опытных групп была положительной (табл. 1). Максимальная прибавка массы тела была отмечена у животных 3-й группы, в рацион которых вводили кулинарные изделия, обогащенные сывороточными белками, а также контрольной (1-я) и интактной (5-я) группы, находившихся на общевиновом рационе.

При гематологическом исследовании крови животных на 25-е сутки эксперимента не выявлено каких-либо значительных отклонений показателей животных опытных групп от интактной. Морфологические показатели крови животных, потреблявших кулинарные изделия, обогащенные йодсодержащими белками молока (образец № 2), максимально были приближены к показателям крыс 1-й и 5-й групп (контрольной и интактной). Анализ показателей животных 3-й группы, в рацион которых вводили кулинарные изделия, обогащенные йодсодержащими сывороточными белками, выявил повышение количества лейкоцитов (27%), а также увеличение количества лимфоцитов (41%) и моноцитов, не достигающее уровня достоверной значимости. При этом среди изменений гематологических показателей крыс, в рацион которых вводили кулинарные изделия с йодированной солью (4-я группа), стоит отметить увеличение коли-

чества лейкоцитов ($p > 0,05$), в том числе лимфоцитов ($p > 0,05$), моноцитов, смеси эозинофилов, базофилов и незрелых клеток ($p < 0,05$) (табл. 2).

Анализ гормонального статуса на 25-е сутки эксперимента показал (табл. 3), что у животных, в рацион которых вводили обогащенные йодом продукты, уровень тироксина (T_4) в крови достоверно не отличался от уровня гормона крови животных, не употреблявших обогащенные йодом продукты. При этом уровень трийодтиронина (T_3) у животных, потреблявших продукты, обогащенные сывороточными и молочными белками (2-я и 3-я группы), был выше, чем у контрольных и интактных животных, а у крыс 4-й группы, потреблявших кулинарные изделия с йодированной солью, уровень этого гормона был ниже, чем у животных контрольной и интактной групп. Снижение концентрации тиреотропного гормона (ТТГ) было выявлено у всех животных, в рацион которых вводили обогащенные йодом продукты, по сравнению с животными, потреблявшими контрольный продукт, и интактными крысами.

Таким образом, увеличение количества лимфоцитов, смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток у животных 3-й группы на фоне снижения содержания в сыворотке крови ТТГ ($p < 0,05$), повышения содержания T_3 ($p < 0,05$) и T_4 ($p > 0,05$), возможно, свидетельствует о том, что обогащение добавкой на основе йодсодержащих сывороточных белков мясных продуктов опосредованно стимулирует выработку гормонов щитовидной железы, которые, в свою очередь, изменяют функциональную активность иммунной системы и отдельных популяций иммукомпетентных клеток, в частности дифференцировку незрелых лимфоидных клеток [14]. Стоит отметить, что у животных 4-й группы, потреблявших обогащенные йодированной солью мясные полуфабрикаты, на фоне увеличения количества лимфоцитов, смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток, снижения гранулоцитов наблюдалось некоторое увеличение содержания тироксина (до 17%) и достоверное снижение содержания T_4 и ТТГ (до 30%).

На втором этапе эксперимента у животных (1–4-й групп) наблюдалась клиническая симптоматика развивающегося гипотиреоза различной выраженности – отмечалось снижение двигательной

Таблица 1. Динамика изменения массы тела животных в течение первого этапа эксперимента

Группа животных	Продолжительность первого этапа эксперимента, сут							Прирост массы тела, %
	1-е	5-е	9-е	13-е	17-е	21-е	25-е	
	средняя масса тела, г							
1-я	150,1±2,2	164±2,6	181,6±3,4	200,5±5,1	218,5±4,7	229,9±5,4	242,3±3,8*	61,4
2-я	147,2±4,1	166,8±6,5	180,2±5,6	189,8±6,1	199,3±5,4	206,9±4,9*	219,6±4,7*	48,9
3-я	139,5±6,7	164,8±7,4	175,8±7,4	195,7±6,3	206,9±5,8	212,8±5,5	225,7±5,3*	61,8
4-я	132,1±5,8	147,5±3,2*	152,6±4,1*	162,3±5,2*	169,6±4,7*	179,5±4,9*	194,6±5,5	47,3
5-я	145,7±3,1	162,4±4,2	178,9±2,9	191,6±3,7	208,5±3,5	223,3±4,5	233,5±3,7	60,2

Примечание. Здесь и в табл. 2, 4: * – статистическая значимость отличий от показателя животных интактной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2. Показатели общего анализа крови животных на 25-е сутки эксперимента

Показатель	Норма [13]	Группа животных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,6–12,6	9,4 \pm 0,2	9,6 \pm 2,3	11,2 \pm 0,8*	11,7 \pm 2,2	8,8 \pm 0,7
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,8–9,1	6,3 \pm 1,6	7,4 \pm 1,6	9,3 \pm 1,2	10,2 \pm 1,7	6,6 \pm 1,6
Содержание смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток, $\times 10^9/\text{л}$	0,02–0,25	0,20 \pm 0,01	0,26 \pm 0,02	0,23 \pm 0,08	0,29 \pm 0,04*	0,19 \pm 0,01
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,77–3,38	2,2 \pm 0,4	2,2 \pm 0,7	2,1 \pm 0,3	1,2 \pm 0,1	1,9 \pm 0,4
Лимфоциты, %	57,5–83,6	83,6 \pm 4,1	82,5 \pm 2,3	87,7 \pm 2,7	86,1 \pm 1,7	78,9 \pm 4,3
Моноциты, %	2,16–2,9	1,9 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1	2,9 \pm 0,4	3,1 \pm 0,5	2,2 \pm 0,3
Относительное содержание гранулоцитов	20–28	20,9 \pm 0,9	21,9 \pm 2,3	19,2 \pm 1,9	18,8 \pm 1,3	19,9 \pm 2,7
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,76–9,75	7,9 \pm 0,2	7,4 \pm 0,5	7,9 \pm 0,1	7,6 \pm 0,2	7,6 \pm 0,3
Гемоглобин, г/л	115–161	133,5 \pm 2,9*	128,5 \pm 1,5*	135,0 \pm 1,3*	127,3 \pm 3,6*	143,2 \pm 2,2
Гематокрит, %	37,6–50,6	32,5 \pm 0,9*	34,1 \pm 0,6*	31,7 \pm 0,8*	31,6 \pm 3,6*	39,6 \pm 1,0
Средний объем эритроцита, мкм ³	–	40,3 \pm 1,1	40,0 \pm 2,0	42,3 \pm 0,9	42,3 \pm 1,6	41,9 \pm 2,2
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	–	16,3 \pm 1,6	15,6 \pm 1,1*	16,5 \pm 0,2	16,5 \pm 0,8	18,9 \pm 0,5
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	–	385,5 \pm 2,9*	388,5 \pm 5,5*	388,0 \pm 0,7*	384,3 \pm 1,8*	363,1 \pm 6,8*
Ширина распределения эритроцитов, %	–	17,0 \pm 0,3*	16,2 \pm 0,6*	17,3 \pm 0,4*	15,4 \pm 0,3	14,3 \pm 0,3

Таблица 3. Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных на 25-е сутки эксперимента

Группа животных	Показатель		
	T ₄ , нмоль/л	T ₃ , нмоль/л	ТТГ, мкМЕ/л
1-я (контроль)	86,52 \pm 9,8	1,56 \pm 0,03	1,03 \pm 0,01
2-я	101,52 \pm 9,6	1,63 \pm 0,02* [^]	0,76 \pm 0,12* [^]
3-я	102,12 \pm 10,01	1,64 \pm 0,02* [^]	0,73 \pm 0,12* [^]
4-я	99,45 \pm 10,22	1,25 \pm 0,02* [^]	0,71 \pm 0,04* [^]
5-я (интакт)	85,33 \pm 8,7	1,49 \pm 0,06	1,06 \pm 0,08

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: * – достоверность отличий от показателя животных интактной группы ($p < 0,05$); [^] – достоверность отличий от показателя животных контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамика изменения массы тела животных в течение второго этапа эксперимента

Группа животных	Продолжительность второго этапа эксперимента (моделирование заболевания), сут						Прирост массы, %
	30-е	33-е	35-е	40-е	45-е	50-е	
	средняя масса тела животных, г						
1-я группа (контроль)	245,7 \pm 8,3	244,7 \pm 10,3	245,6 \pm 8,1*	249,2 \pm 10,2*	251,7 \pm 11,3*	252,2 \pm 9,7*	2,6
2-я группа	222,1 \pm 9,1	230,1 \pm 8,5	238,1 \pm 9,4*	243,4 \pm 9,9*	251,1 \pm 8,5*	256,9 \pm 7,9*	15,6
3-я группа	229,9 \pm 5,4	231,2 \pm 6,7	249,6 \pm 5,2*	273,2 \pm 6,4	276,0 \pm 5,9*	276,5 \pm 6,1*	20,3
4-я группа	176,5 \pm 11,7	175,9 \pm 9,2	176,7 \pm 8,7*	177,1 \pm 9,8*	177,4 \pm 9,5*	178,3 \pm 8,8*	1,0
5-я группа (интакт)	242,3 \pm 4,2	256,6 \pm 3,9	267,8 \pm 5,1	281,3 \pm 4,9	294,5 \pm 6,2	306,3 \pm 4,7	26,4

активности (гиподинамия), увеличение зоба, обнаруживаемое пальпацией, незначительное снижение аппетита. Наиболее выраженные изменения отмечались на 10–15-е сутки с начала моделирования заболевания у животных 1-й и 4-й групп.

С 25-х по 30-е сутки животные 1, 2, 3 и 5-й групп прибавляли в массе тела от 0,5 до 2 г, а у животных 4-й группы отмечалось снижение массы тела в среднем на 4 г/сут.

Начиная с 30-х суток у животных 1-й и 4-й групп отмечался самый низкий прирост массы тела. Максимальный прирост массы тела отмечен у интактных животных (табл. 4).

Гематологическое исследование по окончании второго этапа (50-е сутки) показало увеличение содержания лейкоцитов, смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов, незрелых клеток, гранулоцитов у животных всех опытных групп с моделью гипотериоза (1–4-я группы) по сравнению с показателями крови интактных животных (табл. 5). При этом у животных 2-й и 3-й групп, которым до моделирования заболевания в рацион вводили исследуемые продукты (образец № 2 и образец № 3 соответственно), по сравнению с показателями контрольных животных (1-я группа) наблюдалось достоверное снижение содержания в цельной крови лейкоцитов (до 30%), гра-

нулоцитов (до 40%) и моноцитов (до 20%) (см. табл. 5). У животных 4-й группы, потреблявших до моделирования заболевания продукты с йодированной солью, при сравнении с показателями животных контрольной 1-й группы в цельной крови наблюдалось достоверное снижение количества моноцитов (до 50%) и увеличение эритроцитов (до 5%).

Изменений биохимических показателей сыворотки крови животных (содержание общего белка, альбумина, билирубина общего, билирубина прямого, креатинина, мочевины, холестерина, триглицеридов, активность АСТ, АЛТ, ЛДГ и щелочной фосфатазы) на первом и на втором этапах эксперимента не выявлено.

При сравнительном анализе уровня тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных, в рацион которых вводили контрольные образцы кулинарных изделий (1-я группа), относительно показателей животных 2-й и 3-й групп можно отметить следующее. У контрольных животных (1-я группа) выявлено достоверное снижение T_4 в 1,8 раза, T_3 в 2,3 раза; при этом концентрация ТТГ, напротив, повышалась в 1,4 раза (табл. 6). У животных 2-й и 3-й групп, в рацион которых вводили йодсодержащие кулинарные изделия на основе йодсодержащих сывороточных белков и йодсодержащих белков молока (казеин), концентрация гормонов изменилась незначительно.

Несколько лучший эффект коррекции йодной недостаточности был достигнут при использовании кулинарных изделий, обогащенных йодсодержащими сывороточными белками (образец № 3) – уровень T_4 восстановился на 98,7% по сравнению с показателями интактной группы, T_3 – на 100%, ТТГ – на 89,3% (см. табл. 6).

У животных, потреблявших на протяжении 25 сут мясные кулинарные изделия, обогащенные йодированной солью, после развития йододефицита наблюдалось снижение содержания гормонов щитовидной железы и ТТГ по сравнению с животными интактной группы ввиду дефицита поступления йода. Со стороны гематологических показателей отмечалось повышение содержания лейкоцитов, в том числе гранулоцитов и незрелых клеток, что косвенно указывает на воспалительный ответ и гиперплазию фолликулярных клеток щитовидной железы [15]. Обогащение мясных продуктов добавками на основе йодсодержащих сывороточных белков и йодсодержащих белков молока (казеин) оказывает протективный эффект у крыс с моделью йододефицита. Вероятно, органически связанный йод лучше усваивается, тем самым способствуя выработке оптимального количества ТТГ и образованию T_4 , компенсируя недостаток йода [16].

Таблица 5. Показатели общего анализа крови животных в конце эксперимента (50-е сутки)

Показатель	Норма [13]	Группа животных				
		1-я	2-я	3-я	4-я	5-я
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,6–12,6	14,4 \pm 0,6*	10,7 \pm 1,6 [^]	10,4 \pm 1,3 [^]	12,2 \pm 2,4	7,7 \pm 0,6 [^]
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,8–9,1	9,3 \pm 1,4	6,2 \pm 1,6	5,5 \pm 1,1	7,4 \pm 0,2	6,6 \pm 0,9
Содержание смеси моноцитов, эозинофилов, базофилов и незрелых клеток, $\times 10^9/\text{л}$	0,02–0,25	0,7 \pm 0,1*	0,6 \pm 0,2*	0,4 \pm 0,1	0,6 \pm 0,2	0,15 \pm 0,01 [^]
Гранулоциты, $\times 10^9/\text{л}$	1,77–3,38	6,3 \pm 0,5*	3,9 \pm 0,8 [^]	3,5 \pm 0,9 ^{^*}	5,5 \pm 1,7	2,3 \pm 0,5 [^]
Лимфоциты, %	57,5–83,6	60,6 \pm 4,1*	62,6 \pm 4,1*	75,7 \pm 1,2	59,8 \pm 3,6*	79,3 \pm 3,7 [^]
Моноциты, %	2,16–2,9	9,9 \pm 0,2*	7,9 \pm 0,4 ^{^*}	4,2 \pm 0,8 ^{^*}	4,6 \pm 1,3 [^]	2,4 \pm 0,1 [^]
Относительное содержание гранулоцитов	20–28	50,9 \pm 0,9*	31,9 \pm 4,9 [^]	31,9 \pm 9,7	47,1 \pm 8,8*	21,3 \pm 1,9 [^]
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	6,76–9,75	7,9 \pm 0,2	8,6 \pm 0,3	7,5 \pm 0,6	8,3 \pm 0,3 ^{^*}	7,4 \pm 0,2
Гемоглобин, г/л	115–161	143,5 \pm 2,9	139,3 \pm 1,7	129,3 \pm 2,0	135,7 \pm 3,8	142,7 \pm 3,5
Гематокрит, %	37,6–50,6	42,5 \pm 0,9*	40,3 \pm 0,5	37,1 \pm 0,5 [^]	39,4 \pm 1,2	38,9 \pm 1,2 [^]
Средний объем эритроцита, мкм ³	–	45,3 \pm 1,1*	47,3 \pm 2,0	50,0 \pm 3,0	48,0 \pm 0,2 [^]	53,5 \pm 3,5 [^]
Среднее содержание гемоглобина в эритроците	–	16,3 \pm 1,6*	16,3 \pm 1,6*	17,4 \pm 0,9*	16,5 \pm 0,2*	20,7 \pm 0,6 [^]
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л	–	355,5 \pm 2,9	344,6 \pm 2,9 [^]	349,0 \pm 1,0 [^]	346,7 \pm 4,8	348,5 \pm 7,9
Ширина распределения эритроцитов, %	–	15,0 \pm 0,3	15,0 \pm 0,3	14,7 \pm 0,8	15,1 \pm 0,3*	14,7 \pm 0,5

Таблица 6. Уровень тиреоидных гормонов в сыворотке крови животных на 50-е сутки эксперимента

Группа животных	Показатель		
	T_4 , нмоль/л	T_3 , нмоль/л	ТТГ, мкМЕ/л
1-я (контроль)	48,3 \pm 6,32*	0,68 \pm 0,02*	1,45 \pm 0,08*
2-я	98,32 \pm 9,34 [^]	1,59 \pm 0,04 [^]	0,82 \pm 0,02 [^] *
3-я	85,46 \pm 0,02 [^]	1,57 \pm 0,04 [^]	0,92 \pm 0,02 [^] *
4-я	71,4 \pm 0,02 [^]	1,1 \pm 0,04 ^{^*}	0,77 \pm 0,02 [^] *
5-я (интакт)	87,12 \pm 9,5 [^]	1,55 \pm 0,04 [^]	1,03 \pm 0,01 [^]

Сведения об авторах

ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова» (Москва):

Богатырев Андрей Николаевич – член-корреспондент РАН, доктор технических наук, профессор, научный консультант

E-mail: svn1412@mail.ru

Дыдыкин Андрей Сергеевич – кандидат технических наук, доцент, руководитель отдела научно-прикладных и технологических разработок

E-mail: dpitanie@vniimp.ru

Асланова Мариэтта Арутюновна – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник отдела научно-прикладных и технологических разработок

E-mail: dpitanie@vniimp.ru

Федулова Лилия Вячеславовна – кандидат технических наук, заведующая экспериментальной клиникой – лабораторией биологически активных веществ животного происхождения

E-mail: dpitanie@vniimp.ru

Устинова Александра Васильевна – доктор технических наук, главный научный сотрудник

E-mail: dpitanie@vniimp.ru

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Трошина Е.А. и др. Дефицит йода – угроза развитию и здоровью детей России (Национальный доклад). М.: ЮНИСЕФ, 2006.
2. Богатырев А.Н., Кухаренко А.А. Экология, питание, человек. М.: Комплекс, 2004. 187 с.
3. Устинова А.В., Любина Н.В., Солдатова Н.Е., Тимошенко Н.В. Обогащенные йодом мясные продукты для питания детей дошкольного и школьного возраста // Все о мясе. 2005. № 1. С. 35–37.
4. Йододефицитные заболевания у детей и подростков: диагностика, лечение, профилактика. Научно-практическая программа. Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка. М., 2005.
5. Фадеев В.А., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз: руководство для врачей. М.: РКИ Соверо пресс, 2004. 288 с.
6. Дыдыкин А.С., Устинова А.В., Федулова Л.В., Вострикова Н.Л. Перспективы применения йодсодержащих добавок в мясных продуктах детского питания // Все о мясе. 2013. № 4. С. 28–32.
7. Дыдыкин А.С., Устинова А.В., Федулова Л.В., Лукин Д.Е., Щипцов В.Н. Применение йодсодержащих препаратов в мясопродуктах детского питания // Fleisch Wirtschaft (Россия). 2013, № 2. С. 64–68.
8. Богатырев А.Н., Устинова А.В., Белякина Н.Е., Морозкина И.К. и др. Полуфабрикаты пониженной калорийности для питания детей и взрослых // Мясная индустрия. 2004. № 3. С. 22–25.
9. МР 2.3.1 2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.
10. Бекетова Н.А., Кравченко Л.В., Кошелева О.В., Вржесинская О.А. и др. Влияние биологически активных соединений идола-3-карбинола и рутина на обеспеченность крыс витаминами А и Е при различном содержании жира в рационе // Вопр. питания. 2013. Т. 82, № 2. С. 23–30.
11. Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. Киев: Вища школа, 1983. 270 с.
12. Чугунова Л.Г., Рябков А.Н., Савилов К.В. Способ моделирования гипотиреоза: пат. РФ 2165648. [Заявка 97120428/14 от 26.11.1997].
13. Animal clinical chemistry: a practical handbook for toxicologists and biomedical researchers. 2nd ed. G.O. Evans, A. George Owen and Company / CRC Press, UK. 2009, 368 p.
14. Битуева Н.Б., Жамсаранова С.Д., Антипова Л.В. Оценка эффективности использования йодсодержащих биологически активных добавок к пище в эксперименте // Вопр. питания. 2007. Т. 76, № 2. С. 57–59.
15. Ahad F., Ganie S.A. Iodine, iodine metabolism and iodine deficiency disorders revisited // Indian J. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 14, N 1. P. 13–17.
16. Rohner F., Zimmermann M., Jooste P., Pandav C. et al. Biomarkers of nutrition for development – iodine review // J. Nutr. 2014; Vol. 144, N 8. P. 1322S–1342S.

References

1. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Troshina E.A., et al. (2006) Iodine deficiency – the threat to the development and health of russian children (National report). Moscow: UNICEF. (in Russian)
2. Bogatyrev A.N., Kukharenko A.A. Ecology, nutrition, humans. Moscow: Kompleks, 2004: 187 p. (in Russian)
3. Ustinova A.V., Lubina N.V., Soldatova N.E., Timoshenko N.V. Iodine enriched meat products for nutrition of preschool and school-age children. Vse o myase [All About Meat]. 2005; Vol. 1: 35–7. (in Russian)
4. Iodine deficiency diseases in children and adolescents: diagnostics, treatment and prevention. Scientific-practical conference. International Foundation for Mother and Child Health Care. Moscow, 2005. (in Russian)
5. Fadeev V.A., Melnitchenko G.A. Hypothyroidism: Guidelines for doctors. Moscow: Advertising and Publishing Company «Sovero Press», 2004: 288 p. (in Russian)
6. Dydykin A.S., Ustinova A.V., Fedulova L.V., Vostrikova N.L. Prospects for using iodine-containing additives in meat products for

- child nutrition. Vse o myase [All About Meat]; 2013; Vol. 4: 28–32. (in Russian)
7. Dydykin A.S., Ustinova A.V., Fedulova L.V., Lukin D.E., et al. Use of iodine-containing preparations in meat products for child nutrition. Fleisch Wirtschaft (Russia). 2013; Vol. 2: 64–8. (in Russian)
 8. Bogatyrev A.N., Ustinova A.V., Belyakina N.E., Morozkina I.K., et al. Semi-prepared products with reduced calories for nutrition of children and adults. Myasnaya industriya [Meat Industry]. 2004; Vol. 3: 22–5. (in Russian)
 9. Norms of the physiological requirements in energy and nutrients for different groups of population in the Russian Federation (MR 2.3.1. 2432-08). (in Russian)
 10. Beketova N.A., Kravchenko L.V., Kosheleva O.V., Vrzhesinskaya O.A., et al. Influence of biologically active compounds idol-3-carbinol, and rutin on the security of the rats with vitamins A and E with different contents of fat in the diet. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition], 2013; Vol. 82 (2): 23–30. (in Russian)
 11. Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A. Laboratory animals. Breeding, keeping, using in experiments. 3rd ed., reviewed and amended. Kiev: Higher School, 1983: 270 p. (in Russian)
 12. Chugunova L.G., Ryabkov A.N., Savilov K.V. Method for modeling hypothyroidism. Patent RF 2165648 (Application 97120428/14 of 26.11.1997). (in Russian)
 13. Animal clinical chemistry: a practical handbook for toxicologists and biomedical researchers. 2nd ed. G.O. Evans, A. George Owen and Company / CRC Press, UK. 2009: 368 p.
 14. Bitueva N.B., Zhamsaranova S.D., Antipova L.V. Assessment of the effectiveness of using iodine containing biologically active food additives in an experiment. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2007; Vol. 76 (2): 57–9. (in Russian)
 15. Ahad F., Ganie S.A. Iodine, iodine metabolism and Iodine deficiency disorders revisited. Indian J Endocrinal Metab. 2010; Vol. 14 (1): 13–7.
 16. Rohner F., Zimmermann M., Jooste P., Pandav C., et al. Biomarkers of nutrition for development – iodine review. J Nutr. 2014; Vol. 144 (8): 1322S–42S.

Для корреспонденции

Гусейнова Батуч Мухтаровна – доктор сельскохозяйственных наук, доцент кафедры естественнонаучных дисциплин ГАОУ ВО «Дагестанский государственный университет народного хозяйства»

Адрес: 367008, Республика Дагестан, г. Махачкала, ул. Д. Атаева, д. 5

Телефон: (8722) 63-84-24

E-mail: batuch@yandex.ru

Б.М. Гусейнова

Пищевая ценность дикорастущих плодов из горного Дагестана и ее сохранность после быстрого замораживания и холодового хранения

Nutrition value of wild-growing fruits from mountain Dagestan and its safety after fast freezing and cold storage

B.M. Guseynova

ГАОУ ВО «Дагестанский государственный университет народного хозяйства», Махачкала

Dagestan State University of a National Economy, Makhachkala

В статье представлены результаты исследования минерального состава, содержания витаминов С и Р, титруемых кислот, пектиновых и фенольных веществ в свежих, быстрозамороженных ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$), а также хранившихся в течение 3 и 9 мес ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) плодах дикорастущих ежевики, кизила, мушмулы и облепихи. Элементный состав изучен методами пламенной и атомно-абсорбционной фотометрии, витамина С и пектиновых веществ – титрометрически, фенольных веществ и витамина Р – колориметрически. Содержание витамина С было минимально в свежих плодах кизила ($6,9\pm 0,3\text{ мг}\%$), составило $21,7\text{--}32,0\text{ мг}\%$ в плодах ежевики и мушмулы и $180,1\pm 7,2\text{ мг}\%$ в плодах облепихи. Концентрация витамина Р варьировала от $34,9\text{ мг}\%$ (облепиха) до $180,0\text{ мг}\%$ (кизил). Ягоды кизила содержали также наибольшее количество титруемых кислот ($33,2\pm 1,3\text{ г/дм}^3$), фенольных соединений ($243,0\pm 4,8\text{ мг}\%$) и пектиновых веществ ($2,91\pm 0,08\text{ мг}\%$). Самое значительное содержание калия ($521\pm 15,6\text{ мг}\%$), кальция ($133,2\pm 5,2\text{ мг}\%$), магния ($62,4\pm 2,5\text{ мг}\%$) и железа ($2,81\pm 0,05\text{ мг}\%$) обнаружено в мушмуле. Потребление 100 г исследованных плодов обеспечивает суточную потребность организма человека, в зависимости от вида дикороса: в кальции – на $2,0\text{--}13,3\%$, калии – на $7,0\text{--}20,8\%$, магнии – на $8,1\text{--}15,6\%$, железе – на $5,9\text{--}19,2\%$ и в витамине С – от $5,8\text{--}24,6$ до $145,7\%$ в случае облепихи. Примененный технологический прием консервирования – быстрое замораживание ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) плодов и длительное их хранение ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) является эффективным способом, обеспечивающим высокую сохранность в них нутриентов. В исследованных ягодах после 9-месячного холодового хранения сохранность витамина С варьировала в пределах от $55,7\%$ (ежевика) до $76,1\%$ (кизил), а витамина Р – от $81,9\%$ (облепиха) до $92,8\%$ (кизил). Стабильность концентрации титруемых кислот, за исключением плодов мушмулы, составила от $84,2\%$ (ежевика) до $94,0\%$ (облепиха). К концу 9-го месяца сохранность фенольных и пектиновых соединений в среднем составила соответственно $90,6$ и $95,6\%$. Наиболее стабильным оказался минеральный состав опытных образцов. После завершения эксперимента сохранность минеральных веществ в плодах дикоросов колебалась от $94,6$ до $98,5\%$. Различия в изменении биохимических комплексов ягод ежевики, кизила, мушмулы и облепихи при быстром замораживании ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) и хранении ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$), по-видимому, обусловлены видовыми особенностями, содержанием

свободной и связанной воды, толщиной клеточных стенок, прочностью кожицы плодов, а также концентрацией компонентов, ингибирующих деструктивные процессы, происходящие на клеточном и молекулярном уровне.

Ключевые слова: дикорастущие плоды, биохимический состав, витамин С, витамин Р, пектиновые вещества, минеральные вещества, быстрое замораживание

Results of research of mineral composition, content of vitamin C and P, titrable acids, pectinaceous and phenol substances in fresh, fast-frozen ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$), and also stored within 3 and 9 months ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) fruits of wild-growing blackberry, cornel, medlar and sea-buckthorn are presented in article. Determination of mineral composition was carried out by flame atomic absorption photometry, vitamin C and pectinaceous substances – by titrimetric methods, phenolic substances and vitamin P – by colorimetric methods. Vitamin C content was minimal in fresh fruits of cornel ($6.9\pm 0.3\text{ mg}\%$), amounted to $21.7\text{--}32.0\text{ mg}\%$ in the fruits of blackberries and medlar and reached $180.1\pm 7.2\text{ mg}\%$ in the fruit of sea-buckthorn. Vitamin P concentration ranged from 34.9 (sea-buckthorn) to $180.0\text{ mg}\%$ (cornel). Berries of a cornel contained also the greatest number of titrable acids ($33.2\pm 1.3\text{ g/dm}^3$), phenolic compounds ($243.0\pm 4.8\text{ mg}\%$) and pectinaceous substances ($2.91\pm 0.08\%$). The most significant content of potassium ($521\pm 15.6\text{ mg}\%$), calcium ($133.2\pm 5.2\text{ mg}\%$), magnesium ($62.4\pm 2.5\text{ mg}\%$) and iron ($2.81\pm 0.05\text{ mg}\%$) was revealed in medlar fruits. Consumption of 100 g of the studied fruits provides daily requirements of a human body, depending on a species of wild plants: in calcium – for 2–13.3%, potassium – for 7.0–20.8%, magnesium – for 8.1–15.6%, iron – for 5.9–19.2% and in vitamin C – from 5.8–24.6 to 145.7% in the case of sea buckthorn. The applied processing method of conservation – fast freezing ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) of fruits and their long storage ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) is the effective way ensuring high safety of nutrients in them. In the studied berries after 9-months cold storage the safety of vitamin C varied ranging from 55.7 (blackberry) to 76.1% (cornel), and vitamin P – from 81.9 (sea-buckthorn) to 92.8% (cornel). Stability of titrable acids, except for medlar fruits, varied from 84.2% (blackberry) to 94.0% (sea-buckthorn). The safety of phenolic and pectinaceous compounds by the end of 9 months of storage, has averaged 90.6 and 95.6% respectively in comparison with their initial quantity in fresh fruits. The mineral composition was the stablest. After completion of experiment the safety of mineral substances in fruits of wild plants fluctuated from 94.6 to 98.5%. Distinctions in change of biochemical complexes of berries of blackberry, cornel, medlar and sea-buckthorn at fast freezing ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) and storage ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$), apparently, are caused by specific features, content of free and bound water, thickness of cellular walls, durability of a thin skin of fruits, as well as by concentration of the components that inhibit the destructive processes occurring at the cellular and molecular level.

Keywords: wild-growing fruits, biochemical composition, vitamin C, vitamin P, pectinaceous substances, mineral substances, fast freezing

В настоящее время важную проблему представляет сохранение здоровья и увеличение продолжительности жизни людей из-за ухудшения экологической обстановки, неправильной структуры питания большинства населения, выражающейся в дефиците необходимого комплекса нутриентов. Один из путей ее решения – выявление нереализованного потенциала дикорастущих плодов, обладающих высокой пищевой ценностью. Расширение их применения в рационе питания позволит в значительной степени удовлетворить физиологические потребности организма человека во многих эссенциальных макро- и микронутриентах. В связи с этим весьма актуальна научно обоснованная стратегия сохранения и использования в течение всего года дикорастущих плодов, богатых биологически активными веществами. Решить эту задачу можно путем применения технологии быстрой заморозки, являющейся

оптимальным способом сохранения в пищевых продуктах компонентов из-за резкого замедления течения биохимических процессов и почти полного прекращения разрушительного действия микроорганизмов [1–3].

Благоприятные почвенно-климатические условия в Дагестане обуславливают наличие богатой базы дикорастущего растительного сырья, в которой значительное место занимают ежевика, кизил, мушмула и облепиха. Ограниченность данных о химическом составе этих дикорастущих плодов доказывает необходимость изучения их пищевой ценности, а исследование изменения компонентов химического состава при быстром замораживании плодовой продукции с последующим холодным хранением весьма актуально.

В связи с этим **цель** работы состояла в определении содержания биологически активных веществ в плодах ежевики, кизила, мушмулы и облепихи из горного Да-

гестана и изучении степени их сохранности после быстрого замораживания (-30 °С) и длительного холодого хранения (-18 °С).

Материал и методы

Объектами исследования были плоды ежевики, кизила, мушмулы и облепихи. Их качество и пищевую ценность оценивали поэтапно: в свежем виде, после быстрого замораживания (t=-30 °С), а также 3- и 9-месячного холодого хранения (t=-18 °С) по следующим показателям: содержание титруемых кислот – по ГОСТ 25555.0-82 [4], витамина С (аскорбиновая кислота) – титрометрически по ГОСТ 24556-89 [5], пектиновых веществ – по ГОСТ 29059-91 [6], фенольных веществ и витамина Р (рутин) – колориметрически («ФЭК-56М», РФ) [7]; минеральных веществ: железа (Fe), магния (Mg), кальция (Ca), калия (K), натрия (Na); токсичных элементов: кадмия (Cd) и свинца (Pb) – атомно-абсорбционным методом с использованием прибора HITACHI-208 (Япония) и на пламенном фотометре FLANPO-4 («Цейс», Германия).

Сбор дикорастущих плодов осуществляли по достижении ими съемной зрелости. Плоды инспектировали, мыли и подсушивали. Замораживали свежие плоды при t=-30 °С в низкотемпературном шкафу GRUNLAND T 25/01.1 (Германия) с интенсивным перемешиванием воздуха до достижения в центре плода температуры -18 °С, которую определяли полупроводниковым измерителем температуры ИТ-1 со шкалой от -190 до +50 °С. Быстрозамороженные плоды упаковывали в пакеты из полиэтиленовой пищевой пленки по ГОСТ 10354-82 [8] (масса нетто продукта – до 0,5 кг)

и хранили в течение 3 и 9 мес в морозильной камере при постоянной температуре -18 °С и относительной влажности воздуха 90–95%. Перед проведением химико-аналитических исследований плоды размораживали при комнатной температуре (20 °С) до достижения в центре плода t=5 °С. Определение показателей биохимического состава плодов в свежем виде после быстрого замораживания и холодого хранения проводили 4-кратно для каждого вида дикоросов.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли с помощью пакета программ SPSS 12.0 для Windows. Достоверность полученных отличий определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми различия считали при p≤0,05. Экспериментальные данные представлены в виде среднего арифметического (M) и стандартной ошибки среднего значения (m).

Результаты и обсуждение

Результаты анализов химического состава свежих, быстрозамороженных (t=-30 °С), а также хранившихся в течение 3 и 9 мес (t=-18 °С) плодов ежевики, кизила, мушмулы и облепихи представлены в табл. 1 и 2. Исследования показали, что наиболее богатой витамином С оказалась облепиха. Ягоды кизила содержали наибольшее количество витамина Р, титруемых кислот, фенольных и пектиновых веществ. Самая высокая концентрация калия, кальция, магния и железа обнаружена в мушмуле.

Как известно, титруемая кислотность характеризует общее содержание органических кислот и их солей и служит важным показателем пищевой и биологической ценности растительного сырья. Кроме

Таблица 1. Изменение содержания биологически активных компонентов в плодах дикорастущих растений в процессе быстрого замораживания (-30 °С) и длительного холодого хранения (-18 °С)

Плоды	Массовая концентрация (M±m)				
	титруемые кислоты, г/дм ³	пектиновые вещества, %	витамин С, мг %	витамин Р, мг %	фенольные вещества, мг %
Свежие:					
облепиха	16,9±0,5	1,31±0,03	180,1±7,2	34,9±1,0	172,3±5,1
кизил	33,2±1,3	2,91±0,08	6,9±0,3	180,0±7,1	243,0±4,8
мушмула	2,9±0,1	1,8±0,036	32,0±1,6	125,1±6,2	87,5±2,9
ежевика	14,6±0,7	1,72±0,06	21,7±0,7	83,9±3,3	140,5±5,3
После замораживания (-30 °С):					
облепиха	16,3±0,6	1,25±0,04	169,0±6,7	31,3±1,3	167,4±6,3
кизил	31,2±0,9	2,78±0,11	6,6±0,3	177,7±5,3	240,1±7,2
мушмула	3,3±0,1	1,83±0,07	31,1±0,9	120,3±6,1	85,5±2,5
ежевика	13,1±0,2	1,55±0,08	19,4±0,5	80,4±2,4	137,2±5,4
После 3-месячного хранения (-18 °С):					
облепиха	16,2±0,5	1,27±0,02	155,7±5,5	29,3±1,2	164,47±6,2
кизил	30,9±1,2	2,84±0,08	6,2±0,2	174,0±8,3	239,93±8,7
мушмула	3,5±0,07	1,96±0,07	30,0±0,6	116,2±3,4	84,32±2,5
ежевика	12,9±0,4	1,65±0,06	17,2±0,5	78,3±3,1	136,41±5,4
После 9-месячного хранения (-18 °С):					
облепиха	15,9±0,4	1,20±0,04	131,2±5,2	28,6±0,5	153,25±4,5
кизил	30,4±1,2	2,75±0,12	5,3±0,2	167,0±1,6	224,54±6,7
мушмула	3,7±0,8	1,91±0,05	22,1±0,4	110,2±2,7	80,21±1,8
ежевика	12,3±0,4	1,55±0,03	12,1±0,3	75,9±2,4	125,73±2,9

Таблица 2. Динамика минерального комплекса при быстром замораживании (-30 °С) и холодовом хранении (-18 °С) дикорастущих плодов

Плоды	Минеральные вещества, мг% (<i>M±m</i>)						
	K	Na	Ca	Mg	Fe	токсичные минералы	
						Pb	Cd
<i>В свежих плодах</i>							
Ежевика	221,5±8,8	27,3±0,8	26,7±0,7	32,6±1,3	0,80±0,03	0,09±0,003	0,012±0,0003
Кизил	173,0±5,2	37,7±1,2	52,6±1,6	33,9±1,4	1,23±0,02	0,07±0,001	Не обнаружен
Мушмула	521,0±15,6	6,9±0,2	133,2±5,2	62,4±2,5	2,81±0,05	0,13±0,003	0,013±0,0002
<i>В плодах сразу после замораживания при -30 °С</i>							
Ежевика	228,2±9,2	27,1±0,5	26,4±0,8	31,7±0,9	0,77±0,02	0,09±0,002	0,01±0,0003
Кизил	171,6±3,5	36,8±1,1	53,1±2,1	33,2±0,7	1,20±0,03	0,08±0,002	Не обнаружен
Мушмула	535,7±16,0	6,7±0,2	131,2±5,2	61,9±1,8	2,75±0,11	0,11±0,004	0,012±0,0003
<i>В плодах после 3-месячного хранения при -18 °С</i>							
Ежевика	226,4±11,2	27,2±0,9	26,9±1,0	31,3±0,8	0,81±0,02	0,08±0,002	0,011±0,0002
Кизил	170,9±5,1	36,2±1,1	53,7±1,6	33,1±0,9	1,21±0,03	0,06±0,001	Не обнаружен
Мушмула	531,3±16,3	6,6±0,1	130,9±2,6	61,7±1,6	2,72±0,11	0,12±0,004	0,010±0,0003
<i>В плодах после 9-месячного хранения при -18 °С</i>							
Ежевика	229,1±9,3	27,0±0,8	26,8±0,5	31,8±1,2	0,82±0,02	0,09±0,002	0,01±0,0003
Кизил	171,4±5,1	35,7±1,0	52,5±1,7	33,4±1,0	1,20±0,03	0,06±0,001	Не обнаружен
Мушмула	532,7±12,6	6,6±0,2	131,3±3,9	62,1±1,4	2,69±0,07	0,11±0,004	0,009±0,0002
Рекомендуемая норма суточной потребности, мг [20]	2500	1300	1000	400	10 (м) – 18 (ж)	–	–

того, содержание органических кислот также находится в тесной связи с сохранностью биологически активной формы аскорбиновой кислоты в плодах.

Количество титруемых кислот в плодах дикоросов варьировало от 2,9 г/дм³ (мушмула) до 33,2 г/дм³ (кизил). Содержание их в ежевике (14,6 г/дм³) и кизиле (33,2 г/дм³) согласуется с данными (соответственно 12,6 и 31,4–33,7 г/дм³), приведенными другими авторами [9–11]. Концентрация титруемых кислот в опытных образцах, за исключением мушмулы, незначительно понизилась под влиянием быстрого замораживания и последующего хранения. Снижение отмечено сразу после шоковой заморозки (*t* = -30 °С), вызывающей высокую интенсивность кристаллизации воды, содержащейся в плодах. В процессе дальнейшего хранения (*t* = -18 °С) разрушение исследуемых компонентов сократилось, что связано со снижением скорости льдообразования и течения биохимических процессов в результате выхода влаги из сферы химических реакций при фазовом переходе воды в лед. Понижение их концентрации после 9-месячного хранения плодов составило в среднем 10,1%.

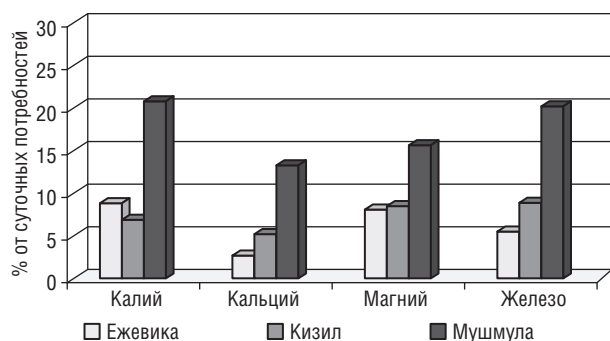
Как видно из табл. 1 наибольшее количество пектиновых веществ выявлено в кизиле, а наименьшее в облепихе, при этом содержание выше величин, приведенных в таблицах химического состава [12, 13].

Известно, что пектины под действием пектолитических ферментов постепенно подвергаются гидролитическому распаду. В процессе хранения плодов происходит частичное разрушение протопектина, что приводит к снижению их биологической ценности. К концу 9-месячного хранения количество пектинов уменьшилось в пределах от 5,5 (кизил) до 9,9% (ежевика) по сравнению с их содержанием в свежих плодах.

Ягоды облепихи в свежем виде оказались значительно богаче витамином С по сравнению с ежевикой, кизилом и мушмулой (см. табл. 1). Сравнительный анализ содержания витамина С в исследованных образцах ягод с данными литературы показал, что его количество в ежевике и облепихе сопоставимо с данными других авторов (в ежевике – 13,5–15 мг% [9, 14]; в облепихе – 200 мг% [14]), а концентрация витамина С в кизиле и мушмуле оказалась соответственно в 3,6 и 2,3 раза меньше по сравнению с результатами, представленными в работах [15, 16].

При хранении плодов в обычных условиях содержание витамина С уменьшается из-за его окисления. Особенно велики потери витамина С при традиционных методах тепловой стерилизации и сушки, вызываемые воздействием высоких температур и окислением на воздухе (более 50%). Сохранность витамина С служит индикатором, характеризующим щадящий эффект технологической обработки продукта.

Консервирование ягод ежевики, кизила, облепихи и мушмулы быстрым замораживанием, с последующим хранением при температуре -18 °С в герметичной упаковке, мало изменило в них концентрацию витамина С. Так, уровень сохранности витамина С сразу после быстрого замораживания составил 89,8 (ежевика) – 97% (мушмула), а через 9 мес холодового хранения – 55,8 (ежевика) – 76,2% (кизил), при этом самая незначительная потеря по сравнению с эффектом низкотемпературной обработки выявлена в кизиле – 20,5% (см. табл. 1). Употребление в пищу 100 г замороженных плодов изученных дикоросов способствует удовлетворению суточной потребности человека в витамине С на величину от 5,8–24,6 до 145,7% (облепиха).



Удовлетворение физиологической потребности организма человека в минеральных веществах при потреблении 100 г плодов

Рутин (витамин Р) является синергистом аскорбиновой кислоты. Это объясняется его способностью снижать *Red-OX* потенциал витамина С и блокировать ионы тяжелых металлов, катализирующих окисление аскорбиновой кислоты, с образованием прочных хелатных соединений, а также в косвенном участии витамина С в накоплении рутина [17–19]. Как видно из табл. 1, наивысшая концентрация витамина Р была обнаружена в кизиле. Уменьшение его содержания в исследованных плодах под действием быстрого замораживания и последующего 3- и 9-месячного хранения ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) было незначительным – от 7,2 (кизил) до 18,0% (облепиха).

Самое большое количество фенольных веществ сохранилось также в кизиле. В процессе быстрого замораживания и холододового хранения в исследованных плодах происходило постепенное незначительное уменьшение их количества (см. табл. 1). После 9-месячного хранения уровень сохранности фенольных веществ составил от 89,0 (облепиха) до 92,4% (кизил) от их исходного количества, определенного в свежих ягодах.

Концентрация минеральных веществ в дикоросах зависит от многих факторов, но основными являются генетический и почвенно-климатический. Генетический регулирует потребности в определенных элементах отдельных групп растений, а экологический становится ведущим, когда почва, на которой они произрастают, обогащена доступными формами минеральных веществ. Как видно из табл. 2, исследованные плоды отличались друг от друга способностью накапливать эти биогенные вещества. Так, самая высокая концентрация кальция обнаружена в мушмуле, а натрия – в кизиле. Мушмула лидировала также по содержанию калия, магния и железа. Следует отметить, что содержание минеральных веществ в ежевике согласуется с данными таблиц химического состава [14].

Анализ полученных данных минерального состава ежевики, кизила и мушмулы показал, что потребление в сутки 100 г плодов способствует удовлетворению суточной потребности организма человека, в зависимости от вида дикороса: в кальции – на 2,0–13,3%, в калии – на 7,0–20,8%, в магнии – на 8,1–15,6% и в железе – на 5,9–19,2% (см. рисунок).

Оценка безопасности исследованных плодов показала, что содержание токсичных элементов – свинца и кадмия в них не превышало ПДК, утвержденных Техническим регламентом таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011).

Определение динамики представителей минерального комплекса в плодах ежевики, кизила и мушмулы под влиянием быстрого замораживания ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) и после 3 и 9 мес хранения ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) показало, что содержание их во всех исследованных плодах изменилось незначительно (см. табл. 2); потери после 9-месячного хранения не превышали 4,3%.

Подводя итог проведенным исследованиям, можно заключить, что плоды дикорастущих ежевики, кизила, мушмулы и облепихи содержат богатый биохимический комплекс. Потребление 100 г изученных плодов позволяет обеспечить поступление железа в размере 5,9–19,2% от рекомендуемого суточного потребления, калия – 7,0–20,8%, кальция – 2,0–13,3%, магния – 8,1–15,6% и витамина С – от 5,8–24,6 до 145,7% в случае облепихи.

Примененный технологический прием консервирования – быстрое замораживание ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) дикорастущих плодов и длительное их хранение ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) – эффективный способ, обеспечивающий высокую сохранность в них нутриентов. Так, после 9-месячного холододового хранения сохранность витамина С варьировала в пределах от 55,7 (ежевика) до 76,1% (кизил), а витамина Р – от 81,9 (облепиха) до 92,8% (кизил). Сохранность титруемых кислот в плодах достигала 84,2 (ежевика) – 94,0% (облепиха). К концу 9 мес хранения количество фенольных и пектиновых соединений по сравнению с их исходным содержанием в свежих плодах в среднем составило 90,6 и 95,6% соответственно. Наиболее стабильным оказался минеральный комплекс. После 9-месячного холододового хранения сохранность минеральных веществ колебалась от 94,6 до 98,5%. Различия в стабильности биохимических комплексов плодов дикоросов при быстром замораживании ($t=-30\text{ }^{\circ}\text{C}$) и хранении ($t=-18\text{ }^{\circ}\text{C}$), на наш взгляд, обусловлены видовыми особенностями, содержанием свободной и связанной воды, толщиной клеточных стенок и прочностью кожицы плодов, а также концентрацией компонентов, ингибирующих деструктивные процессы, происходящие на клеточном и молекулярном уровне.

Литература

1. Гусейнова Б.М., Даудова Т.И. Реакция биоконпонентов малины и смородины на действие низких температур и длительность хранения // Вестн. МАХ. 2009. № 3. С. 23–26.
2. Гусейнова Б.М., Даудова Т.И. Микробиологическая чистота плодов в процессе замораживания и холододового хранения // Изв. вузов. Пищевая технология. 2012. № 4. С. 36–39.

3. Гусейнова Б.М., Даудова Т.И. Биохимический комплекс хурмы, выращиваемой в Дагестане, и его изменение в процессе холодного хранения // *Сельскохозяйственная биология (Серия «Биология растений»)*. 2011. № 5. С. 107–112.
4. ГОСТ 25555.0-82. Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения титруемой кислотности.
5. ГОСТ 24556-89. Продукты переработки плодов и овощей. Методы определения витамина С.
6. ГОСТ 29059-91. Продукты переработки плодов и овощей. Титрометрический метод определения пектиновых веществ.
7. Методы биохимического исследования растений / под ред. А.И. Ермакова. Л.: Агропромиздат, 1987. 430 с.
8. ГОСТ 10354-82. Пленка полиэтиленовая. Технические условия.
9. Губина М.Д., Кадочникова Е.Н. Характеристика состава плодов дикорастущей ежевики сизой (*Rubus caesius* L.) // *Хранение и переработка сельхозсырья*. 2005. № 4. С. 60–61.
10. Косман В.М., Фаустова Н.М., Пожарицкая О.Н., Шиков А. Н. и др. Фитохимический анализ плодов облепихи крушиновидной российских сортов, культивируемых в Финляндии, и содержащих их пищевых продуктов // *Вопр. питания*. 2009. Т. 78, № 3. С. 38–42.
11. Tiitunen K.M., Hakala M.A., Kalio H.P. Quality components of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) varieties // *J. Agric. Food Chem.* 2005. Vol. 53, N 5. P. 1692–1699.
12. Скурихин И.М., Волгарев М.Л. Химический состав пищевых продуктов. М.: Агропромиздат, 1987.
13. Holland B., Unwin I.D., Buss D.H. Fruit and nuts. The first supplement to McCance and Widdowsons // *The Composition of Foods*, RSC. Nottingham, Lond., 1992. P. 138.
14. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания: справочник. М.: ДеЛи принт, 2007. 276 с.
15. Цапалова И.Э., Губина М.Д., Позняковский В.М. Экспертиза дикорастущих плодов, ягод и травянистых растений. Новосибирск: Изд-во Новосибир. ун-та, 2000. 178 с.
16. Бахтеев Ф. Х. Важнейшие плодовые растения. М.: Просвещение, 1970.
17. Kalt W., Kushad M.M. The role of oxidative stress and anti-oxidants in plant and human health: introduction to the colloquium // *Hort. Sci.* 2000. Vol. 35 (40). P. 203–209.
18. Базарнова Ю.Г. Исследование содержания некоторых биологически активных веществ, обладающих антиоксидантной активностью, в дикорастущих плодах и травах // *Вопр. питания*. 2007. Т. 76, № 1. С. 22–26.
19. Гудковский В.А. Антиоксидантные (целебные) свойства плодов и ягод и прогрессивные методы их хранения // *Хранение и переработка сельхозсырья*. 2001. № 4. С. 13–19.
20. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопр. питания*. 2009. Т. 78, № 1. С. 4–15.

References

1. Guseynova B.M., Daudova T.I. Reaction of biocomponents of raspberry and currant to action of low temperatures and storage period. *Vestnik Mezhdunarodnoi Akademii Kholoda [Journal of IAR]*. 2009; Vol. 3: 23–6. (in Russian)
2. Guseynova B.M., Daudova T.I. Microbiological purity of fruits in the course of freezing and cool storage. *Izvestiya vuzov. Pishchevaya tekhnologiya. [Proceedings of the Universities. Food Technology]*. 2012; Vol. 4: 36–9. (in Russian)
3. Guseynova B.M., Daudova T.I. Biochemical structure of fruits of the persimmon which is grown up in Dagestan, and its change in process of cool storage. *Sel'skhozyaistvennaya biologiya [Agricultural Biology]*. 2011; Vol. 5: 107–12. (in Russian)
4. State standard 25555.0-82. (GOST) Products of processing of fruits and vegetables. Methods of determination of titrable acidity. (in Russian)
5. State standard 24556-89. (GOST) Products of processing of fruits and vegetables. Methods of determination of vitamin C. (in Russian)
6. State standard 29059-91. (GOST) Products of processing of fruits and vegetables. Titrimetric method of definition of pectinaceous substances. (in Russian)
7. *Methods of biochemical analysis of plants* / ed. A.I. Ermakov. Leningrad: Agropromizdat, 1987: 430 p. (in Russian)
8. State standard 10354-82. (GOST) The film is polyethylene. Specifications. (in Russian)
9. Gubina M.D., Kadochnikova E.N. Characteristic of structure of fruits of wild-growing blackberry gray. *Khranenie i pererabotka sel'khozsyrya [Storage and Processing of Farm Products]*. 2005; Vol. 4: 60–1. (in Russian)
10. Kosman V.M., Faustova N.M., Pozharickaya O.N., Shikov A.N., et al. The phytochemical analysis of fruits of a sea-buckthorn *krushinovidny* the Russian grades cultivated in Finland, and supporting them foodstuff. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; Vol. 78 (3): 38–42. (in Russian)
11. Tiitunen K.M., Hakala M.A., Kalio H.P. Quality components of sea buckthorn (*Hippophae rhamnoides*) varieties. *J Agric Food Chem.* 2005; Vol. 53 (5): 1692–9.
12. Skurikhin I.M., Volgarev M.L. Chemical composition of foodstuff. Moscow: Agropromizdat, 1987. (in Russian)
13. Holland B., Unwin I.D., Buss D.H. Fruit and nuts. The first supplement to McCance and Widdowsons. *The Composition of Foods*, RSC. Nottingham, Lond., 1992: 138.
14. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. Tables of chemical composition and caloric content of Russian food. Moscow: DeLi print, 2007: 276 p. (in Russian)
15. Tsapalova I.E., Gubina M.D., Poznyakovskiy V.M. Examination of wild-growing fruits, berries and grassy plants. *Novosibirsk: Izdatelstvo Novosibirskogo Universiteta*. 2000: 178 p. (in Russian)
16. Bahteev F.H. The major fruit plants. Moscow: Prosveshchenie, 1970. (in Russian)
17. Kalt W., Kushad M.M. The role of oxidative stress and anti-oxidants in plant and human health: introduction to the colloquium. *Hort Sci.* 2000; Vol. 35 (40): 203–9.
18. Bazarnova Yu.G. Research of content of some biologically active agents possessing antioxidant activity in wild-growing fruits and herbs. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2007; Vol. 76 (1): 22–6. (in Russian)
19. Gudkovskiy V.A. Antioxidant (curative) properties of fruits and berries and progressive methods of their storage. *Khranenie i pererabotka sel'khozsyrya [Storage and Processing of Farm Products]*. 2001; Vol. 4: 13–9. (in Russian)
20. Tutelyan V.A. On norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the Russian Federation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; Vol. 78 (1): 4–16. (in Russian)

Для корреспонденции

Бадамшина Гульнара Галимяновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гигиены и физиологии труда ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»

Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 94

Телефон: (347) 255-19-48

E-mail: gulyabakirova@yandex.ru

А.Б. Бакиров, Г.Г. Бадамшина, Г.В. Тимашева, Л.К. Каримова, Э.Т. Валеева, Р.Р. Галимова, Р.А. Даукаев, Л.М. Григорьева

Применение антиоксидантного напитка у здоровых лиц, работающих в условиях химической нагрузки

The use of the antioxidant drink by healthy workers exposed to chemical factors

A.B. Bakirov, G.G. Badamshina, G.V. Timasheva, L.K. Karimova, E.T. Valeeva, R.R. Galimova, R.A. Daukaev, L.M. Grigoryeva

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»
Ufa Institute of Occupational Health and Human Ecology

В условиях химических производств наряду с алиментарными факторами на работников воздействует комплекс неблагоприятных производственных факторов, что приводит к нарушению антиоксидантных защитных сил организма. Целью данной работы явилась разработка метода профилактики снижения антиоксидантной функции организма у здоровых лиц, работающих в условиях химической нагрузки. Разработан напиток, в состав которого входит морковный сок, мед, оливковое масло. В исследовании участвовали 50 работников (средний возраст – $37,4 \pm 5,5$ года) со стажем работы более 15 лет. Основную группу (25 человек) составили работники со сниженной антиоксидантной функцией, которые получали напиток ежедневно перед началом рабочей смены в течение 10 дней, контрольную группу – работники с нормальной антиоксидантной функцией, которые напиток не принимали. Установлено, что у практически здоровых работников химического комплекса после приема антиоксидантного напитка в сыворотке крови снижался уровень молекул средних масс при $\lambda=254$ и $\lambda=280$ нм на $15,1 \pm 7,2\%$, активность гамма-глутамилтрансферазы – на $19,1\%$, аланинаминотрансферазы – на $44,1\%$, аспаратаминотрансферазы – на $34,7\%$ как показателей, характеризующих синдром эндогенной интоксикации, содержание малонового диальдегида – на $43,8\%$ как показателя избыточного накопления продуктов перекисного окисления липидов и увеличивалась активность каталазы на $37,5\%$, что свидетельствует о повышении антиоксидантной функции организма.

Ключевые слова: антиоксидантная функция, химический комплекс, профилактика, состояние здоровья

In chemical manufacturing along with alimentary factors, workers are exposed to occupational hazards resulting in reduced antioxidant protective properties of the organism. The purpose of the present work was to develop a preventive method for reducing antioxidant functions of the body of healthy workers exposed to chemical factors. We have produced the drink containing carrot juice, honey, olive oil. The study involved 50 employees (the average age was 37.4 ± 5.5 years) with experience of over 15 years. The main group (25 people) were workers with reduced antioxidant function who received the drink before each day's work shift for 10 days, the control group – workers with normal anti-toxic function, which did not take a drink. It was found that antioxidant drink intake by healthy employees of a chemical complex lead to the decrease of the level of molecules of average mass at $\lambda=254$ nm and at $\lambda=280$ nm by $15.1 \pm 7.2\%$, the activity of gamma-

glutamyl transferase – by 19.1%, alaninaminotransferase – by 44.1%, aspartataminotransferase – by 34.7% (indicators of the syndrome of endogenous intoxication), the decrease of the content of malondialdehyde (as an indicator of an excessive accumulation of products of lipid peroxidation) – by 43.8%, while the activity of catalase, that indicates an increase in the antitoxic functions of the organism, increased by 37.5%.

Keywords: *antitoxic function, chemical complex, prevention, health status, biochemical study*

Детоксикационное питание лиц, подвергающихся воздействию вредных производственных факторов, должно быть направлено на нормализацию метаболических процессов, на восстановление гепатобилиарной системы, включая выделительную и другие функции печени [1, 2]. В составе питания работающих во вредных и опасных условиях труда при влиянии на организм токсических веществ химической природы, таких как предельные и непредельные углеводороды, хлорированные углеводороды и др., должны содержаться пектины, полиненасыщенные жирные кислоты и углеводы [3–5]. Многочисленные работы подтвердили, что полиненасыщенные жирные кислоты в комплексе с витаминами тормозят процессы свободнорадикального окисления, включаются в липидный бислой клеточных мембран, регулируют их проницаемость [6–9]. Пектины обладают высокой сорбционной способностью, связываясь с токсическими веществами, способствуют более быстрому выводу их из организма [1]. Углеводы также играют важную роль в процессах детоксикации. С одной стороны, они обеспечивают энергетическую основу метаболизма ксенобиотиков, с другой – они являются природными сорбентами, необходимыми для осуществления моторной функции кишечника, и способствуют выведению токсических веществ из организма [1]. Комплексное употребление микроэлементов и витаминов должно, в свою очередь, увеличить антиоксидантную защиту и снизить токсическое воздействие вредных веществ на человека.

Цель исследования – изучение влияния разработанного антиоксидантного напитка на антиоксидантную функцию организма здоровых лиц, работающих в условиях химической нагрузки.

Материал и методы

Нами был разработан напиток «Навитаокс», в состав которого входят морковный сок (250 мл), оливковое масло (5 г), мед (10 г). Напиток произведен на базе пищеблока клиники института. Выбор компонентов напитка основывался на результатах проведенных ранее исследований [1, 10].

Компоненты напитка были проверены в испытательной лаборатории ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (аттестат аккредитации РОСС RU 0001.540411) и соответствовали требованиям ТР ТС 021/2011 и ТР ТС 024/2011, а также СанПин 1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой

ценности пищевых продуктов». Отбор проб произведен в соответствии с ГОСТ Р 54644-2011 «Мед натуральный. Технические условия», ГОСТ Р 52186-2003 «Соки фруктовые восстановленные. Технические условия».

В исследовании участвовали 50 работников, занятых в условиях химического комплекса, у которых при проведении медицинского осмотра не было диагностировано острых и хронических заболеваний. Средний возраст обследованных работников составил 37,4±5,5 года. Исследование проведено в соответствии с биоэтическими принципами согласно Хельсинкской декларации по правам субъектов исследований. Были отобраны 2 группы здоровых работников по 25 человек: основную группу составили работники со сниженной антиоксидантной функцией, которые получали напиток ежедневно перед началом рабочей смены в течение 10 дней, и контрольная группа – работники с нормальной антиоксидантной функцией, которые напиток не принимали. Группы работников были сопоставимы по возрасту и имели стаж работы более 15 лет.

У работников обеих групп была изучена антиоксидантная функция до начала исследования и через 3 дня после окончания курса приема напитка. Для оценки функционального состояния печени как основного органа детоксикации был использован общепринятый комплекс биохимических методов, используемых при медицинских осмотрах работников промышленных предприятий согласно приказу № 302н Минздравсоцразвития России. У обследуемых была определена активность в сыворотке крови гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), характеризующих состояние клеток печени, коэффициент Де Ритиса был определен расчетным методом. Данные методики проводились с использованием микрослайд технологии на автоматическом биохимическом анализаторе VITROS 350 (Ortho CD J&J, США), с применением наборов Johnson&Johnson, США. Для исследования состояния антиоксидантной функции в сыворотке крови определяли уровень молекул средних масс (МСМ) при $\lambda=254$ нм и при $\lambda=280$ нм по методу Н.И. Габриэлян, В.И. Липатовой [11], малонового диальдегида (МДА) – по содержанию ТБК-активных продуктов, имеющих максимум поглощения при $\lambda=532$ нм [12, 13]. Интенсивность антиоксидантной системы оценивали по активности каталазы в крови, которую определяли спектрофотометрическим методом [12].

Статистическая обработка полученных результатов проведена с применением методов непараметрической статистики с использованием пакета прикладных про-

Результаты оценки антиоксидантной функции организма у здоровых лиц, работающих в условиях химической нагрузки ($M \pm m$)

Показатель	Референтные значения	До приема напитка		После приема напитка		<i>p</i>	
		контроль-ная группа	основная группа	контроль-ная группа	основная группа	контроль-ная группа	основная группа
МСМ при $\lambda=254$ нм, усл. ед.	0,226–0,266	0,265±0,01	0,305±0,01	0,258±0,01	0,259±0,01	>0,05	<0,05
МСМ при $\lambda=280$ нм, усл. ед.	0,276–0,316	0,261±0,02	0,320±0,01	0,260±0,02	0,291±0,01	>0,05	<0,05
Каталаза, мКат/л	>35	41,2±2,9	34,3±1,2	42,0±2,1	39,0±1,0	>0,05	<0,05
МДА, мкмоль/л	1,47–4,31	2,6±0,4	6,4±0,7	2,2±0,3	3,6±0,8	>0,05	<0,05
ГГТ, ед/л	15–73	29,0±1,5	63,0±2,5	27,0±2,5	51,0±2,5	>0,05	<0,05
АСТ, ед/л	17–59	29,0±4,1	45,2±5,7	30,0±5,1	29,5±3,8	>0,05	<0,05
АЛТ, ед/л	15–72	34,1±2,9	55,6±5,1	38,2±3,9	31,1±5,1	>0,05	<0,05
Коэффициент Де Ритиса	0,91–1,75	1,1±0,05	0,8±0,03	1,1±0,06	1,1±0,04	>0,05	<0,05

грамм Microsoft Excel. Для равномерных рядов выборочной совокупности были определены средние величины (M), стандартная ошибка средней (m), достоверность различий которых оценивалась по χ^2 -критерию с поправкой Йетса на непрерывность, статистическая значимость различий которого оценивалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследований представлены в таблице. Как видно из таблицы, у работников химического комплекса из основной группы, принимавших антиоксидантный напиток в течение 10 дней, через 3 дня после окончания курса изменялись значения показателей, характеризующих антиоксидантную функцию организма. Так, концентрация МСМ при $\lambda=254$ нм в сыворотке крови у обследованных основной группы снизилась в 1,2 раза, находясь в пределах референтных значений; уровень МСМ при $\lambda=280$ нм также снизился на 10% и после приема напитка находился в пределах физиологических колебаний. Данный характер изменений связан, вероятно, с появлением дополнительных резервов в организме обследуемых для компенсации пула среднемолекулярных пептидов, являющихся маркером высокой эндогенной интоксикации организма, и которые, соответственно, приводили к снижению антиоксидантной функции [2, 14].

Уровень МДА после окончания курса снизился на 43,8%, и достиг среднего значения физиологических колебаний в сыворотке крови у здоровых людей. Следует отметить, что снижение уровня МДА – показателя активности перекисного окисления липидов, также характеризует повышение антиоксидантной функции организма, что согласуется с данными литературы [13].

Вместе с тем у работников основной группы через 3 дня после окончания курса приема напитка возросла

активность каталазы на 8,9%, что, по-видимому, характеризует активацию антиоксидантных процессов как одного из звеньев защиты организма работающих [15].

Усиление процессов перекисного окисления липидов и дестабилизация клеточных и внутриклеточных мембран гепатоцитов, сопровождаемые выходом в периферическую кровь внутриклеточных ферментов АЛТ, АСТ и ГГТ, у основной группы обследованных, вероятно, указывали на признаки цитолиза и функционально-метаболических нарушений в гепатоцитах. После приема напитка наблюдалась нормализация активности данных ферментов. Так, у 90,9±5,8% лиц основной группы после приема напитка активность ГГТ определялась в пределах референтных значений, активность АСТ нормализовалась у 81,8±7,7% лиц, АЛТ – у 80,0±8,1% лиц, коэффициент Де Ритиса также стабилизировался. Данные результаты характеризуют процессы нормализации в функциях гепатобилиарной системы.

Выводы

1. После приема антиоксидантного напитка в сыворотке крови практически здоровых работников химического комплекса снижались показатели, характеризующие синдром эндогенной интоксикации и избыточное накопление продуктов перекисного окисления липидов, а также повышалась активность каталазы, что свидетельствует о повышении антиоксидантной функции организма работников производства.

2. После приема антиоксидантного напитка у работников, занятых в условиях химического комплекса, установлена нормализация функции гепатобилиарной системы.

3. Показана эффективность применения антиоксидантного напитка для профилактики нарушений состояния здоровья у работников в условиях химической нагрузки на организм.

Сведения об авторах

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека»:
 Бакиров Ахат Бариевич – доктор медицинских наук, профессор, директор
 E-mail: bakirov@anrb.ru

Бадамшина Гульнара Галимяновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гигиены и физиологии труда

E-mail: gulyabakirova@yandex.ru

Тимашева Гульнара Вильевна – кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник отдела токсикологии

E-mail: gulnara-vt@yandex.ru

Каримова Лилия Казымовна – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела гигиены и физиологии

E-mail: iao_karimova@rambler.ru

Валеева Эльвира Тимерьяновна – доктор медицинских наук, заведующая отделом охраны здоровья работающих

E-mail: oozr@mail.ru

Галимова Расима Расиховна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела охраны здоровья работающих

E-mail: oozr@mail.ru

Даукаев Рустем Аскарлович – кандидат биологических наук, заведующий химико-аналитическим отделом

E-mail: ufa.lab@yandex.ru

Григорьева Лидия Мунировна – младший научный сотрудник химико-аналитического отдела

E-mail: ufa.lab@yandex.ru

Литература

1. Пилат Т.Л., Кузьмина Л.П., Измерова Н.И. Детоксикационное питание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 683 с.
2. Тутельян В.А., Гигиена питания: Современные проблемы // Здравоохран. Рос. Федерации. 2008. № 1. С. 8–9.
3. Бархатова Е.И. Тенденции развития химического сектора мировой экономики // Изв. Иркутской государственной экономической академии. 2011. № 3. С. 111–114.
4. Сосюкин А.Е., Смирнов А.В., Аксенов И.В., Зуев В.В., Тонкопий Д.В. Общие механизмы токсического действия и возможные пути ускорения процессов восстановления после тяжелых острых отравлений // Клин. мед. и патофизиология. 1997. № 2. С. 57–66.
5. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Необходимость использования витаминно-минеральных комплексов в лечебном питании в медицинских организациях и в учреждениях соцзащиты // Вопр. питания. 2014. № 3. С. 20.
6. Васильев А.В., Ивахненко В.И., Хотимченко С.А., Корж В.В. Влияние алиментарного микроэлементоза на активность глутатионпероксидазы и супероксиддисмутазы // Биомед. химия. 2008. Т. 54, № 2. С. 236–243.
7. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Мазо В.К. Витамины и окислительный стресс // Вопр. питания. 2013. Т. 82, № 3. С. 11–18.
8. Соломаха А.А. Современные теоретические аспекты эндогенной интоксикации // Вестн. новых мед. технологий. 2006. Т. 13, № 4. С. 21.
9. Дадали В.А., Тутельян В.А., Дадали Ю.В., Кравченко Л.В. Каротиноиды. Биодоступность, биотрансформация, антиоксидантные свойства // Вопр. питания. 2010. Т. 79, № 2. С. 4–18.
10. Тутельян В.А., Самылина И.А., Хотимченко С.А., Гравель И.В. и др. Оценка безопасности лекарственного растительного сырья в БАДах и фитопрепаратах // Farmatsiya. 2009. № 1. С. 3–5.
11. Эсаулова Т.А. Молекулы средней массы как показатель интоксикации у работников астраханского газового комплекса и критерий эффективности проводимых лечебно-оздоровительных мероприятий // Вестн. новых мед. технологий. 2009. Т. 16, № 1. С. 50–51.
12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск, 2002. 493 с.
13. Архипова О.Г., Шацкая Н.Н., Семенова Л.С. и др. Методы исследования в профпатологии. М., 1988. 208 с.
14. Ермаков А.В. Диагностические возможности использования метода определения уровня средномолекулярных соединений в практической медицине // Пробл. экспертизы в медицине. 2005. Т. 5, № 17-1. С. 27–29.
15. Безручко Н.В., Рубцов Г.К., Ганяева Н.Б., Козлова Г.А. и др. Катализа биологических сред организма человека и ее клинико-биохимическое значение в оценке эндотоксикоза // Вестн. Том. гос. пед. ун-та. 2012. № 7. С. 94–99.

References

1. Pilat T.L., Kuzmina L.P., Izmerova N.A. Detoxifying food. Moscow: GEOTAR-Media; 2012: 683 p. (in Russian)
2. Tutelyan V.A. Food hygiene: Contemporary problems. Zdravookhraneniye Rossiyskoy Federatsii [Health Care of the Russian Federation]. 2008; Vol. 1: 8–9. (in Russian)
3. Barkhatova E.I. Trends in the development of the chemical sector of the global economy. [Izvestiya Irkutsk State Economic Academy]. 2011; Vol. 3: 111–4. (in Russian)
4. Sosyukin A.E., Smirnov A.V., Aksenov V.I., Zuev V.V., et al. General mechanisms of toxic action and possible ways to accelerate recovery processes after severe acute poisoning. [Clinical Medicine and Pathophysiology]. 1997; Vol. 2: 57–66. (in Russian)
5. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The necessity of using vitamin-mineral complexes in clinical nutrition in medical institutions and in institutions of social protection. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 3: 20. (in Russian)
6. Vasilyev A.V., Ivakhnenko V.I., Khotimchenko S.A., Korzh V. Influence of alimentary microelementosis on the activity of glutathione peroxidase and superoxide dismutase. Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]. 2008; Vol. 54 (2): 236–43. (in Russian)
7. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Mazo V.K. Vitamins and oxidative stress. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2013; Vol. 82 (3): 11–8. (in Russian)
8. Solomakha A.A. Modern theoretical aspects of endogenous intoxication. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of New Medical Technologies]. 2006; Vol. 13 (4): 21. (in Russian)
9. Dadali V.A., Tutelyan V.A., Dadali Yu.V., Kravchenko L.V. Carotenoids. Bioavailability, biotransformation, antioxidant properties. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2010; Vol. 79 (2): 4–18. (in Russian)
10. Tutelyan V.A., Samylyina I.A., Khotimchenko S.A., Gravel I.V., et al. Safety evaluation of medicinal plant materials in herbal remedies and Supplements. [Pharmacy]. 2009; Vol. 1: 3–5. (in Russian)

11. Esaulova T.A. The molecules of average weight as an indicator of intoxicate workers of the Astrakhan gas complex and the criterion of the effectiveness of therapeutic interventions. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of New Medical Technologies]. 2009; Vol. 16 (1): 50–1. (in Russian)
12. Kamyshnikov V.S. Reference book in clinico-biochemical laboratory diagnosis. Minsk, 2002: 493 p. (in Russian)
13. Arkhipova O.G., Shatskaya N.N., Semenova L.C., et al. Research methods in occupational pathology. Moscow, 1988: 208 p. (in Russian)
14. Ermakov A.V. Diagnostic capabilities of the method of determining the level of medium molecular compounds in the practice of medicine. *Problemy ekspertizy v meditsine* [Problems of Expertise in Medicine]. 2005; Vol. 5 (17-1): 27–9. (in Russian)
15. Bezruchko N.V., Rubtsov G.K., Ganeeva N.B., Kozlova G.A., et al. Catalase biological media of human organism and its clinical and biochemical role in the evaluation of endotoxemia. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta* [Bulletin of the Tomsk State Pedagogical University]. 2012; Vol. 7: 94–9. (in Russian)

Для корреспонденции

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-30
 E-mail: kodentsova@ion.ru

В.М. Коденцова

Об обогащении пищевых продуктов витаминами

About food fortification with vitamins

V.M. Kodentsova

Criticism of attempts to enrich foods (mainly dairy products) with vitamins by adding mashed or concentrates of fresh berries and vegetables has been reviewed. Concept “enriched (fortified) product” has been considered. It has been shown that the addition of fruits and vegetables, which are a source of vitamin C, does not increase the content of B vitamins to a level that meets the criteria for fortified foods. The differences in the regulations concerning to the degree of enrichment of foods are discussed. Development of specific educational programs to increase knowledge about vitamins is required not only for the population but also for scientific and medical professionals.

Keywords: enriched with vitamins (fortified) product, fresh berries, vegetables

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

Приведена критика попыток обогащения витаминами пищевых продуктов (чаще всего молочных) путем добавления пюре или концентратов свежих ягод и овощей. Рассмотрены понятия «обогащенный» или «витаминизированный» продукт. Показано, что добавление ягод и овощей, являющихся источником витамина С, не приводит к увеличению содержания витаминов группы В до уровня, отвечающего критерию для обогащенных продуктов. Обсуждаются разногласия в нормативных документах, касающихся степени обогащения пищевых продуктов. Сделан вывод о необходимости разработки определенных образовательных программ, повышающих уровень знаний о витаминах не только населения, но и научных и медицинских работников.

Ключевые слова: обогащенный (витаминизированный) пищевой продукт, ягоды, овощи

По данным литературы, дефицит витаминов в рационах населения нашей страны составляет 20–30%. Оценка витаминной обеспеченности отдельных групп населения показывает, что дефицит витаминов разной степени имеет место во всех регионах России и носит всесезонный характер [1]. Полигиповитаминозы (одновременный недостаток сразу нескольких витаминов) обнаруживаются не менее чем у половины обследованных взрослых и детей. Проблема микронутриентной недостаточности у населения решается несколькими способами. Одним из подходов, получивших признание во всем мире, является технологическая модификация пищевых продуктов массового потребления, а именно обогащение их витаминами [2–4].

В последнее время в журнал «Вопросы питания» все чаще поступают статьи, в том числе выполненные при финансовой поддержке различными грантами, в которых описаны попытки использовать в качестве обогащающей добавки для «витаминизации» пищевых продуктов (чаще всего молочных) пюре и концентраты свежих ягод и овощей. В связи с этим следует еще раз остановиться на двух моментах: понятиях «обогащение» и «обогащенный пищевой продукт», а также рассмотреть вопрос, источником каких пищевых веществ являются в нашем рационе овощи и фрукты.

Согласно Техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» «обогащенная пищевая продукция – пищевая продукция, в которую добавлены одно или более пищевые и (или) биологически активные вещества и (или) пробиотические микроорганизмы, не присутствующие в ней изначально, либо присутствующие в недостаточ-

ном количестве или утерянные в процессе производства (изготовления); при этом гарантированное изготовителем содержание каждого пищевого или биологически активного вещества, использованного для обогащения, доведено до уровня, соответствующего критериям для пищевой продукции – источника пищевого вещества или других отличительных признаков пищевой продукции, а максимальный уровень содержания пищевых и (или) биологически активных веществ в такой продукции не должен превышать верхний безопасный уровень потребления таких веществ при поступлении из всех возможных источников (при наличии таких уровней)».

В англоязычной научной литературе этому понятию соответствует термин «enrichment» («обогащение»), подразумевающий добавление к пищевому продукту любых эссенциальных нутриентов – витаминов, макро- и микроэлементов, пищевых волокон, полиненасыщенных жирных кислот, фосфолипидов и других биологически активных веществ природного происхождения, безотносительно к их количеству, набору и цели (как правило, до уровня, превышающего естественный). В отечественной литературе используется более конкретный термин «витаминизация», обозначающий добавление к пищевому продукту витаминов, в результате чего сам продукт становится витаминизированным.

Ключевым моментом в этом определении обогащенной продукции является доведение «до уровня, соответствующего критериям для пищевой продукции источника пищевого вещества». В зарубежных и отечественных нормативных документах содержатся критерии отнесения продуктов к категории витаминизированных (обогащенных витаминами).

В соответствии с директивами Европейских комиссий обычный традиционный продукт считается «значимым источником» того или иного витамина или минерального вещества и, соответственно, маркируется, если его порция содержит не менее 10% от рекомендуемого суточного потребления (РНП) данного нутриента. «Хорошим источником» является продукт, если его порция содержит микронутриент в количестве, удовлетворяющем суточную потребность организма на 25% [5].

В соответствии с Директивой ЕС 90/496 1999 г. обогащенный продукт, как правило, содержит не менее 15% от рекомендуемого суточного потребления микронутриента в 100 г (100 мл), на 100 ккал или в одной упаковке продукта (если она содержит одну его порцию) [6]. Согласно стандартам Австралии и Новой Зеландии, обычный уровень обогащения составляет 10–25% от величины РНП, а иногда достигает 50% [5, 7]. Из сказанного следует, что продукт можно отнести к группе обогащенных при условии, если его усредненная суточная порция содержит от 15 до 50% от нормы физиологической потребности организма в конкретном обогатителе или в нескольких витаминах и/или минеральных веществах [8].

В 2010 г. в России были разработаны СанПиН 2.3.2.2804-10 «Дополнения и изменения № 22 к СанПиН 2.3.2.1078-01 «Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов». Этот документ, гармо-

низированный с европейскими нормативными документами, установил степень обогащения пищевой продукции массового потребления. Унификация требований к степени обогащения пищевых продуктов состоит в том, что количество витаминов в дозе от 15 до 50% от величины РНП должно содержаться в конкретной массе того или иного продукта [1, 9]. Содержание микронутриентов в усредненной суточной порции обогащенной продукции (100 г или 100 мл) или для продуктов с энергетической ценностью, превышающей 350 ккал на 100 г, на 100 ккал или в одной потребительской упаковке продукта, если она содержит одну его порцию, должно составлять не менее 15 и не более 50% от норм физиологической потребности [1, 4, 10].

Такая степень обогащения гарантирует, что обогащенный продукт, с одной стороны, является эффективным для восполнения существующего дефицита микронутриентов при условии его регулярного, постоянного (систематического) включения в рацион всеми группами населения, с другой стороны – безопасным для здоровья человека. Добавление незначительных количеств витаминов (менее 15% от нормы физиологической потребности) неэффективно, не приносит ожидаемой пользы потребителям [11–13] и тем самым вводит потребителя в заблуждение.

К сожалению, в более поздних нормативных документах возникли досадные противоречия. Так, после общественного обсуждения в Техническом регламенте Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» к обогащенным продуктам отнесены продукты с добавлением не менее 5% от норм физиологической потребности в витаминах. Такое количество как минимум в 3 раза меньше нижнего уровня обогащения, принятого в странах ЕС (не менее 15% от рекомендуемого уровня потребления). Добавление такого незначительного количества витаминов дискредитирует саму идею обогащения пищевых продуктов [14]. К тому же по данному положению ТР ТС 021/2011 вступает в противоречие с ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки», согласно которому к пищевым продуктам – источникам витаминов и минеральных веществ – относятся продукты, содержащие «не менее 15 процентов средней суточной потребности взрослого человека в витаминах и минеральных веществах на 100 г твердой пищевой продукции или 7,5 процентов для жидкостей на 100 мл либо на одну порцию», а хорошие источники должны содержать «не менее 30 процентов средней суточной потребности взрослого человека в витаминах и минеральных веществах на 100 г для твердой пищевой продукции или для жидкостей на 100 мл либо на одну порцию».

Витамины содержатся практически во всех пищевых продуктах, однако в разных количествах. Ретинол и витамин D не содержатся в растительных источниках. Содержание витаминов в пищевых продуктах можно найти в таблицах химического состава пищевых продуктов любого года издания [15].

Мнение о том, что свежие овощи и фрукты богаты витаминами и являются их основным источником

в питании человека, ошибочно. В овощах и фруктах содержатся в основном витамин С, каротин (предшественник витамина А), другие каротиноиды (ликопин в помидорах, зеаксантин в кукурузе, лютеин в шпинате), аскорбиновая кислота, фолаты и витамин К₁ [3]. Таким образом, эта группа продуктов служит важнейшим источником витамина С, каротиноидов, тогда как их роль в удовлетворении потребности человека в витаминах группы В невелика. С помощью несложных расчетов на основании табличных данных легко убедиться, что добавление овощных и ягодных пюре или концентратов (экстрактов) к каким-либо продуктам не может заметным образом повысить содержание витаминов группы В до количеств, соответствующих даже нижнему пределу обогащения. Известно, что витамин С является самым нестойким среди витаминов, термолабильным, вследствие этого повысить содержание витамина С добавлением ягодных пюре также не всегда удается. Подробную информацию, объясняющую, почему натуральные напитки не являются существенным источником витаминов группы В для человека, можно найти в работах [2, 16].

Вместе с тем следует признать, что овощи и фрукты помимо витаминов содержат другие, не менее ценные, биологически активные вещества, включая пищевые волокна, органические кислоты, микро- и макроэлементы (калий, магний и др.), антоцианы, флавоноиды [17–19]. Однако и в этом случае необходимо оценить, произошло ли обогащение пищевого продукта, сравнив добавившееся количество биологически активного вещества с нормами физиологической потребности или адекватным уровнем потребления [«Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» Таможенного союза ЕврАзЭС].

Ни в коем случае не отрицая пользы от добавления в пищевые продукты овощных и ягодных пюре и концентратов, следует признать, что достичь с их помощью

обогащения витаминами практически невозможно. Выходом из ситуации является использование витаминов и их смесей (премиксов), полученных химическим синтезом или с помощью биотехнологий. В этой связи следует заметить, что некоторые витамины (В₂, В₁₂) и каротиноиды (β-каротин, ликопин) синтезируются микроорганизмами, поэтому их никак нельзя относить к полученным химическим синтезом или ненатуральным.

Разрешенные для обогащения пищевых продуктов масового потребления и функциональных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище формы витаминов и минеральных веществ указаны в Техническом регламенте Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

Между тем, к сожалению, не только среди населения, но зачастую и в научных статьях научных и медицинских сотрудников можно встретить мнение о том, что синтетические витамины плохо усваиваются организмом. На самом деле это неверно. Синтетические витамины идентичны природным по структуре, биологической активности. В многочисленных клинических испытаниях доказано, что синтетические витамины хорошо усваиваются человеком [13]. В последние годы этому получены новые убедительные подтверждения в специально спланированных исследованиях [20–22]. Наконец, при оценке степени усвоения витамина из пищевого продукта за 100% принимают усвоение из препарата химически синтезированного витамина. В экспериментах по моделированию витаминной недостаточности и ее коррекции в экспериментах на животных используют именно синтетические витамины [23]. Имеются многочисленные клинические испытания, подтверждающие хорошее усвоение добавленных витаминов [12, 13].

Таким образом, следует согласиться с мнением ряда авторов [24], что существует необходимость разработки целенаправленных образовательных мероприятий, повышающих уровень знаний о витаминах не только населения, но и научных и медицинских работников.

Литература

1. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. К обоснованию уровня обогащения витаминами и минеральными веществами пищевых продуктов массового потребления // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 5. С. 64–70.
2. Шатнюк Л.Н., Спиричев В.Б. Обогащение напитков микронутриентами // *Пищ. пром-сть*. 2002. № 6. С. 54–58.
3. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы // *Вопр. дет. диетологии*. 2012. Т. 10, № 5. С. 32–44.
4. Смирнова Е.А., Кочеткова А.А., Воробьева В.М., Воробьева И.С. Теоретические и практические аспекты разработки пищевых продуктов, обогащенных эссенциальными нутриентами // *Пищ. пром-сть*. 2012. № 11. С. 8–12.
5. Fortification of food supply with vitamins and minerals: consultation paper on draft policy guidelines / Working group on fortification. December 2003. URL: <http://www.foodstandards.govt.nz/standard-development/proposals/index.cfm>
6. Draft Commission Directive of amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions Commission of the European Communities SANCO/1883/2008. URL: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/comitologie/droit_de_regard/2008/COM-AC_DR\(2008\)D000867-01-00_EN.doc](http://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/comitologie/droit_de_regard/2008/COM-AC_DR(2008)D000867-01-00_EN.doc)
7. Vitamins and Minerals Standard 1.3.2 Food Standards Australia New Zealand. URL: http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Standard_1_3_2_Vits_&_Mins_v111.pdf
8. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технология. Новосибирск: Сибир. унив. изд-во, 2004. 548 с.
9. Коденцова В.М. Обогащение пищевых продуктов массового потребления витаминами и минеральными веществами как способ повышения их пищевой ценности // *Пищ. пром-сть*. 2014. № 3. С. 14–18.
10. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Обоснование уровня обогащения пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79, № 1. С. 23–33.
11. Discussion paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs June 2006 Directorate E –

- Safety of the food chain. URL: http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/discus_paper_amount_vitamins.pdf
12. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы в питании детей: соотношение доза–эффект // *Вопр. дет. диетологии*. 2009. Т. 7, № 5. С. 6–14.
 13. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект // *Вопр. питания*. 2006. № 1. С. 30–39.
 14. Valerie T. Discretionary fortification – a public health perspective // *Nutrients*. 2014. Vol. 6, N 10. P. 4421–4433. doi: 10.3390/nu6104421
 15. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания: справочник. М.: ДеЛи принт, 2007. 276 с.
 16. Шатнюк Л.Н., Спиричев В.Б. Соки и напитки как источник витаминов в питании человека // *Вопр. питания*. 2002. Т. 71, № 2. С. 5–11.
 17. Перова И.Б., Жогова А.А., Полякова А.В., Эллер К.И. и др. Биологически активные вещества плодов кизила (*Cornus mas L.*) // *Вопр. питания*. 2014, Т. 83, № 5. С. 86–94.
 18. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения, флавонолы и флавоны: распространенность, пищевые источники, потребление // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82, № 1. С. 4–22.
 19. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Фенольные кислоты: распространенность, пищевые источники, биодоступность // *Вопр. питания*. 2008. Т. 77, № 1. С. 4–19.
 20. Carr A.C., Vissers M.C.M. Synthetic or food-derived vitamin C – are they equally bioavailable? // *Nutrients*. 2013. Vol. 5, N 11. P. 4284–4304.
 21. Shibata K., Hirose J., Fukuwatari T. Relationship between urinary concentrations of nine water-soluble vitamins and their vitamin intakes in Japanese adult males // *Nutr. Metab. Insights*. 2014. Vol. 7. P. 61–75.
 22. Clemente H.A., Ramalho H.M., Lima M.S., Grilo E.C. et al. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2015. Vol 60, N 4. P. 533–537.
 23. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.B. et al. Efficiency of various vitamin doses for Polyhypovitaminosis correction in rats // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2014. Vol. 157, N 5. P. 608–611.
 24. Sekhri K., Kaur K. Public knowledge, use and attitude toward multivitamin supplementation: A cross-sectional study among general public // *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2014. Vol. 4, N 2. P. 77–80.

References

1. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The justification of levels of vitamins and minerals added to foods of mass consumption. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (5): 64–70. (in Russian)
2. Shatnyuk L.N., Spirichev V.B. Enrichment of drinks with micronutrients. *Pishcheyaya promyshlennost' [Food Industry]*. 2002; Vol. 6: 54–8. (in Russian)
3. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-enriched food products in nutrition of children: background, problems and prospects. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2012; Vol. 10 (5): 32–44. (in Russian)
4. Smirnova E.A., Kochetkova A.A., Vorobieva V.M., Vorobyeva I.S. Theoretical and practical aspects of the development of food products enriched with essential nutrients. *Pishcheyaya promyshlennost' [Food Industry]*. 2012; Vol. 11: 8–12. (in Russian)
5. Fortification of food supply with vitamins and minerals: consultation paper on draft policy guidelines / Working group on fortification. December 2003. URL: <http://www.foodstandards.govt.nz/standardsdevelopment/proposals/index.cfm>
6. Draft Commission Directive of amending Council Directive 90/496/EEC on nutrition labelling for foodstuffs as regards recommended daily allowances, energy conversion factors and definitions Commission of the European Communities SANCO/1883/2008. URL: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/comitologie/droit_de_regard/2008/COM-AC_DR\(2008\)D000867-01-00_EN.doc](http://www.europarl.europa.eu/RegData/docs_autres_institutions/commission_europeenne/comitologie/droit_de_regard/2008/COM-AC_DR(2008)D000867-01-00_EN.doc)
7. Vitamins and Minerals Standard 1.3.2 Food Standards Australia New Zealand. URL: http://www.foodstandards.gov.au/_srcfiles/Standard_1_3_2_Vits_&_Mins_v111.pdf
8. Spirichev V.B., Shatnyuk L.N., Poznyakovskiy V.M. Food fortification with vitamins and minerals. Science and technology. Novosibirsk: Siberian University Press, 2004: 548 p. (in Russian)
9. Kodentsova V.M. Food fortification of mass consumption by vitamins and minerals as a way to improve their nutritional value. *Pishcheyaya promyshlennost' [Food Industry]*. 2014; Vol. 3: 4–18. (in Russian)
10. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B., Shatnyuk L.N. Substantiation of vitamins and minerals level in fortified foodstuffs. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 79 (1): 23–33. (in Russian)
11. Discussion paper on the setting of maximum and minimum amounts for vitamins and minerals in foodstuffs June 2006 Directorate E – Safety of the food chain. URL: http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/supplements/discus_paper_amount_vitamins.pdf
12. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral complexes in children's nutrition: dose-effect relationship. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2009; Vol. 7 (5): 6–14. (in Russian)
13. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Multivitamin-mineral complexes «dosa–effect» correlation. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2006; Vol. 75 (1): 30–9. (in Russian)
14. Valerie T. Discretionary fortification – a public health perspective. *Nutrients*. 2014; Vol. 6 (10): 4421–33. doi: 10.3390/nu6104421
15. Skurikhin I.M., Tutelian V.A. Tables of chemical composition and calorific value of Russian food. *Spravochnik*. Moscow: DeLee print, 2007: 276 p. (in Russian)
16. Shatnyuk L.N., Spirichev V.B. Juices and drinks as source of vitamins in human nutrition. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2002; Vol. 71 (2): 5–11. (in Russian)
17. Perova I.B., Zhogova A.A., Polyakova A.V., Eller K.I., et al. Biologically active substances of cornelian cherry fruits (*Cornus mas L.*). *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (5): 86–94.
18. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biologically active substances of plant origin. Flavonols and flavones: prevalence, dietary sources and consumption. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; Vol. 82 (1): 4–22. (in Russian)
19. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biological active substances of plant origin. Phenolic acids: occurrence, dietary sources bioavailability. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2008; Vol. 77 (1): 4–19. (in Russian)
20. Carr A.C., Vissers M.C.M. Synthetic or food-derived vitamin C – are they equally bioavailable? *Nutrients*. 2013; Vol. 5 (11): 4284–304.
21. Shibata K., Hirose J., Fukuwatari T. Relationship between urinary concentrations of nine Water-soluble vitamins and their vitamin intakes in Japanese adult males. *Nutr Metab Insights*. 2014; Vol 7: 61–75.
22. Clemente H.A., Ramalho H.M., Lima M.S., Grilo E.C., et al. Maternal supplementation with natural or synthetic vitamin E and its levels in human colostrum. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015; Vol. 60 (4): 533–7.
23. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.B., et al. Efficiency of various vitamin doses for polyhypovitaminosis correction in rats. *Bull Exp Biol Med.* 2014; Vol. 157 (5): 608–11.
24. Sekhri K., Kaur K. Public knowledge, use and attitude toward multivitamin supplementation: A cross-sectional study among general public. *Int J Appl Basic Med Res.* 2014; Vol. 4 (2): 77–80.

Для корреспонденции

Куликовский Андрей Владимирович – кандидат технических наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции»
 Адрес: 400120, г. Волгоград, ул. им. Рокоссовского, 6
 Телефон: (844) 239-10-48
 E-mail: kulikovsky87@gmail.com

А.В. Куликовский¹, А.Б. Лисицын², О.А. Кузнецова², Н.Л. Вострикова², И.Ф. Горлов¹

Методические аспекты определения органического йода (йодтирозинов) в пищевых продуктах

Method of determination organic iodine (iodotyrosines) in food

A.V. Kulikovskiy¹, A.B. Lisitsyn²,
 O.A. Kuznetsova², N.L. Vostrikova²,
 I.F. Gorlov¹

- ¹ ФГБНУ «Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции», Волгоград
² ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова», Москва
¹ Volga Region Research Institute of Manufacture and Processing of Meat and Milk Production, Volgograd
² Gorbatov's All-Russian Meat Research Institute, Moscow

Разработка биологически активных добавок на основе органической формы йода (йодтирозинов) требует контроля веществ, образующихся в процессе синтеза. Не менее важен контроль содержания йодтирозинов в обогащенных продуктах и возможность технологического использования в рецептуре. Разработанная высокоточная и чувствительная методика определения йодтирозинов в пищевых продуктах и биологически активных добавках к пище позволит определять даже фоновые количества йодтирозинов (до 1 мкг/кг). Идентификацию йодтирозинов осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором (ВЭЖХ-МС/МС). В статье приведены параметры хроматографического разделения 3-йод-L-тирозина и 3,5-дийод-L-тирозина и масс-спектрометрической идентификации распылением в электрическом поле, приведены методические рекомендации подготовки проб и очистки твердофазной экстракцией. Дано обоснование применению масс-спектрометрии как наиболее чувствительного и селективного метода определения органического йода по сравнению с ВЭЖХ с ультрафиолетовым детектором. Для идентификации и оценки места включения йода в белки использовали мягкий ферментативный гидролиз с применением протеазы. Очистку пробы проводили методом твердофазной экстракции на концентрирующих патронах типа C18. Перед ВЭЖХ-МС/МС идентификацией йодтирозины предварительно дериватизировали смесью бутанол-ацетилхлорид. Степень извлечения йодтирозинов из матрицы пищевого продукта составила не менее 85%, коэффициент корреляции калибровочной кривой в диапазоне измерений 1–2000 нг/мл составил 0,999, достоверное определение йода в органической форме в пищевых продуктах в диапазоне содержания от 10 до 20 000 мкг/кг.

Ключевые слова: йодтирозины, йод в органической форме, высокоэффективная жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектором, пищевые продукты

It is important to control the substances of the synthesis of biologically active supplements, based on organic forms of iodine (iodotyrosines). But it is no less important to control the

content of iodotyrosines in foods. The developed method is sensitive and selective and can determine iodotyrosines with a lower limit of detection (1 ppb). Iodotyrosines have been determined by HPLC-MS/MS. The article contains parameters for chromatographic separation of 3-iodo-L-tyrosine and 3,5-diiodo-L-tyrosine and parameters of the electrospray ionization (ESI) mass spectrometry, describes the methodology of sample preparation and solid phase extraction. The article substantiates the use of mass spectrometry as the most sensitive and selective method for determining the organic iodine as compared to HPLC with UV detection. The enzymatic hydrolysis with proteolytic enzymes has been used for sample preparation in iodothyronine analyses. Solid phase extraction was performed using C18 cartridge. For HPLC-MS/MS analysis iodothyronine derivatives were obtained with a mixture of butanol-acetyl chloride. Degree of iodotyrosine extraction from the matrix of the foodstuffs was not less than 85%, the correlation coefficient of the calibration curve in the concentration range of 1–2000 ng/mL was 0.999, reliable determination of iodine content in foods in the range from 10 to 20 000 mcg/kg.

Keywords: *iodotyrosines, organic iodine, high performance liquid chromatography with mass spectrometric detection, food products*

В настоящее время широкое распространение получили биологически активные добавки (БАД) на основе органической формы йода. В основе процесса получения органической формы йода лежит процесс ферментативного йодирования аминокислотных остатков сывороточных белков коровьего молока с последующей дополнительной очисткой от неорганического йода с помощью ультрафильтрации, а также сублимационной и распылительной сушкой [1]. Йодированные молочные белки используются для обогащения йодом пищевых продуктов, однако содержание органической формы этого микроэлемента в продукте не контролируется из-за отсутствия стандартизированных методик определения органического йода.

Существующие методики определения йода основаны на вольтамперометрическом определении неорганической формы йода [2, 3]. Метод основан на способности иодид-ионов накапливаться на поверхности ртутно-пленочного электрода в виде малорастворимого соединения с ртутью при определенном потенциале с последующим катодным восстановлением осадка при изменении потенциала [4]. Данный метод не применим для подтверждения подлинности БАД на основе йодированного молочного белка, так как необходимо определить органическую форму йода в виде йодтирозинов. Титрометрический метод определения йода не применим для обогащенных пищевых продуктов, так как предел количественного определения составляет около 50 мг/кг, что на 2 порядка выше содержания йода в обогащенных продуктах [5].

В 2012 г. во ВНИИМП им. В.М. Горбатова была разработана и аттестована методика контроля содержания йодтирозинов в биологически активных добавках (МИ 103.5-132-2012) [6], позволяющая определять органическую форму йода в виде йодтирозинов. Ключевым этапом является ферментативное расщепление белковой части пробы протеазой и последующая очистка ультрацентрифугированием, идентификацию осуществляют методом обращенно-фазовой

хроматографии с классическим ультрафиолетовым детектором (УФ-детектором) поглощения. Однако применить данный метод для обогащенных продуктов невозможно вследствие низкой чувствительности УФ-детектора [7, 8]. Наиболее информативны для этих целей методы тандемной жидкостной масс-спектрометрии, времяпролетной масс-спектрометрии и матрично-активированной лазерной десорбции/ионизации, позволяющие с высокой точностью определять структурные фрагменты, аминокислотную последовательность, посттрансляционные модификации белков и аминокислот, молекулярную массу белков в широком их диапазоне [9, 10].

Целью работы была разработка методики определения йодтирозинов в пищевых продуктах методом тандемной жидкостной хромато-масс-спектрометрии. В результате проведенных исследований были выбраны оптимальные условия ферментативного гидролиза, изучена и установлена степень гидролиза и стабильность аналитического сигнала в сложных матрицах, подобраны параметры хромато-масс-спектрометрической идентификации.

Материал и методы

В процессе разработки методики определения органического йода был апробирован вольтамперометрический метод определения йода в пищевых продуктах [11]. Для разрушения органической формы йода пробы предварительно подвергали сухой минерализации в муфельной печи ПМ-16П-1200 (ОАО «Электроприбор», Россия), в качестве стабилизатора использовали 0,5 М раствор нитрата калия, количество образующегося комплекса йодид-ионов определяли на полярографе «Вольта АВС-1.1» (НТФ «Вольта», Россия). Объектами исследований являлись обогащенные в соответствии с рекомендациями [11] добавкой «Йодказеин» хлеб, молоко и кисломолочные продукты. Искомые concentra-

ции находились в диапазоне 80–100 мкг/кг (в пересчете на йод). По результатам анализа не получены сходимые результаты, предположительно это связано с возможными потерями в ходе подготовки проб, так как йод – летучий элемент. В случае обогащения неорганической формой йода погрешность данного метода в диапазоне концентраций 80–100 мкг/кг не превышала 30%.

Для определения места включения йода и подтверждения наличия йодированных аминокислот была разработана методика хромато-масс-спектрометрической идентификации йодтирозинов. Для оценки места включения йода в белки был использован мягкий ферментативный гидролиз йодированного белка и анализ методами хроматографии и масс-спектрометрии.

В качестве стандартных образцов были использованы 3-йод-L-тирозин (МИТ) и 3,5-дийод-L-тирозин (ДИТ) («Sigma Aldrich», США). Для приготовления градуировочных растворов проводили дериватизацию йодтирозинов (МИТ и ДИТ). Для этого стандартные образцы МИТ и ДИТ массой по 10 мг растворяли в 100 см³ метанола, с применением ультразвуковой ванны «Branson 5510» («Branson», США). Отбирали 1 см³ раствора и упаривали на роторном испарителе «Laborota 4003» («Heidolph», Швейцария). Сухой остаток растворяли в 1 см³ смеси бутанол: ацетилхлорид (4:1) и проводили термостатирование на водяной бане при 60 °С в течение 15 мин. Смесь упаривали и перерастворяли в 10 см³ 20% водного раствора ацетонитрила. Градуировочные растворы индивидуального йодтирозина (МИТ или ДИТ) доводили до концентрации 10 и 1 нг/мл последующим разведением в 20% растворе ацетонитрила в воде.

Подготовка проб включала ферментативный гидролиз пищевого продукта, извлечение и очистку целевых веществ методом твердофазной экстракции (ТФЭ), с последующей дериватизацией экстракта.

Перед проведением анализа пробу предварительно высушивали в сушильном шкафу при 65–70 °С и обезжиривали на аппарате Сокслета «Behr R 106 S» («Behr Labor-Technik», Германия). Молоко и молочные продукты не нуждаются в предварительной подготовке. Навеску образца гидролизуют в буферном растворе Трис-НСI, рН 8,0, добавляли протеазу из *Streptomyces griseus* («Sigma Aldrich», США) в количестве, составляющем 1/10 от массы пробы белка, и термостатировали не менее 16 ч при 37 °С. Гидролизат центрифугировали и фильтровали, после подвергали очистке методом ТФЭ. Патрон ТФЭ предварительно кондиционировали последовательно 2 см³ метанола и 2 см³ бидистиллированной воды. Отбирали 0,4 см³ гидролизата пробы, добавляли 0,1 см³

ацетонитрила, смесь наносили на патрон. Экстракцию с патрона осуществляли в две стадии последовательным элюированием 1 см³ метанола и 1,5 см³ смеси ацетонитрил:0,1 М НСI (4:1,8). Элюент упаривали досуха при 60 °С, затем дериватизировали смесью бутанол:хлористый ацетил (4:1) подобно стандартным образцам и перерастворяли в 20% водном растворе ацетонитрила.

Параметры анализа йодтирозинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором

Анализ выполняли методом ВЭЖХ-МС/МС после хроматографического разделения в установленных условиях на системе ВЭЖХ «Agilent 1200 series» («Agilent Technologies», США) в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) на масс-спектрометре «Agilent 6410 Triple Quadrupole» («Agilent Technologies», США). Хроматографическое разделение гидролизата смеси после дериватизации проводили методом обращенно-фазной хроматографии на колонке с фазой С18 («Agilent Eclipse XDB C18», 4,6×50 мм, 1,8 мкм) в условиях градиентного элюирования, представленных в табл. 1.

Для анализа подобраны следующие параметры масс-спектрометрического детектирования: температура источника – 100 °С; температура газа десольвации – 320 °С; скорость потока газа десольвации – 8 л/мин; давление иглы распылителя – 30 psi.

Условия регистрации аналитических сигналов в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) представлены в табл. 2.

Приготовленные стандарты анализировали 5-кратно, затем с помощью программного обеспечения «Masshunter Quantitative Analysis» (Version Build 4.0.225.0) по зависимости площадей MRM-переходов хроматографических пиков стандартных образцов исследуемого соединения от концентрации аналита строили калибровочную кривую. Идентификацию аналитов осуществляли по абсолютному времени удерживания дочерних ионов целевых веществ, регистрируемых в режиме MRM. Нижний предел количественного определения по йодтирозинам (МИТ, ДИТ) составил 1 мкг/кг. Линейный коэффициент корреляции был равен 0,9994 в диапазоне измерений концентраций йодтирозинов от 1 до 2000 нг/мл. За счет использования колонок с мелкозернистым сорбентом (1,8 мкм) время анализа не превышало 5 мин. Полученные хроматограммы стандартных образцов йодтирозинов и калибровочные кривые представлены на рис. 1–3.

Таблица 1. Параметры и условия высокоэффективной жидкостной хроматографии

Время, мин	Соотношение компонентов подвижной фазы		Скорость потока, см ³ /мин	Т колонки, °С
	ацетонитрил, %	1% муравьиная кислота, %		
0,0	20	80	0,6	30
2,0	90	10		
5,0	90	10		

Таблица 2. Параметры воздействия на ионы в режиме мониторинга множественных реакций и условия ионизации распылением в электрическом поле (ESI) с регистрацией положительных ионов

Аналит	Ион предшественник, m/z	Дочерние ионы, m/z	Напряжение на фрагменторе (Frag), В	Энергия диссоциации (CE), В
3-йод-L-тирозин (МИТ)	364,0	134,9	112	30
	364,0	261,9	112	13
3,5-дийод-L-тирозин (ДИТ)	489,9	387,8	116	17
	489,9	260,9	116	30

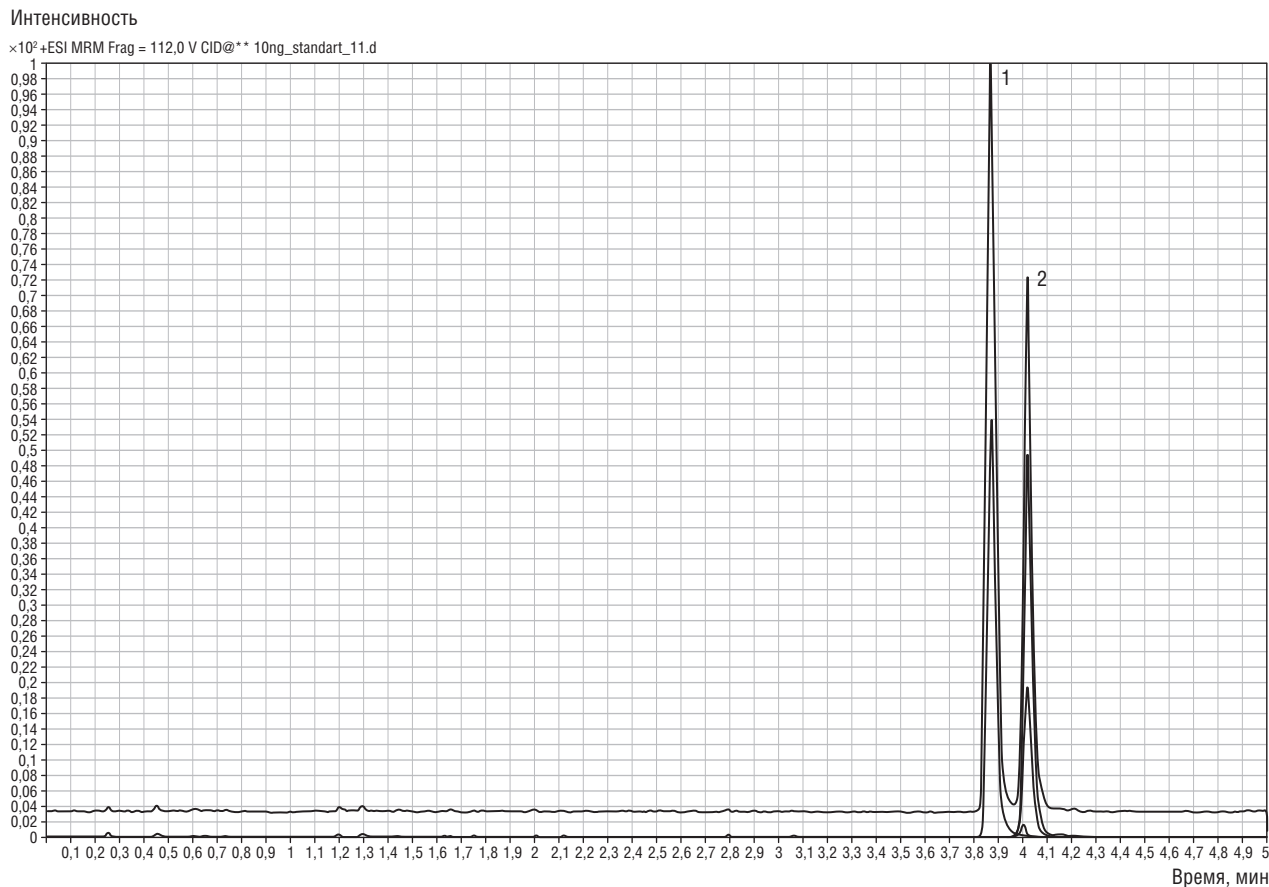


Рис. 1. Хромограмма градуировочных растворов йодтирозинов (общий ионный ток и мониторинг множественных реакций, переходы: 1 – 3-йод-L-тирозин; 2 – 3,5-дийод-L-тирозин)

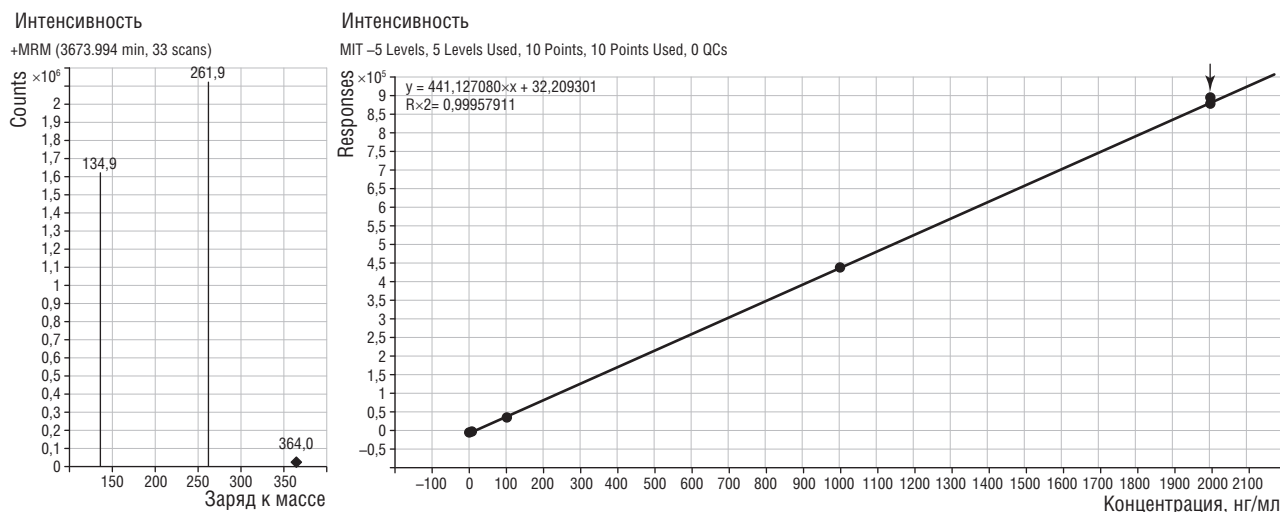


Рис. 2. Калибровочная кривая градуировочного раствора 3-йод-L-тирозина в диапазоне концентраций 1,0–2000,0 нг/мл

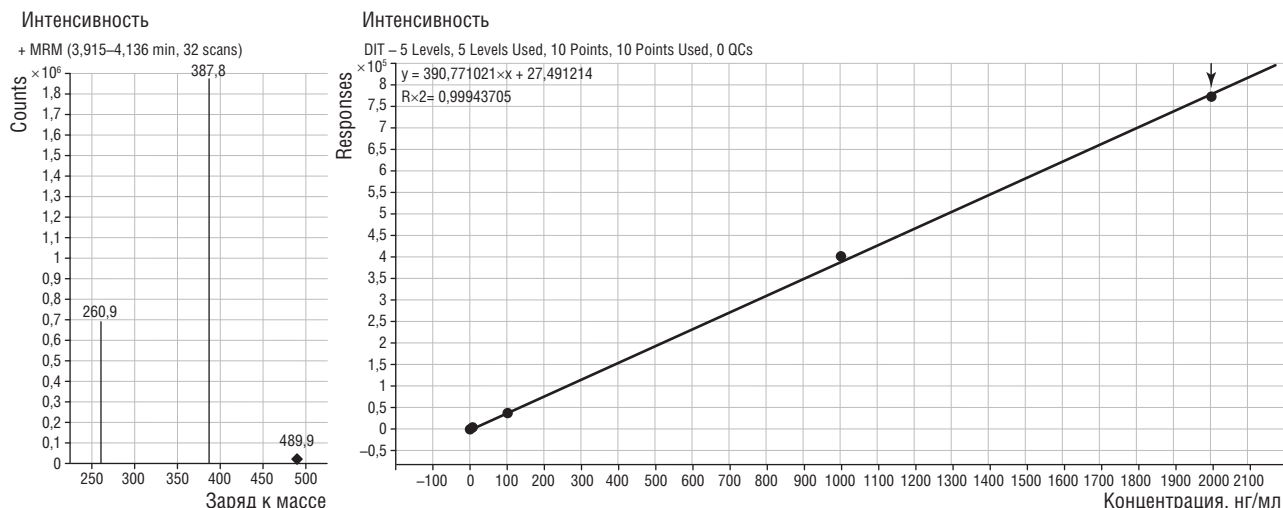


Рис. 3. Калибровочная кривая градуировочного раствора 3,5-дйод-L-тирозина в диапазоне концентраций 1,0–2000,0 нг/мл

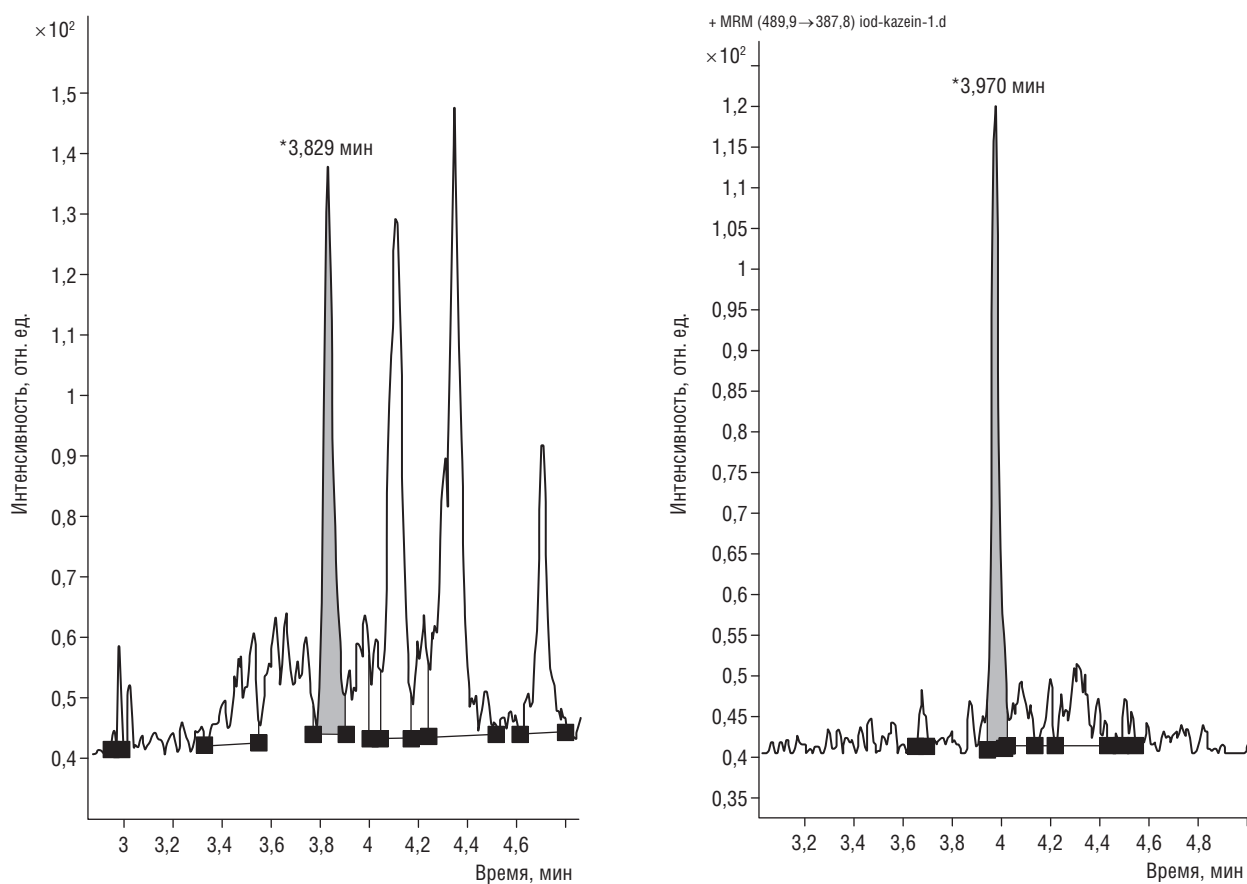


Рис. 4. Хроматограммы пробы пищевого продукта, обогащенного йодтирозинами (3-йод-L-тирозин – 3,829 мин и 3,5-дйод-L-тирозин – 3,970 мин)

Результаты и обсуждение

Проблема создания, внедрения и промышленного выпуска йодсодержащих препаратов тесно связана с необходимостью разработки чувствительных методов анализа органических полигалогенидов на различных

этапах получения, в БАД и биообъектах. Необходимость контроля содержания йодтирозинов обусловлена как технологическими факторами при производстве пищевых продуктов, так и использованием в рецептуре все большего количества химических соединений, которые могут взаимодействовать с образованием новых веществ.

Контроль качества пищевых продуктов на содержание йода в органической форме требует использования методов хроматографии, tandemной масс-спектрометрии. Основными критериями доказательства подлинности йодированных молочных белков является подтверждение наличия йодированных аминокислот, в частности йодтирозинов, и определение степени их йодирования. Идентификация йодтирозинов в сложных пищевых матрицах, обогащенных органической формой йода (мясомолочная продукция, хлебобулочная продукция, консервированные соки и др.), требует применения техники ВЭЖХ-МС/МС. Поведенные исследования показали, что при кислотном гидролизе (при 110 °С в течение 24 ч) йодированные аминокислоты, в частности йодтирозины, неустойчивы в присутствии концентрированной соляной кислоты. При щелочном гидролизе происходит рацемизация некоторых аминокислот и разрушение аргинина, лизина, цистина и цистеина. Гидролиз белков, осуществляемый с помощью протеолитических ферментов, лишен недостатков кислотного гидролиза. При ферментативном гидролизе были получены частичные гидролизаты, содержащие в различных соотношениях как малые пептиды, так и аминокислоты, в том числе триптофан. Для гидролиза использовали ферменты: па-

паин, панкреатин, протеазу. Максимальная степень гидролиза была достигнута при использовании протеазы из *Streptomyces griseus*.

Степень извлечения йодтирозинов из матрицы пищевого продукта составила не менее 85% (находилась в пределах 85–90%). Вследствие чего при вычислении массовой доли йодтирозинов, был введен эмпирический коэффициент 0,85, учитывающий потери йодтирозинов на стадии пробоподготовки.

Хроматограммы пробы пищевого продукта, обогащенного йодтирозинами, представлены на рис. 4

Установлено, что методы tandemной хромато-масс-спектрометрии в целях контроля качества обогащенной продукции (после внесения функциональных добавок, содержащих йодированные молочные белки) позволяют достоверно идентифицировать форму органического йода и контролировать ее количество (в виде йодтирозинов) в пищевых продуктах в диапазоне содержания от 10 до 20 000 мкг/кг. По результатам проведенных исследований разработан ГОСТ 33422–2015 «Мясо и мясные продукты. Определение массовой доли йодтирозинов методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектором».

*Работа выполнена в рамках гранта
Российского научного фонда № 15-16-10000.*

Сведения об авторах

Куликовский Андрей Владимирович – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории ФГБНУ «Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции» (Волгоград)
E-mail: kulikovsky87@gmail.com

Лисицын Андрей Борисович – доктор технических наук, профессор, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова» (Москва)
E-mail: info@vniimp.ru

Кузнецова Оксана Александровна – кандидат технических наук, заместитель директора ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова» (Москва)
E-mail: ok@vniimp.ru

Вострикова Наталья Леонидовна – кандидат технических наук, заведующая лабораторией ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова» (Москва)
E-mail: nvostrikova@list.ru

Горлов Иван Федорович – доктор сельскохозяйственных наук, профессор, научный руководитель ФГБНУ «Поволжский научно-исследовательский институт производства и переработки мясомолочной продукции» (Волгоград)
E-mail: niimmp@mail.ru

Литература

1. Томчани О.В. Разработка технологий йодказеина и молочных продуктов, обогащенных йодированным белком : автореф. дис. ... канд. тех. наук. Обнинск, 2002. 36 с.
2. AOAC (2005). Official method of Analysis. 18th ed. Washington, DC : Association of Officiating Analytical Chemists, method 935.14 and 992.24.
3. AOAC (2007). Official method of Analysis (18th ed.). Washington, DC: Association of Officiating Analytical Chemists, method 992.22.
4. Жукова Г.Ф., Савчик С.А., Хотимченко С.А. Методы количественного определения йода в пищевых продуктах и продовольственном сырье // *Вопр. питания*. 2004. № 5. С. 42–48.
5. МУК 4.1.1106-02. «Определение массовой доли йода в пищевых продуктах и сырье титриметрическим методом». М., 2002. 10 с.
6. МИ 103.5-132-2012/01.00225-2011 «Определение содержания йодтирозинов в йодированных молочных белках и БАДах на их основе методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». М., 2012. 16 с.
7. Judprasong K., Jongjaiteth N., Chavasit V. Comparison of methods for iodine analysis in foods // *Food Chem*. 2016. Vol. 193. P. 12–17.
8. Nitschke U., Stengel D.B. A new HPLC method for the detection of iodine applied to natural samples of edible seaweeds and commercial seaweed food products // *Food Chem*. 2015. Vol. 172. P. 326–334.
9. Comprehensive Handbook of Iodine. Determination of Iodine In Vivo and In Vitro by X-Ray Fluorescence Analysis: Methodology and Applications. Elsevier, 2009. P. 29.
10. Чернецова Е.С., Корякова А.Г. Использование высокоэффективной жидкостной хроматографии в сочетании с масс-спек-

- рометрией для исследования новых лекарственных веществ// Масс-спектрометрия. 2010. Т. 7, № 2. С. 101-112.
11. МР 2.3.7.1916-04 «Применение йодказеина для предупреждения йоддефицитных заболеваний в качестве средства популяци-
- онной, групповой и индивидуальной профилактики йодной недостаточности». М., 2004.
12. МУК 4.1.1187-03. «Вольтамперометрическое определение йода в пищевых продуктах», М., 2003. 23 с.

References

1. Tomchani O.V. Development of technologies for iodine casein and dairy products enriched with iodized protein: Abstract of Diss. Obninsk, 2002: 36 p. (in Russian)
2. AOAC (2005). Official method of Analysis. 18th ed. Washington, DC: Association of Officiating Analytical Chemists, method 935.14 and 992.24.
3. AOAC (2007). Official method of Analysis. 18th ed. Washington, DC: Association of Officiating Analytical Chemists, method 992.22.
4. Zhukov G.F., Savchik S.A., Khotimchenko S.A. Methods for the quantitative determination of iodine in foodstuffs and food raw materials. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2004; Vol. 5: 42–8. (in Russian)
5. МУК 4.1.1106-02. «Determination of the mass fraction of iodine in food and raw materials titrimetrically». Moscow, 2002: 10 p. (in Russian)
6. МИ 103.5-132-2012 / 01.00225-2011 «Determination of iodotyrosines in iodized milk proteins and Badakhshan based on them by high performance liquid chromatography». Moscow, 2012: 16 p. (in Russian)
7. Judprasong K., Jongjaitet N., Chavasit V. Comparison of methods for iodine analysis in foods. Food Chem. 2016; Vol. 193: 12–7.
8. Nitschke U., Stengel D.B. A new HPLC method for the detection of iodine applied to natural samples of edible seaweeds and commercial seaweed food products. Food Chem. 2015; Vol. 172: 326–34.
9. Comprehensive handbook of iodine. Determination of iodine in vivo and in vitro by X-Ray fluorescence analysis: methodology and applications. Elsevier, 2009: 29.
10. Chernetsova E.S., Koryakova A.G. The use of high performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry for the study of new drugs. Mass-spektrometriya [Mass Spectrometry]. 2010; Vol. 7 (2): 101–112. (in Russian)
11. МУК 4.1.1187-03. «Voltammetric determination of iodine in food». Moscow, 2003: 23 p. (in Russian)



Шевелева Светлана Анатольевна (к 65-летию со дня рождения)

30 июля 2016 г. исполнилось 65 лет со дня рождения доктора медицинских наук, заведующей лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи» Светланы Анатольевны Шевелевой.

Научная деятельность Светланы Анатольевны началась в 1975 г. в Институте питания АМН СССР (впоследствии – ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»). В стенах института С.А. Шевелева прошла путь от аспиранта до руководителя лаборатории и стала одним из ведущих специалистов России в области гигиены, нутрициологии и микробиологии.

С.А. Шевелева внесла значительный вклад в разработку фундаментальных проблем в области гигиены питания, микробиологической безопасности пищи и профилактики заболеваний с пищевым путем передачи. Значительная часть ее научной работы посвящена фундаментальным исследованиям микробиома желудочно-кишечного тракта человека, путей коррекции его нарушений с помощью алиментарных факторов, разработке принципов создания новых пробиотических продуктов и оценки их эффективности.

Под руководством С.А. Шевелевой в течение многих лет проводятся исследования по проблемам загрязнения пищи наиболее значимыми возбудителями заболеваний микробной природы, изучению факторов патогенности микроорганизмов, особенностей существования микробных популяций в пищевых продуктах и окружающей среде, которые определяют возможность возникновения инфекционных заболеваний у человека.

Результатом этих работ явилось научное обоснование для создания в Российской Федерации нормативной базы контроля микробиологической безопасности пищевой продукции, которая также стала основой для

разработки единой системы микробиологических показателей безопасности, включенных в целый ряд технических регламентов Таможенного союза Евразийской экономической комиссии.

Под руководством С.А. Шевелевой проводятся исследования молекулярных механизмов генетической регуляции экспрессии факторов патогенности бактерий, закономерностей формирования новых возбудителей пищевых инфекций и появления эмерджентных инфекций. Результаты проводимых исследований обосновывают необходимость системного подхода к изучению поведения пищевых патогенов в условиях производства и хранения пищевой продукции и широко используются при разработке систем контроля и санитарно-гигиенических режимов производства пищевых продуктов в рамках универсальной структурной модели анализа микробиологического риска.

С.А. Шевелева уделяет значительное внимание исследованиям, направленным на изучение роли контаминантов пищи антимикробной природы как факторов генных мутаций у бактерий, ускоряющих процессы горизонтального трансфера генов и способствующих формированию антибиотикорезистентности и стрессовой устойчивости возбудителей пищевых инфекций. При активном участии С.А. Шевелевой создана и функционирует законодательная, нормативная и методическая база для регулирования оборота пищевой продукции, полученной с использованием генетически модифицированных микроорганизмов.

С.А. Шевелева является автором более 300 научных работ, большого количества нормативно-методических документов, предназначенных для санитарно-эпидемиологической службы страны.

Наряду с научно-исследовательской деятельностью С.А. Шевелева принимает активное участие в научно-общественной деятельности. Она является членом Учен-

ного совета ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», членом Диссертационного совета при ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», членом редакционного совета журнала «Вопросы питания», главным экспертом Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, членом ряда проблемных комиссий, технических комитетов и рабочих групп по разработке технических регламентов Таможенного союза.

За многолетнюю плодотворную работу С.А. Шевелева награждена медалью «В память 850-летия Москвы», значком «Отличник здравоохранения», почетной грамотой Президиума РАМН.

Коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и редколлегия журнала «Вопросы питания» сердечно поздравляют Светлану Анатольевну Шевелеву с юбилеем, желают доброго здоровья и больших творческих успехов во всех начинаниях!

**Дополнение к материалам XVI Всероссийского конгресса
нутрициологов и диетологов с международным участием,
посвященного 100-летию со дня рождения основателя
отечественной нутрициологии А.А. Покровского,
«Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии
и диетологии. Качество пищи»
(Москва, 2–4 июня 2016 г.), опубликованным
в Приложении к журналу «Вопросы питания» № 2, 2016**

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

Эффекты отдельного и сочетанного поступления кверцетина и ресвератрола на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Кверцетин (Кв) и ресвератрол (Рес) – распространенные полифенольные соединения растительного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности. **Цель** настоящей работы – изучение отдельного и сочетанного поступления Кв и Рес на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты.

Материалы и методы. Исследования проводили на 4 группах крыс самцов Вистар в течение 14 дней: крысы контрольной группы получали только полусинтетический рацион (п/с рацион), 1-й опытной группы – п/с рацион с добавкой Кв (в дозе 100 мг на 1 кг массы тела), 2-й опытной – п/с рацион с добавкой Рес (в дозе 100 мг на 1 кг массы тела); 3-й опытной – п/с рацион с добавкой Кв и Рес (для каждого соединения в дозе 100 мг на 1 кг массы тела). В плазме крови определяли общую антиоксидантную активность (АОА), содержание малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей липидов, активность параоксоназы-1. В печени изучали содержание МДА, гидроперекисей липидов, восстановленных и окисленных форм глутатиона, АОА, индуцированное *ex vivo* перекисное окисление липидов, активность каталазы, параоксоназы-1, гемоксигеназы-1, хинонредуктазы, ксантиноксидазы, а также активность ферментов метаболизма ксенобиотиков (СYP1A1, СYP1A2, СYP3A1, СYP2B1, UDP-глюкуронозилтрансферазы и глутатионтрансферазы) и неседиментируемую активность лизосомальных ферментов (арилсульфатаз А и В, β -галактозидазы и β -глюкуронидазы).

Результаты. У крыс 1-й опытной группы, получавших Кв, было отмечено статистически значимое по сравнению с контрольной группой возрастание АОА в плазме крови, снижение уровня МДА, повышение активности параоксоназы-1 в печени. Наряду с этим в микросомах печени возрастала ($p > 0,05$) этоксирезорурфин-О-деалкилазная (ЭРОД) активность СYP1A1, метоксирезорурфин-О-деалкилазная (МРОД) активность СYP1A2 и пентоксирезорурфин-О-деалкилазная активность СYP2B1. При этом другие исследованные показатели статистически значимо не различались с контролем. Включение Рес в состав рациона (2-я опытная группа) сопровождалось повышением активности параоксоназы-1 в печени до 146% относительно контрольной группы. При этом возрастало и отношение восстановленная/окисленная форма глутатиона. Как и Кв, Рес вызывал возрастание ЭРОД-активности СYP1A1 и МРОД-активности СYP1A2. Также было отмечено повышение 6β -тестостеронгидроксилазной (6β -ТГ) активности СYP3A и активности глутатионтрансферазы. Следует отметить, что Рес оказывал стабилизирующее действие на мембраны лизосом – это проявлялось в статистически значимом снижении неседиментируемой активности лизосомальных арилсульфатаз А и В, β -галактозидазы и β -глюкуронидазы. При сочетанном поступлении Кв и Рес с рационом (3-я опытная группа) по сравнению с контрольной группой в плазме крови было выявлено небольшое возрастание уровня МДА при одновременном увеличении (до 170%) АОА. В печени при этом возрастала активность параоксоназы-1, но в меньшей степени, чем у крыс, получавших только Рес. ЭРОД-активность СYP1A1 и МРОД-активность СYP1A2 при включении Рес вместе с Кв в рацион не отличались от их уровня у крыс, получавших только Рес, а 6β -ТГ активность СYP3A и активность глутатионтрансферазы была ниже, чем у животных, получавших Рес. При совместном включении Рес и Кв степень снижения неседиментируемой активности ферментов лизосом была такой же, как у крыс на рационе с Рес.

Таким образом, можно заключить, что совместное поступление Кв и Рес не приводит к значительным изменениям характера их воздействия на антиоксидантный статус и активность ферментов метаболизма ксенобиотиков.

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

Эффекты отдельного и сочетанного поступления куркумина и кверцетина на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Куркумин (Кур) и кверцетин (Кв) – распространенные полифенольные соединения растительного происхождения, обладающие широким спектром биологической активности. **Цель** настоящей работы – изучение эффектов отдельного и сочетанного поступления Кур и Кв на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты.

Материалы методы. Исследования проводили на 4 группах крыс самцов Вистар в течение 14 дней: крысы контрольной группы получали только полусинтетический рацион (п/с рацион), 1-й опытной группы – п/с рацион с добавкой Кур (в дозе 200 мг на 1 кг массы тела), 2-й опытной – п/с рацион с добавкой Кв (в дозе 200 мг на 1 кг массы тела); 3-й опытной – п/с рацион с добавкой Кур и Кв (для каждого соединения в дозе 200 мг на 1 кг массы тела). В плазме крови определяли общую антиоксидантную активность (АОА), содержание малонового диальдегида (МДА), гидроперекисей липидов, активность параоксоназы-1. В печени изучали содержание МДА, гидроперекисей липидов, восстановленных и окисленных форм глутатиона, АОА, индуцированное *ex vivo* перекисное окисление липидов, активность каталазы, параоксоназы-1, гемоксигеназы-1, хинонредуктазы, ксантиноксидазы, а также активность ферментов метаболизма ксенобиотиков (CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2B1, UDP-глюкуронозилтрансферазы и глутатионтрансферазы) и неседиментируемую активность лизосомальных ферментов (арилсульфатаз А и В, β-галактозидазы и β-глюкуронидазы).

Результаты. У крыс 1-й опытной группы, получавших Кур, отмечено статистически значимое по сравнению с контрольной группой возрастание активности ферментов метаболизма ксенобиотиков (CYP1A1 и CYP1A2) и снижение неседиментируемой активности лизосомальных ферментов (β-галактозидазы и β-глюкуронидазы). При этом другие исследованные показатели статистически значимо не различались с контролем. В отличие от Кур включение в рацион Кв (2-я опытная группа) сопровождалось преимущественным влиянием на антиоксидантный статус: статистически значимым относительно контрольной группы возрастанием АОА в плазме крови. При этом также отмечали статистически значимое снижение неседиментируемой активности лизосомальных ферментов (арилсульфатаз А и В, β-галактозидазы и β-глюкуронидазы) по сравнению с контролем. При сочетанном поступлении Кур и Кв с рационом (3-я опытная группа) выявлено статистически значимое относительно контрольной группы возрастание в плазме крови АОА, снижение в печени уровня МДА, активности параоксоназы-1, повышение активности гемоксигеназы-1, ферментов метаболизма ксенобиотиков (CYP1A1, CYP1A2, CYP3A1, CYP2B1), снижение неседиментируемой активности лизосомальных ферментов (арилсульфатаз А и В, β-галактозидазы и β-глюкуронидазы). Эффекты сочетанного поступления Кур и Кв, при этом статистически значимо различались от эффектов их отдельного поступления на уровень АОА в плазме крови, содержание МДА и активность CYP1A1 и CYP2B1 в печени.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что как отдельное, так и сочетанное поступление Кур и Кв сопровождается снижением неседиментируемой активности лизосомальных ферментов, что свидетельствует об их стабилизирующем влиянии на мембраны лизосом. Отдельное поступление Кур оказывает влияние преимущественно на ферменты метаболизма ксенобиотиков, в то время как Кв в большей степени влияет на антиоксидантный статус крыс. Особо следует отметить, что сочетанное поступление с рационом Кур и Кв может модулировать эффекты, наблюдаемые при их отдельном поступлении в организм.

И.А. Великорецкая¹, А.С. Середа¹, Е.В. Костылева¹, Н.В. Цурикова¹, А.М. Рожкова², А.П. Синицын^{2,3}, Г.Ф. Дремучева⁴

Комплексный ферментный препарат для хлебопечения

¹ ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

² ФГУ «ФИЦ биотехнологии» РАН, Москва

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», химический факультет

⁴ ФГАНУ «НИИ хлебопекарной промышленности», Москва

В связи с повышением требований к безопасности пищевых продуктов химические добавки, применяемые для улучшения хлебопекарных свойств муки, в последние годы заменяют натуральными микроингредиентами. Наиболее эффективным средством в решении технологических задач для обеспечения гибкого и стабильного технологического процесса производства широкого ассортимента хлебобулочных изделий высокого качества является применение ферментных препаратов (ФП). В хлебопекарной отрасли широкое распространение получили ФП ксиланаз и протеаз. Пшеничная мука содержит около 3% некрахмальных полисахаридов (НКП), представленных главным образом арабиноксиланами. НКП оказывают отрицательное воздействие на формирование непрерывной структуры клейковины вследствие высокой водосвязывающей способности, что отрицательно влияет на свойства мякиша и другие показатели качества хлеба. Действие ксиланаз приводит к увеличению водорастворимой фракции арабиноксиланов, перераспределению воды между структурными компонентами, улучшению непрерывной трехмерной структуры клейковины, что положительно отражается на стабильности теста, улучшает газоудерживающую способность, подъем тестовых заготовок в начальный период выпечки, качество хлеба и структуру мякиша.

При ограниченном действии протеолитических ферментов происходит более полное формирование клейковины, уменьшается вязкость, что благоприятно влияет на тесто, объем хлеба и структуру пористости мякиша. Однако при более высокой степени гидролиза, например при использовании высокоактивных бактериальных протеаз, клейковина переходит в слизеобразное состояние, выход ее снижается. Для хлебопекарного производства наибольшее значение имеют пепсиноподобные аспартатные протеазы, которые обеспечивают необходимую умеренную степень гидролиза и активны в зоне pH 3,5–5,5.

Цель исследования – оценка эффективности действия в процессе хлебопечения отечественного комплексного ФП ксиланазы и грибной аспартатной протеазы пенициллопепсина, полученного на основе нового штамма *Penicillium canescens*, который был создан в результате совместных исследований ВНИИПБТ и ФИЦ биотехнологии РАН.

Материал и методы. Комплексный ФП пенициллопепсин получали концентрированием и сушкой культуральной жидкости нового штамма – продуцента *Penicillium canescens*. Активность кислой протеазы ФП пенициллопепсин составляла 352 ед/г, активность ксиланазы – 1075 ед/г.

Исследования эффективности комплексного ФП на качество хлеба проводили во ФГАНУ «НИИ хлебопекарной промышленности» при однофазном способе приготовления теста из пшеничной хлебопекарной муки высшего сорта с удовлетворительной крепкой клейковиной. Контрольную пробу теста готовили без добавления ФП, опытную с внесением пенициллопепсина в количестве 0,004% от массы муки.

Результаты и обсуждение. Использование нового комплексного ФП способствовало получению более эластичного и более устойчивого в брожении теста. По сравнению с контролем новый ФП обеспечивал более светлый мякиш с более тонкостенной и равномерной пористостью, повышал удельный объема хлеба на 20,9%, а пористость мякиша – на 4%. Формоустойчивость увеличилась на 6,2% по сравнению с контролем.

Преимуществом нового комплексного ФП пенициллопепсин является синергический эффект воздействия специфических ферментов, входящих в его состав, на структурные компоненты муки в процессе приготовления хлебо-булочных изделий, который обеспечивает повышение концентрации растворимых пентозанов и олигосахаридов, умеренный протеолиз клейковинных белков, что приводит к улучшению реологических свойств теста и качества хлеба (повышению объема хлеба, формированию более светлого мякиша с равномерной и тонкостенной пористостью и др.).

Применение нового комплексного ФП позволит повысить качество продукции и технико-экономические показатели производства, а также уменьшить объем возврата продукции.

И.Н. Вознесенский, М.И. Лындина

Разработка теоретических основ и технологии производства пищевых продуктов в жидкой форме из природных минерально-органических субстратов

Научно-исследовательский институт пищекоцентрализованной промышленности и специальной пищевой технологии – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», пос. Измайлово Ленинского района Московской области

Актуальность выбранной темы заключается в том, что разработанная технология получения природных минерально-органических субстратов (МОС) методом микрофилтрации позволяет получить конечный продукт, обладающий высокой биологической активностью.

Новизна исследований заключается в разработке теоретических основ и технологии производства пищевых форм на основе природных МОС, позволяющих повысить их биологическую активность для использования в профилактическом питании и в период сезонных обострений респираторных заболеваний.

Цель исследований – разработка теоретических основ и технологии производства жидких пищевых форм биологически активных добавок (БАД) с использованием природных МОС, а также создание основ методики разработки и технологии производства жидких пищевых форм БАД на основе природных МОС, полученных методом микрофилтрации.

Материал и методы. В качестве объекта исследований использованы БАД, полученные на основе природного МОС методом микрофилтрации, в порошкообразной или пастообразной формах. В процессе проведения научных исследований применялись различные методы, включая отбор и подготовку проб к анализу, методы культивирования микроорганизмов, определение подлинности сырья, методы определения физико-химических и микробиологических показателей качества и содержания токсических элементов в готовом продукте.

Результаты и обсуждение. При разработке пищевых форм биоактивного действия важное значение имеет обеспечение организма людей, находящихся в экстремальных ситуациях, а также больных и ослабленных людей макро- и микроэлементами, так как потребность в них резко повышается при стрессе и после хирургических операций, ожогов и других поражений.

Учитывая, что в настоящее время остро стоит проблема дефицита продуктов биоактивного действия для людей, выполняющих работу в экстремальных условиях, а также для реабилитации больных после термического, химического, радиационного и других поражений, актуально и целесообразно исследовать биоактивные и лечебно-профилактические свойства различных природных МОС и БАД на их основе.

Нами была разработана технология получения природных МОС с помощью микрофилтрации. Полученные образцы обладают повышенной биологической активностью и высокой антиоксидантностью благодаря высокому

содержанию аминокислот. Разработана технология получения МОС в порошкообразной и пастообразной форме, которые являются исходным сырьем для создания готовых рецептур БАД на основе природных МОС, в том числе в жидкой форме.

Для повышения пищевой и биологической ценности в качестве компонентов рецептурных смесей можно использовать углеводосодержащие пищевые продукты сублимационной сушки (глюкозу, фруктозу, сахарозу или плодово-ягодные соки) или жидкости, которые хорошо усваиваются организмом и различаются лишь скоростью всасывания в организме.

Повышению биологической активности жидких пищевых форм на основе МОС и их активности способствует включение в рецептуру комплекса витаминов, растительного лекарственного сырья и других биологически активных компонентов природного происхождения.

В рецептуры жидких форм на основе МОС, предназначенных для профилактического питания людей с различными хроническими заболеваниями, наряду с использованием МОС включены мед пчелиный натуральный, растительные масла из семян амаранта, тыквы или льна. Выбор этих компонентов обусловлен их полезными свойствами.

Все использованные в рецептурах растительные масла содержат большие количества ненасыщенных жирных кислот, в том числе незаменимых полиненасыщенных жирных кислот. Например, в масле тыквы содержится до 45% незаменимой линолевой кислоты. В льняном масле содержится α -линоленовая кислота из группы, которые обычно присутствуют в рыбьем жире. Полиненасыщенные жирные кислоты типа ω -3 и некоторые другие незаменимые полиненасыщенные жирные кислоты в организме превращаются в простагландины – гормоноподобные вещества, регулирующие многие жизненно важные процессы, в том числе уровень артериального давления, свертываемость крови, активность иммунной системы и воспалительные реакции. Масло амаранта также содержит незаменимые жирные кислоты и биологически активные вещества: фитостерины, фосфолипиды, сквален (до 9%), витамины E и др. Способствует улучшению обмена веществ и гормональной системы.

Минеральный состав БАД в жидкой пищевой форме на основе природных МОС представлен алюминием, бором, барием, бериллием, кальцием, кадмием, кобальтом, хромом, медью, железом, калием, литием, магнием, марганцем, молибденом, натрием, никелем, фосфором, оловом, сурьмой, селеном, кремнием, свинцом, цинком в дозах, не превышающих предельно допустимые концентрации для пищевых добавок на основе мумиеподобных веществ.

З.М. Гюева, А.Р. Богданов

Использование кардиопульмонального нагрузочного тестирования в диагностике сердечной недостаточности у больных ожирением

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Известно, что клиническая картина сердечной недостаточности (СН) весьма характерна, но не специфична. Классическими симптомами СН являются одышка, слабость и отеки нижних конечностей. В случае присоединения правожелудочковой СН отмечаются увеличение печени и набухание вен шеи. При этом каждый из этих симптомов может встречаться при ожирении, особенно часто у больных с морбидным ожирением. Одышка у больных ожирением может быть связана с детренированностью, низкой сопряженностью вентиляции-кровообращения и тканевого дыхания ввиду большого объема циркулирующей крови и клеточной массы. Слабость – типичный симптом полного человека – может отмечаться при сопутствующем гипотиреозе или анемии. Отеки при ожирении часто развиваются вследствие лимфovenозной недостаточности, а не нарушения насосной функции сердца. Гепатомегалия – признак неалкогольной жировой болезни печени, а набухание вен шеи наблюдается при синдроме обструктивного апноэ сна. Все вышеуказанные симптомы можно выявить у больных ожирением в разных комбинациях и с различной частотой и выраженностью, что маскирует клиническую картину СН. В связи с этим приобретают актуальность поиск и валидация актуальных методов неинвазивной диагностики СН при ожирении. В настоящей работе представлены результаты проведения кардиопульмонального нагрузочного тестирования (КПНТ) у пациентов с ожирением и СН.

Материал и методы. Сопоставляли данные 4 групп больных: попарно сравнивали группы, различающиеся по наличию или отсутствию клинически выраженной диастолической СН (ДСН), но имеющие одинаковую степень ожирения (2 группы больных с ожирением I–II степени; еще 2 группы – с выраженным ожирением III степени): 1-я группа – ожирение I–II степени (O I–II) – 60 пациентов с ожирением I–II степени без ДСН; 2-я группа – ожирение I–II степени + ДСН (O I–II + ДСН) – 49 пациентов с ожирением I–II степени в сочетании с диастолической формой СН; 3-я группа – ожирение III степени (O III) – 60 пациентов с ожирением III степени без ДСН; 4-я группа – ожирение III степени + ДСН (O III + ДСН) – 53 пациента с ожирением III степени в сочетании с диастолической формой СН. Всем больным проводили НКРТ с использованием прибора «Quark CPET RMR» («COSMED», Италия).

Сравнительный анализ показателей КПНТ выявил, что у больных с ожирением I–II степени без ДСН толерантность к нагрузке была не нарушена, пиковое потребление кислорода ($VO_{2\text{пик}}$) составило $84,9 \pm 5,5\%$ от ожидаемого значения (норма – $>84\%$); максимальная аэробная производительность составила $9,8 \pm 1,3$, ($7,0$ – $9,9$ MET высокая толерантность к физической нагрузке). Пациенты с ожирением III степени без ДСН характеризовались умеренным снижением толерантности к физической нагрузке: $VO_{2\text{пик}}$ – $70,5 \pm 19,1\%$ от ожидаемого, максимальная аэробная производительность – $5,7 \pm 1,2$ MET (значение от $4,0$ до $6,9$ MET соответствует средней толерантности). Сердечно-сосудистые и метаболические параметры пациентов с ожирением без ДСН были в пределах нормальных значе-

ний. Анаэробный порог у больных с ожирением I–II степени составил 62,9% от VO_2 пик. (норма – >60%), у больных с ожирением III степени – 77,6% от VO_2 пик. Кислородный пульс – 19,8±3,4 и 17,1±2,8 мл/уд. соответственно (норма – 10–20 мл/уд.). Нормальный вентиляционный резерв, равный 53,4±3,1 и 47,9±2,2 л соответственно, свидетельствует об отсутствии вентиляционных нарушений. Альвеолярный газообмен также нарушен не был – вентиляционный эквивалент по CO_2 был равен 23,4±2,8 и 28,9±1,5 соответственно (норма – <32).

Больные с ожирением и ДСН характеризовались достоверно более выраженным снижением толерантности к нагрузке. VO_2 пик. у больных ожирением I–II степени было равно 72,7±3,4% (умеренное снижение), а у больных с ожирением III степени – 50±2,1% (выраженное снижение); различия при сравнении с соответствующими группами больных без ДСН составили – 44,3 и 24,4% ($p<0,001$). Максимальная аэробная производительность больных с ожирением I–II степени и ДСН была равна 5,5±0,9 MET (умеренное снижение), а больных с ожирением III степени и ДСН – 3,8±0,4 MET (выраженное снижение); различия при сравнении с больными 1-й и 3-й групп были достоверны при $p<0,001$. Незначительное снижение глобальной насосной функции сердца обнаружено только у больных с ожирением III степени – кислородный пульс был равен 9,4±2,2 мл/уд. и достоверно отличался от группы больных без ДСН. Значимых метаболических нарушений у пациентов обеих групп не выявлено – потребление кислорода на уровне анаэробного порога составило 72,2 и 71,0% от пикового, что является нормой. При этом было обнаружено более раннее наступление анаэробного порога по сравнению с больными без ДСН: 13,8±0,4 л/мин – в группе больных с ожирением I–II степени и 10,8±0,52 л/мин во 2-й группе больных с ожирением III степени, что отражает более низкий аэробный резерв у этих больных. Показатели вентиляции у больных были в пределах нормы. При этом альвеолярный газообмен в обеих группах больных с ожирением оказался снижен – VE/VCO_2 был равен 32,1±1,5 и 33,6±2,5 соответственно (норма – <32), что, вероятно, связано с наличием легочной гипертензии у большей части этих больных и нарушением вентиляционно-перфузионного соотношения.

Заключение. Таким образом, у больных с ожирением без ДСН результаты КПНТ продемонстрировали, что кардиопульмональных причин возникновения одышки у данной категории больных нет, а причиной снижения толерантности к физическим нагрузкам у больных с ожирением III степени является детренированность. У больных ожирением и вторичной ДСН вследствие развития гипертрофии миокарда ЛЖ происходит незначительное нарушение насосной функции сердца. Однако этого достаточно для того, чтобы развилось нарушение альвеолярной вентиляции, снизилась аэробная мощность мышц и привело к значимому снижению толерантности к физическим нагрузкам. Это в свою очередь может ограничивать физическую активность больных и приводить к прогрессированию ожирения.

В.Л. Кудряшов

Перспективы создания экспортоориентированных производств пищевых ингредиентов на основе мембранных процессов

ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

При производстве пищи используются разнообразные пищевые добавки, обогатители и ингредиенты, к сожалению, часто импортные или произведенные из импортного сырья.

Поскольку в современных экономических условиях из-за дефицита инвестиций создание крупных импортозамещающих предприятий маловероятно, эту острую проблему целесообразно решать путем создания малых и средних производств, цехов и участков на основе современных отечественных наукоемких технологий и оборудования. Последние должны обеспечивать низкие энергозатраты и себестоимость, безотходность, экологическую чистоту и замкнутую систему водопотребления. При этом требуется не простое импортозамещение, а создание экспортного потенциала. Иначе при снятии санкций все усилия и затраты из-за низкой конкурентоспособности могут оказаться напрасными.

Материал и методы. Это возможно только при опоре на технологии последних поколений, к которым относится и мембранная. Из входящих в нее мембранных процессов для производства пищевых продуктов, добавок и напитков наибольшее значение имеют баромембранные процессы (БМП): микрофильтрация (МФ), ультрафильтрация (УФ), нанофильтрация (НФ) и обратный осмос (ОО). Основные их преимущества предопределяются низкими энергозатратами и отсутствием необходимости в нагревании выше 45–50 °С. Поэтому они позволяют сохранять в нативном виде белки, аминокислоты, витамины, ферменты и другие биологические активные вещества (БАВ) пищевых продуктов. Применение БМП объективно обеспечивает экологическую чистоту, углубление переработки сельхозсырья, холодную стерилизацию, вовлечение вторичного, обедненного и нетрадиционного сырья, а также исправление некачественного сырья и воды.

К настоящему времени в России создано крупнейшее в Европе предприятие по производству соответствующих мировому уровню мембран и мембранных элементов (MEMBRANIUM™) – АО «РМ Нанотех», что позволяет создавать предприятия с использованием отечественного мембранного оборудования, в том числе для производства конкурентоспособных добавок.

Анализ показывает, что одной из основных тенденцией мирового продовольственного рынка является увеличение спроса на функциональные и «здоровые» продукты и напитки. Следовательно, увеличивается потребность в полезных для здоровья органических (натуральных) функциональных ингредиентах (мировое производство

которых, по оценке RTS, на перспективу составляет порядка 55 млрд долларов США при росте 11% в год) взамен широко распространенных в мире искусственных (синтетических).

Российская Федерация как ни одна другая страна имеет возможность создания органического земледелия для производства и поставки на мировой рынок органических экологически чистых продуктов питания, а также добавок и ингредиентов. Для производства последних требуются экологически чистые технологии, которые и создаются во ВНИИПБТ на основе БМП.

Результаты и обсуждение. Одной из перспективных технологий, созданной на основе БМП, является крупнотоннажное производство функциональных пищевых добавок из биомассы сеяных трав, прежде всего люцерны и клевера, которые содержат большое количество белка (до 45%) и витаминов группы С, Е, К, В, D и β-каротина. Кроме того, БАВ люцерны обладают антиаллергическими, антистрессовыми, противовоспалительными, общеукрепляющими свойствами; нейтрализуют побочное действие лекарств, а также повышают умственную работоспособность. Особенно ценные БАВ красного клевера. Его флавоноиды обладают лечебно-профилактическими свойствами: противоопухолевыми, капилляроукрепляющими, противовоспалительными и противовослепными. Главное, флавонолы клевера эффективны для лечения и профилактики болезни века – атеросклероза.

Разрабатываемая совместно с ВНИИ крахмалопродуктов патентоспособная технология производства инулина (востребованного на рынке для производства «здоровой» пищи) из топинамбура и цикория также основывается на использовании БМП на трех стадиях производства.

Основанная на сочетании УФ, НФ и ОО также совместно с ВНИИК создана технология производства (патент RU № 2 521 511) пищевой добавки – ультраконцентрата кукурузного экстракта, в состав которого входят белки, аминокислоты, полипептиды, микроэлементы, а также биотин. Последний нормализует состояние костного мозга, клеток крови, нервов, рост и развитие детей, снижает сахар при диабете 2 типа, участвует в восстановлении иммунитета, замедлении процессов старения, а также апробируется в онкологии.

БМП позволяют производить из растительного сырья комплексные сиропообразные натуральные добавки и ингредиенты, сочетающие свойства красителей, ароматизаторов, подсластителей, сахарозаменителей (например, из стевии), консервантов и антиоксидантов.

Заключение. В результате обобщения наших научно-исследовательских работ и анализа литературы в лаборатории мембранных технологий ВНИИПБТ разработаны также теоретические основы создания технологий производства пищевых добавок и ингредиентов из другого сырья на основе использования БМП, а также биотехнологических, ультразвуковых и других процессов. Лаборатория готова к сотрудничеству с другими разработчиками и производителями ингредиентов.

В.Л. Кудряшов, Н.С. Погоржельская, Н.В. Маликова

Перспективы и основы создания импортозамещающих производств пищевых волокон на основе мембранных процессов

ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Перечень актуальных проблем нутрициологии включает необходимость восполнения ряда продуктов питания пищевыми волокнами (ПВ), от которых для повышения биологической ценности пищи ранее пытались избавиться, считая их ненужным балластом. Оказалось, что они являются пребиотиками, препятствующими развитию желудочно-кишечных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний, сахарного диабета, ожирения и преждевременного старения. Их особенность – плохая перевариваемость при незначительном разрушении только в толстой кишке человека. Рекомендуемая ФАО/ВОЗ норма потребления ПВ составляет 25–30 г/сут, что соответствует отечественному СанПиН 2.3.2.560-02 – не менее 30 г. В лечебно-профилактических целях дозировку следует увеличивать до 40–60 г.

Цель настоящего исследования – создание отечественной технологии и оборудования производства ПВ (потребность РФ составляет порядка 1 млн т/год) для импортозамещения дорогостоящих импортных добавок Vitacel, Bīnecel, Fibrogum, Fibrim и др.

Материал и методы. ПВ являются основой структуры клеточных стенок растительного сырья и в основном состоят из целлюлозы, полисахаридов, гемицеллюлоз, пектиновых веществ и лигнина. Строение и межмолекулярные взаимодействия этих веществ определяют ионообменные, адсорбционные и влагоудерживающие их свойства.

Обычно ПВ выпускаются в рафинированном виде и в зависимости от вида сырья и способа выделения разделяются на растворимые и нерастворимые. Технологии основаны на удалении из измельченного сырья низкомолекулярных веществ (моносахаридов, глюкозидов, алкалоидов, минеральных соединений), а также на гидролизе и экстракции крахмала.

Для получения ПВ использовали листостебельную массу сеяных трав, пшеничную солому, свекловичный жом, послеспиртовую зерновую и пивную дробину, яблочные выжимки, картофельную и кукурузную мезгу и другое вторичное сырье.

На основе учета физико-химических свойств различного сырья нами исследованы следующие методы экстракции (выщелачивания, гидролиза): горячей водой, разбавленными минеральными и органическими кислотами,

щелочью, солями сернистой кислоты, перекисями и ферментными препаратами. Для ускорения этих процессов использовали ультразвуковые (УЗ) установки и роторно-пульсационные аппараты (РПА).

Для выделения, очистки и концентрирования растворимых и нерастворимых ПВ использовали установки, основанные на применении баромембранных процессов (БМП): микрофильтрации (МФ), ультрафильтрации (УФ), нанофильтрации (НФ) и обратного осмоса (ОО), а также центрифуги, вакуум-выпарки и сушилки различных типов.

Результаты и обсуждение. В результате исследования установлено, что максимальный выход и повышенное качество ПВ достигается при использовании ферментов. Процесс экстракции при температуре ниже 60 °С можно значительно ускорить, используя установки УЗ и РПА.

Установлено, что для производства ПВ с повышенной набухаемостью, сорбирующей и водоудерживающей способностями они должны подвергаться дополнительной обработке с оптимальным для каждого вида сырья сочетанием методов: химических (обработка серной кислотой, гидроксидом или карбонатом натрия), физических (сверхтонкое измельчение и УЗ обработка), ферментативных (обработка протеазами и амилазами).

Эффективными методами обесцвечивания являются раздельная или совместная обработка ПВ растворами перекиси водорода, NaClO и озоном. Для улучшения потребительских свойств и расширения сфер применения ПВ из вторичного сырья необходимо также дезодорировать, например, с помощью пермеатов молочной сыворотки.

Однако **основой технологий являются БМП**, которые позволяют создавать безотходные замкнутые по экстрагенту технологические схемы производства ПВ и существенно их упростить: например, при производстве пектина исключить стадию осаждения этанолом. БМП следует использовать в 2 стадии: на первой применять процессы МФ или УФ, а на второй – ОО или НФ.

На основе методологии сквозных аграрно-пищевых технологий, системного подхода, обобщения результатов наших научно-исследовательских работ, отечественного и мирового опыта разработан ряд технологий производства растворимых и нерастворимых ПВ с соответствующим оборудованием и технической документацией: адаптированных к переработке вторичного сырья спиртовых, крахмалопаточных, сахарных, соковых и комбикормовых заводов, а также универсальная перенастраиваемая на переработку различного вторичного и первичного сельхозсырья.

В универсальных комплексах создается возможность сглаживания естественных сезонных колебаний образующегося вторичного сырья. Так, например, летом их целесообразно использовать для переработки листостебельной массы трав и пивной дробины, осенью – свекловичного жома, пшеничной соломы и яблочных выжимок, зимой – зерновой барды, отрубей и соевого шрота.

Созданные технологии позволяют создавать на основе отечественных мембранных установок импортозамещающие производства высококачественных ПВ по цене в 2,0–2,5 раза ниже зарубежных аналогов с одновременной утилизацией вторичного сырья и отходов различных предприятий агропромышленного комплекса, содержащих клетчатку.

С.Г. Макарова^{1,2}, М.И. Петровская¹, В.А. Баранник¹, Р.М. Торшхоева¹, Т.Р. Чумбадзе¹

Витамины в профилактике и лечении аллергических заболеваний у детей

¹ ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Поскольку недостаточное поступление в организм витаминов и минеральных веществ является фактором, значительно снижающим устойчивость организма к инфекционным и неинфекционным заболеваниям, в последние годы детально изучаются механизмы влияния различных витаминов на иммунный ответ. Многочисленные исследования показывают роль дефицита ряда витаминов в иммунопатогенезе различных проявлений аллергии, как кожных, так и респираторных.

Применение витаминно-минеральных комплексов (ВМК) у детей с аллергическими заболеваниями вызывает у врачей и родителей опасения в отношении возможных нежелательных реакций, поэтому требуется разработать эффективную тактику витаминпрофилактики и витаминотерапии у этой категории больных. В Научном центре детского здоровья проведено несколько клинических исследований, показавших эффективность и безопасность применения витаминных препаратов и ВМК, а также продуктов, обогащенных витаминами, у детей с различными аллергическими заболеваниями.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 300 детей в возрасте от 3 до 6 лет с проявлениями атопического дерматита (АтД) в течение 12 мес и более. Фактическое питание оценивали анкетно-опросным методом с использованием компьютерной программы для расчета химического состава рациона. Обеспеченность витаминами оценивали по содержанию отдельных водо- (В₁, В₂, В₆) и жирорастворимых витаминов (А, Е) в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Дети были рандомизированы на 5 групп по 60 человек в каждой. Пациенты 1–4-й групп в дополнение к комплексной традиционной терапии АтД получали различные витаминные препараты. Детям 5-й группы (группы сравнения) была назначена только стандартная терапия.

Результаты и обсуждение. Фактическое питание всех обследованных детей было дефицитным по одному или нескольким витаминам, при этом выраженность дефицита отдельных витаминов достигала 65,5% от возрастной потребности. При оценке содержания витаминов в сыворотке крови наиболее часто (80–85%) отмечалась недо-

статочная обеспеченность витаминами В₆, А, В₂, реже (39,2%) – витамином Е. Установлена прямая связь между продолжительностью заболевания и показателями обеспеченности витаминами детей с АтД.

Использование в комплексном лечении АтД витаминных препаратов у пациентов 1-й и 2-й групп в высоких лечебных дозировках к концу 1-й недели позволило значительно увеличить уровень витаминов в крови и достичь выраженного клинического эффекта в виде нормализации сна ребенка, исчезновения зуда, улучшения состояния кожи, несмотря на сохранение небольшой сухости. У больных 3-й и 4-й групп, получавших ВМК в дозах, не превышающих суточную потребность, отмечено увеличение периода ремиссии АтД, уменьшение частоты обострений и обращений к специалистам аллергологам.

Таким образом, выявленные у большинства детей с АтД значительные дефициты водо- и жирорастворимых витаминов в гипоаллергенных рационах, а также снижение их уровня в крови наряду с клиническими признаками гиповитаминоза диктуют необходимость включения ВМК в комплексную терапию детей с аллергическими заболеваниями. Применение витаминов в профилактике и лечении аллергических заболеваний оправданно с позиций их многочисленных доказанных эффектов на иммунный ответ, а также роли дефицита ряда витаминов в иммунопатогенезе аллергических заболеваний. В настоящем сравнительном проспективном исследовании у детей с АтД показана эффективность лечебной и профилактической схемы назначения витаминных препаратов. Очевидно, что витаминотерапия детей с пищевой аллергией имеет несколько точек приложения. Поскольку у большинства детей с этой патологией отмечаются различные нарушения со стороны органов пищеварения, сопровождающиеся нарушением всасывания и барьерной функции желудочно-кишечного тракта, замыкается некий порочный круг, приводящий к более выраженному дефициту витаминов. Назначение витаминных препаратов и ВМК позволяет разорвать его за счет улучшения трофики кожи, кишечника, а также за счет влияния на нервную систему и состояние иммунного ответа. У детей с аллергическими заболеваниями отмечается более низкая обеспеченность витаминами, чем в среднем в популяции, поэтому витаминные препараты и ВМК должны применяться у детей с аллергией; проведенные исследования показали их хорошую переносимость и эффективность.

М.И. Петровская¹, Л.С. Намазова-Баранова¹⁻³, И.В. Винярская¹, С.Г. Макарова^{1,2}, О.А. Ерешко^{1,2}

Новый инструмент для оценки качества жизни семьи ребенка с пищевой аллергией

¹ ФГАУ «Научный центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

² ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

³ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Пищевая аллергия (ПА) у детей является социально значимой экономической проблемой. По данным European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), в европейских странах около 17% населения сообщают о каких-либо проявлениях ПА на протяжении жизни. Среди детей раннего возраста наиболее частой причиной ПА является белок коровьего молока (БКМ). Согласно данным The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), пик заболеваемости аллергией к БКМ приходится на первый год жизни, составляя 2–3% среди грудных детей. В дальнейшем (к 5 годам) примерно у 80% больных развивается толерантность; к 6 лет заболеваемость снижается до уровня <1%.

По данным ряда исследований, качество жизни детей с ПА к БКМ существенно ниже, чем при ПА к другим пищевым продуктам. Наиболее частым клиническим проявлением ПА является атопический дерматит, причем качество жизни детей со среднетяжелыми и тяжелыми клиническими проявлениями этого заболевания ниже, чем у детей с сахарным диабетом, псориазом, бронхиальной астмой. Очевидно, что существенно страдает и качество жизни членов семьи больного ребенка. Оценка качества жизни членов семьи ребенка с ПА требует разработки специальных инструментов или адаптации уже существующих.

Цель исследования – разработать русскоязычную версию специализированного опросника The Food hypersensitivity famiLy ImPact (FLIP) для оценки качества жизни членов семей ребенка с ПА и оценить его психометрические свойства.

Методы. В настоящем исследовании проведена языковая и культуральная адаптация русскоязычной версии опросника FLIP. Определены надежность и конструктивная валидность русскоязычной версии опросника.

Результаты. В анкетировании приняли участие родители/законные представители 131 ребенка с ПА в возрасте 1–18 мес. По результатам исследования психометрических свойств опросника продемонстрирован средний уровень внутреннего постоянства опросника (α – коэффициент Кронбаха >0,72 в разных возрастных группах). Значения опросника оказались зависимыми от степени выраженности проявлений болезни ($p=0,033$), длительности фармакотерапии ($p=0,033$), наличия грудного вскармливания не менее 6 мес ($p=0,033$), сроков расширения рациона и строгости соблюдения элиминационной диеты ($p=0,033$), числа продуктов, исключаемых из питания ($p=0,01$), числа диагностических мероприятий ($p=0,033$).

Заключение. Разработана русскоязычная версия опросника FLIP, оценены его психометрические свойства. Показана зависимость качества жизни членов семьи детей с ПА от характеристик болезни и эффективности терапии.

Л.И. Семенова, С.М. Пономарева, Л.М. Субботина

Особенности минерального состава пищевых концентратов первых обеденных блюд

Научно-исследовательский институт пищевых концентратной промышленности и специальной пищевой технологии – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», пос. Измайлово Ленинского района Московской области

Минеральные вещества наряду с белками, жирами, углеводами и витаминами играют важнейшую роль во всех процессах, происходящих в организме человека. Они не синтезируются в организме, а поступают в него только из пищи или из воды. Недостаток или избыток минеральных веществ приводит к нарушению обменных процессов (кислотно-щелочной и водно-солевой баланс, активность ферментов и др.).

Экспериментальные данные по исследованию минерального состава пищевых продуктов необходимы для более полной информации о химическом составе пищи, особенно в части содержания некоторых макро- и микроэлементов, недостаток которых приводит к возникновению тех или иных патологических состояний.

Цель исследования – оценка минерального состава пищевых концентратов первых обеденных блюд: «Суп куриный с рисом», «Суп харчо острый», «Суп грибной с вермишелью», «Суп гороховый» (изготовитель – ОАО «Русский продукт»).

Для оценки пищевой ценности исследованных продуктов по минеральному составу использовали данные из справочника «Химический состав российских продуктов питания» (М.: ДеЛи принт, 2007).

Количественную оценку содержания отдельных элементов в исследуемых образцах проводили атомно-абсорбционным методом с использованием спектрофотометров фирмы «Шимадзу», модель AA 7000; «Хитачи», модель 180-80.

Во всех исследованных пищевых концентратах наблюдается очень высокое содержание натрия (от 6500 до 9600 мг/100 г) при допустимом среднесуточном потреблении этого макроэлемента, по рекомендации ВОЗ, ≤2400 мг. Основным источником этого элемента является наличие в рецептурах обеденных блюд поваренной соли и глутамината натрия Е621.

По содержанию калия, главного внутриклеточного макроэлемента, исследованные концентраты можно отнести к продуктам с удовлетворительным (300 мг/100 г – «Суп куриный с рисом») и высоким содержанием (от 700 до 1500 мг/100 г) в остальных продуктах. Во всех исследованных продуктах наблюдается высокое содержание магния (от 80 до 230 мг/100 г). Особенно выделяется по содержанию калия и магния «Суп гороховый».

Исследованные пищевые концентраты имеют низкое содержание кальция (<50 мг/100 г), за исключением «Супа грибного с вермишелью» (75 мг/100 г).

Следует отметить высокое содержание железа (от 2,2 до 3,6 мг/100 г) в «Супе грибном с вермишелью» и «Супе гороховом» соответственно.

Фактическое содержание токсичных элементов (кадмий, мышьяк, свинец, ртуть) во всех исследованных продуктах ниже допустимых уровней, утвержденных в установленном порядке.

Оценка пищевой ценности исследованных концентратов по их минеральному составу показала дефицит некоторых эссенциальных минеральных веществ в этих продуктах и, следовательно, целесообразность их обогащения функциональными пищевыми добавками, содержащими эти микронутриенты.

В.И. Степанов, В.В. Иванов, А.Ю. Шариков, Д.В. Поливановская

Универсальная технология глубокой переработки крахмалосодержащего сырья и получения пищевой продукции и кормов с заданными свойствами различного функционального назначения

ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Глубокая переработка крахмалосодержащего сырья, использование вторичных сырьевых ресурсов агропромышленного комплекса в технологиях получения разнообразной пищевой продукции и кормов при обеспечении непрерывности и одностадийности процесса с минимальными затратами является актуальной задачей современного производства.

В институте ведутся работы по созданию универсальной технологии и оборудования по переработке крахмалосодержащего сырья и получения пищевой, кормовой продукции с заданными свойствами различного функционального назначения.

Материал и методы. Объектом исследования являлась одностадийная экструзионно-гидролитическая технология, в которой максимально интегрированы термомеханические и биохимические процессы переработки крахмалосодержащего сырья в единой реакционной системе, в одной установке – экструдере-гидролизаторе, для различных пищевых и кормовых производств.

Технологические режимы отрабатывались на пилотном двушнековом экструдере-гидролизаторе. В качестве сырья использовались зерно пшеницы и концентрат с крахмалистостью 86%. Исследования и определение физико-

химических свойств образцов экструдатов осуществлялись с помощью вибрационного вискозиметра SV-10 с программным обеспечением Win-CT-Viscosity1.11, автоматического анализатора влажности ML-50, центрифуги, рефрактометра и др.

Были использованы методики по определению концентрации водных растворов экструдатов, их влагоудерживающей способности, растворимости, динамической вязкости, насыпной массы, декстрозного эквивалента.

Результаты и обсуждение. Разработка нового принципа переработки сырья базировалась на фундаментальных исследованиях фазового изменения гетерогенного сырья на различных технологических стадиях с оценкой степени деструкции полисахаридов модифицированного крахмала, кинетики их растворения в присутствии биокатализаторов – комплекса ферментов.

Методом термопластической экструзии изучена кинетика ферментативного гидролиза высокодеструктивного крахмалосодержащего субстрата в новых условиях получения гидролизатов, в том числе при получении гидролизатов максимально возможных концентраций до 40% и более растворимых сухих веществ и различной степени декстринизации. Установлены комплексы ферментов, их дозировки, кинетика и продолжительность ферментационного процесса предлагаемой технологии переработки. Изучена реология получаемых на пилотной установке зерновых гидролизатов по изменению их динамической вязкости в зависимости от дозировок различных комплексов ферментов, продолжительности биокатализа, изменения температуры и концентрации среды.

Рассмотрены и исследованы различные вариации получения зерновых гидролизатов с использованием низкоконцентрированных, энергетически трудноперерабатываемых вторичных сырьевых ресурсов агропромышленного комплекса. Разработанная новая технология позволяет использовать положительные для кормопроизводства возможности экструзии и обеспечить утилизацию отходов молочного (сыворожку) или спиртового (барду) производства.

Конечными продуктами такой технологии могут стать жидкие кормовые средства с различной концентрацией до 60% сухих веществ, консистенцией и биохимическим составом, дисперсионная среда которых формируется исключительно жидкими низкоконцентрированными отходами – молочной сывороткой или спиртовой бардой без использования воды.

В процессе переработки крахмала или сырья с высоким его содержанием по экструзионно-гидролитической технологии можно получить модифицированные крахмалы, мальтодекстрины как пищевые добавки многофункционального назначения, с различными характеристиками – декстрозным эквивалентом (Д.Е.) и растворимостью. Изменением режимных параметров термомеханического и биокаталитического процессов в экструдере-гидролизаторе при переработке пшеничного концентрата с содержанием крахмала 86% были получены мальтодекстрины с широким диапазоном Д.Е. от 2,3 до 30 и содержанию растворимых веществ (44–88%).

Такие мальтодекстрины, обладая разнообразными функциональными возможностями, могут использоваться при получении продуктов питания с улучшенными потребительскими свойствами в разных отраслях пищевой промышленности.

Таким образом, экструзионно-гидролитическая технология, обладая высокой универсальностью варьирования экструзионных и биокаталитических режимных параметров, позволяет прогнозировать получение продукции с заданными свойствами в расширенном диапазоне.

О.А. Суворов, Г.В. Баландин

Метод микробиологической стабилизации зернового сырья

ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет пищевых производств»

Микробиологическая контаминация зернового сырья и повышение риска развития бактериальных и грибных инфекций – актуальные вопросы в получении продуктов бродильных производств, в том числе при дрожжегенерации. Развитие науки и техники обуславливает появление новых способов регулирования микробиологического состояния производства. Использование наночастиц серебра (НЧС) в качестве антимикробного агента находит все большее применение в различных отраслях человеческой деятельности, но внедрение наносистем в пищевых производствах характеризуется рядом проблем, связанных в частности с безопасностью применения наночастиц. Решение этих проблем лежит в области всестороннего изучения процессов, протекающих при взаимодействии искусственных наносистем с микроорганизмами пищевых производств.

Цель исследования – на основе изучения особенностей воздействия НЧС на бактериальные и грибные микроорганизмы, контаминирующие зерно и продукты его переработки, подобрать эффективные антимикробные концентрации, химический состав и характеристики растворов НЧС, целесообразных для антимикробной обработки зернового сырья.

Материал и методы. В работе использовали коллоидные растворы НЧС, отличающиеся по своим физико-химическим характеристикам и приготовленные с использованием различных стабилизирующих агентов. В экспериментах использовали чистые культуры микроорганизмов: *Micrococcus varians*, *Pediococcus clausenii*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Aspergillus niger*, *Penicillium candidum*, *Rhizopus oryzae*. В качестве зернового сырья использовали ячмень сорта Скарлетт (ГОСТ 5060-86) и пшеницу сорта Дарья (ГОСТ Р 52554-2006).

Для проведения антимикробной обработки зерна в 1000 г зерновой массы путем распыления вносили коллоидный раствор НЧС необходимой концентрации таким образом, чтобы влажность зерна после обработки не превышала 16%. Далее зерно тщательно перемешивали. При анализе динамики изменения микробиологических показателей зерновой массы пшеницу и ячмень, прошедшие и не прошедшие антимикробную обработку, распределяли по колбам в количестве 300 г. Затем образцы помещали в термостат и выдерживали в течение 6 нед при температуре 30 °С. Определение микробиологических показателей зерна, нормируемых техническим регламентом Таможенного союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011), проводили согласно общепринятым методикам.

Результаты и обсуждение. Одним из определяемых показателей микробиологической безопасности зерна, установленных ТР ТС 021/2011, является наличие мицелиальных грибов (плесеней) в единице массы зерна. Так как мицелиальные грибы более устойчивы к воздействию НЧС, необходимую концентрацию препарата подбирали на основе ингибирующего эффекта в отношении именно гибких микроорганизмов. Построение математической модели осуществляли на основе данных, полученных при обработке зерна пшеницы препаратом наночастиц, стабилизированным хитозаном.

В результате анализа полученных данных по влиянию содержания НЧС (X, %) на количество грибных микроорганизмов в 1 г зерновой массы (Y, КОЕ/г) было получено уравнение регрессии:

$$Y = -70,9894 \ln X - 119,3737.$$

Из уравнения следует, что для достижения содержания в зерне мицелиальных грибов 50 КОЕ/г (максимально допустимого значения по ТР ТС 021/2011) необходимо вносить препарат НЧС в количестве 0,092 г на 1 кг зерна.

Последующий микробиологический анализ зерновой массы пшеницы и ячменя продемонстрировал эффективность действия препаратов НЧС в отношении грибной и бактериальной микробиоты сырья, в том числе *Bacillus subtilis*. Обнаружено, что антимикробная обработка зерна позволяет значительно ингибировать процесс накопления микроорганизмов на поверхности зерна при температуре хранения до 30 °С.

Важно отметить, что с целью повышения безопасности удаление НЧС с поверхности зерна непосредственно перед его переработкой можно проводить способом щелочной обработки, который позволяет убрать значительное количество коллоидного серебра с поверхности зерновой массы и предотвратить его попадание в производственный процесс. Эффективность такого приема объясняется тем, что хитозан, входящий в состав препарата НЧС, отличается пониженной устойчивостью к щелочной среде и при повышении pH теряет свои стабилизирующие свойства, интенсифицируя коагуляцию серебра и упрощая его исключение с поверхности зерна.

Работа выполнена в рамках гранта Президента РФ
№ МК-8362.2016.11.

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

Влияние эпигаллокатехингаллата на индуцибельность цитохромов P450 у крыс

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Эпигаллокатехингаллат (ЭГКГ), один из основных полифенольных соединений зеленого чая, оказывает благоприятное влияние на здоровье человека, что связано, как полагают, с его антиоксидантным действием. Наряду с этим влияние ЭГКГ на регуляцию активности суперсемейства цитохромов P450, важнейшей ферментной системы защиты организма от действия чужеродных соединений, пока мало изучены. **Цель** настоящей работы – изучение влияния ЭГКГ на индуцибельность основных изоформ цитохрома P450.

Материал и методы. Исследования проводили на 4 группах крыс самцов Вистар в течение 14 дней: крысы контрольной группы получали только полусинтетический рацион (п/с рацион), 1-й опытной группы – п/с рацион с включением индуктора цитохромов P450 – индол-3-карбинола (И-3-К) (в дозе 50 мг на 1 кг массы тела), 2-й опытной – п/с рацион с добавкой ЭГКГ (в дозе 200 мг на 1 кг массы тела); 3-й опытной – п/с рацион с добавкой И-3-К и ЭГКГ (в дозе 50 и 200 мг на 1 кг массы тела соответственно). В микросомах, выделенных из печени, определяли этокси-резорурфин-О-деалкилазную (ЭРОД) активность CYP1A1, метоксирезорурфин-О-деалкилазную (МРОД) активность CYP1A2, 6β-тестостеронгидроксилазную (6β-ТГ) активность CYP3A и пентоксирезорурфин-О-деалкилазную (ПРОД) активность CYP2B1. Определение экспрессии генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP3A1* и *AhR* (транскрипционного фактора, участвующего в регуляции экспрессии генов *CYP1A1* и *CYP1A2*) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией в режиме реального времени.

Результаты. У крыс 1-й опытной группы, получавших И-3-К, выявлено статистически значимое по сравнению с контрольной группой возрастание активности всех изученных изоформ цитохрома P450: ЭРОД-активности CYP1A1 – в 10,4 раза, МРОД-активности CYP1A2 – в 4,0 раза, 6β-ТГ-активности CYP3A1 – в 1,8 раза и ПРОД-активности CYP2B1 – в 2,1 раза. При этом отмечали усиление экспрессии гена *CYP1A1* в 98,7 раз, *CYP1A2* – в 3,1 раза, *AhR* – в 1,4 раза. Наряду с этим было установлено снижение экспрессии гена *CYP3A1* в 1,8 раза. Включение ЭГКГ в состав

рациона крыс (2-я опытная группа) не сопровождалось достоверным изменением активности изученных изоформ цитохрома P450 и экспрессии генов *CYP1A1* и *CYP1A2*. При этом было выявлено снижение экспрессии генов *CYP3A1* (в 2,6 раза) и *AhR* (в 1,3 раза). У крыс 3-й опытной группы, получавших И-3-К и ЭГКГ, установлено повышение ЭРОД-активности *CYP1A1* – в 6,7 раза, МРОД-активности *CYP1A2* – в 2,6 раза, 6 β -ТГ-активности *CYP3A1* – в 2,0 раза и ПРОД-активности *CYP2B1* – в 1,7 раза по сравнению с контролем. При этом отмечали усиление экспрессии гена *CYP1A1* в 64,0 раза и *CYP1A2* – в 2,6 раза. Наряду с этим было установлено снижение экспрессии гена *CYP3A1* в 1,6 раза. Экспрессия гена *AhR* значимо не изменялась относительно контроля. Включение ЭГКГ в состав рациона крыс, получавших И-3-К, приводило к снижению (в 1,5 раза) вызванной И-3-К индукции активности *CYP1A1* и *CYP1A2*, не оказывая влияния на индуцибельность *CYP3A* и *CYP2B1*. При этом было установлено некоторое снижение экспрессии гена *AhR* – в 1,7 раза. Уровни экспрессии генов *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP3A1* достоверно не изменялись.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что ЭГКГ, не оказывая самостоятельного влияния на активность *CYP1A1*, *CYP1A2*, *CYP3A1* и *CYP2B1*, способен снижать вызванную И-3-К индукцию активности *CYP1A1* и *CYP1A2*. Одним из механизмов подавления индуцибельности цитохромов P450 может являться установленное снижение ЭГКГ экспрессии гена транскрипционного фактора *AhR*, инициирующего экспрессию генов *CYP1A1* и *CYP1A2*. Наряду с этим данные исследования указывают на возможность модуляции индивидуальных эффектов биологически активных веществ при их сочетанном поступлении в организм.

С.С. Хованская, Н.В. Дремина, С.Ф. Толстихина

Продукты на зерновой основе, не требующие варки, для детей старше года с использованием плодового пюре

Научно-исследовательский институт пищевого концентратной промышленности и специальной пищевой технологии – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», пос. Измайлово Ленинского района Московской области

Актуальность выбранной темы заключается в разработке высококачественных продуктов для детей старше года, что имеет социальное и государственное значение, так как эти продукты можно использовать для питания детей в дошкольных и школьных учреждениях. Продукты могут с успехом заменить аналогичные, закупаемые по импорту.

Цель исследования – разработка продуктов на зерновой основе, не требующих варки, без ароматизаторов, красителей и пищевых кислот для детей старше года.

Новизна данной работы заключается в исследовании влияния различных соотношений вносимых плодовых добавок на реологические свойства продуктов с целью подбора оптимальных рецептурных композиций и технологических режимов производства продуктов на зерновой основе, не требующих варки, с плодовыми добавками для детей старше года.

Материал и методы. В работе применяли стандартные методы отбора проб, определения органолептических, физико-химических и реологических показателей.

Результаты и обсуждение. Проведенный патентный и информационный поиск композиционного состава и технологии производства продуктов на зерновой основе для детей раннего возраста показал, что разработан достаточный ассортимент детских смесей на зерновой основе. Однако эти смеси в основном рекомендуются для прикорма детей 5- и 6-месячного возраста. Практически отсутствуют разработки продуктов с плодовыми добавками, не требующих варки, для питания детей старше года. Технологические исследования проводились с использованием двух видов зерновых продуктов: гречневой и рисовой крупы. Очень важно, что эти крупы не содержат глютен, на который у некоторых детей определяется непереносимость в виде пищевой аллергии, а иногда и болезни – целиакии, поэтому эти крупы можно использовать для диетического питания. В качестве вносимых в композицию обогащающих плодовых добавок мы использовали яблочное, сливовое и абрикосовое пюре в количествах 0–45%.

Определяющим фактором при подборе композиций являлась органолептическая характеристика: вкус, аромат и консистенция готового продукта.

Усредненные данные физико-химических показателей разработанных продуктов на основе зерновых, не требующих варки, с яблочным пюре в 100 г сухого продукта: белки – 4–7,8 г; углеводы – 68–85 г; жиры – 1–3 г; железо – 8,0 мг; цинк – 4,0 мг.

Для научного обоснования технологических режимов производства продуктов на зерновой основе с плодовыми добавками проведены исследования по изучению влияния вносимых углеводных добавок (плодовых пюре) на вязкостные характеристики готового продукта.

Показано, что характер структурной вязкости рисовой муки с добавлением плодового пюре практически не изменяется в зависимости от количества вносимого плодового пюре, однако эффективная вязкость несколько увеличивается с увеличением содержания яблочного и абрикосового пюре, что принципиально не повлияет на технологию производства этих продуктов. Структурная вязкость композиций на основе гречневой муки с яблочным пюре изменяется более плавно по сравнению с композициями с добавлением сливового пюре; эффективная вязкость гречневой муки с добавлением яблочного пюре значительно увеличивается в зависимости от величины вносимого пюре: от 40% Па \times с для 15%, до 60 Па \times с для 45% добавляемого пюре. Полученные данные учтены при разработке рецептурного состава продуктов.

А.Ю. Шариков, А.С. Середа, Е.В. Костылева, И.А. Великорецкая

Использование экструзии как этапа предобработки шротов и жмыхов масличных культур для ферментативного гидролиза при высоких концентрациях субстрата

ВНИИПБТ – филиал ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва

Шроты и жмыхи масличных культур содержат от 30 до 50% полноценного белка и обладают высоким потенциалом для использования в пищевых и кормовых продуктах. Однако их использование в качестве компонентов комбикормов в нативном виде без устранения антипитательных факторов не позволяет раскрыть этот потенциал в полной мере. К основным тенденциям более эффективной утилизации шротов и жмыхов масличных семян относятся развитие биотехнологий функциональных белковых смесей и ингредиентов, разработка новых видов кормовых белков.

Цель данной работы – разработка технологии ферментативного гидролиза экструдированных шротов и жмыхов масличных культур при высоких концентрациях субстрата как ключевого фактора ресурсосбережения, обеспечивающего эффективность использования емкостного оборудования, теплоэнергос затрат на поддержание требуемой температуры биокатализа, концентрирования получаемых продуктов гидролиза, их сушки в случае необходимости. Экструдирование для предобработки сырья было выбрано как перспективный технологический процесс, способный повысить доступность биополимеров сырья к ферментативному гидролизу, инактивацию антиалиментарных факторов, ингибиторов пищеварительных ферментов, присутствующих в сырых растительных продуктах.

Материал и методы. Объектами исследований являлись шроты и жмыхи сои и подсолнечника. Субстраты экструдировали с использованием двухшнекового экструдера Werner&Pfleiderer Continua 37. Профиль шнековых органов представлял комбинацию транспортирующих шнеков, реверсивных и месильных элементов с постепенным уменьшением шага транспортирующего шнека от зоны загрузки материала к матрице с фильерой. Для гидролиза субстратов использовали ферментные препараты (ФП) протеаз и карбогидраз. Общий белок в исходном сырье и гидролизатах определяли методом Кьельдаля, растворимый белок – по методу Лоури, содержание низкомолекулярных пептидов с молекулярной массой <10 кДа – по Лоури, с предварительным осаждением белков ТХУ, восстанавливающих сахаров – методом Шомоди–Нельсона. Качество гидролиза белковых антипитательных факторов сои оценивали по отсутствию белковых полос, соответствующих субъединицам глицинина и бета-конглицинина, используя метод электрофореза в полиакриламидном геле с додецилсульфатом натрия. Реологические свойства гидролизатов определяли методом вибрационной вискозиметрии.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований было установлено, что экструзионная предобработка субстратов обеспечивала повышение эффективности ферментативного гидролиза биополимеров шротов и жмыхов подсолнечника и сои. При обработке соевых шротов и жмыхов предварительная экструзия при 120–130 °С способствовала полному гидролизу всех фракций антипитательных белков сои до пептидов с молекулярной массой <15 кДа. Обработка экструдированного соевого шрота ФП протеазы и α -галактозидазы в течение 5 ч при концентрации субстрата 50% без перемешивания позволила увеличить содержание растворимого белка в среднем в 7 раз, а усвояемых сахаров (сахароза + галактоза) – на 50% по сравнению с исходным субстратом. Методом рототабельного композиционного планирования установлен характер влияния концентрации сухих веществ в диапазоне 26,0–32,0% и дозировки протеазы в диапазоне 0,44–3,56 ед.ПС/г субстрата на биохимические и реологические свойства гидролизатов экструдированного соевого шрота.

Совмещение процессов экструзии и биокатализа ФП протеолитического и целлюлолитического действия при переработке подсолнечного шрота при 25-процентной концентрации субстрата обеспечивало увеличение растворимости белка в 3,1 раза, степени гидролиза белка – в 4,1 раза, концентрации восстанавливающих сахаров как результат гидролиза некрахмалистых полисахаридов – в 1,7 раза. Гидролиз экструдированного жмыха подсолнечника позволял увеличить растворимость белка в 3,8 раза, а концентрацию восстанавливающих сахаров в 2 раза по сравнению с исходным субстратом.

Реологическими исследованиями было установлено, что резкое нарастание вязкости гидролизатов, затрудняющее их перемешивание и транспортировку по технологическим коммуникациям, для экструдированного шрота подсолнечника происходит в диапазоне 18–23% сухих веществ, шрота сои – 28–32%.

Исследование проведено в рамках гранта Президента РФ для государственной поддержки молодых российских ученых МК-5743.2015.4.