

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 88

№ 4, 2019

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

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

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

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

Бойцов Сергей Анатольевич (Москва, Россия)
член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России

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

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

Голухова Елена Зеликовна (Москва, Россия)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением неинвазивной аритмологии и хирургического лечения комбинированной патологии Института кардиохирургии им. В.И. Бураковского ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» Минздрава России

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

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

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

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

Медведева Ирина Васильевна (Тюмень, Россия)
академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, ректор ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

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

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

Стародубова Антонина Владимировна (Москва, Россия)
доктор медицинских наук, заведующая отделением персонализированной терапии и диетологии, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 4, 2019

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 Оксана Александровна:
(495) 698-53-30, red@ion.ru

Подписные индексы
каталог агентства «Роспечать»: 71422
каталог «Пресса России»: 88007

Сайт журнала: <http://vp.geotar.ru>

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга,
krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 13.
Отпечатано в ООО «Центр
полиграфических услуг
«Радуга»: 117105, Москва,
Варшавское ш., 28А
Заказ № 212

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2019

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 4, 2019

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) 698-53-30, red@ion.ru

Subscription index

in catalogue of “Rospechat”: **71422**
in catalogue of “The Press of Russia”: **88007**

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga,
krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Circulation of 3000 copies.

Format 60x90 1/8.

Offset printing. 13

Limited Liability Company

“Center for Printing Services “RADUGA”.

Moscow, Warshawskoje schosse, 28A.

Technopark NAGATINO.

Order N 212

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2019

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

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

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, General director of National Medical Research Center of Cardiology

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

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

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)

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

Nina V. Zaytseva (Perm’, Russia)

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

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

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

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

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

Irina V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

Full Member of Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Rector of Tyumen State Medical University

Magan Naresh (London, United Kingdom)

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

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

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

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)

Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of Food Hygiene and Toxicology at the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Tambov Region, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kon I.Ya. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Popova T.S. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Scryabin K.G. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus’)

Turchaninov Denis V. (Omsk, Russia)

Hensel A. (Germany)

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

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

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

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)

ОБЗОРЫ

Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А.

Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения

Барановский А.Ю., Белодедова А.С., Федорова Т.Ф., Пальгова Л.К., Григорьева Е.Ю.

Современные аспекты лечебного питания при болезни Вильсона–Коновалова: реалии и перспективы

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

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

Сравнительная оценка эффектов белка сои и его ферментализата на липидный обмен крыс-самцов линии Вистар с индуцированным ожирением

Ивашкин В.Т., Кашух Е.А.

Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Цукарева Е.А., Авчинников А.В., Алимova И.Л.

Оценка физического развития и режима питания детей младшего школьного возраста, проживающих в Смоленске

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

Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н., Зилова И.С., Раджабкдиев Р.М.

Эффективность использования аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в питании спортсменов-единоборцев

Рахманов Р.С., Богомолова Е.С., Хайров Р.Ш.

Характеристика рационов питания хоккеистов с различной массой тела и показателей их метаболического статуса

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Бекетова Н.А., Павловская Е.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Строкова Т.В.

Обеспеченность витаминами детей школьного возраста с ожирением

Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинов Д.В., Быкова Е.А., Сохошко И.А.

Обеспеченность взрослого населения Западной Сибири витамином D: данные популяционного исследования

REVIEW

6 **Tutelyan V.A., Makhova A.A., Pogozeva A.V., Shikh E.V., Elizarova E.V., Khotimchenko S.A.** 6

Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application

12 **Baranovsky A.Yu., Belodedova A.S., Fedorova T.F., Palgova L.K., Grigoreva E.Yu.** 12

The new aspects of clinical nutrition at Wilson disease: actuality and perspectives

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

18 **Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Petrov N.A., Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Mazo V.K.** 18

A comparative evaluation of the effect of soy protein and its enzymatic hydrolysate on lipid metabolism in male Wistar rats with induced obesity

25 **Ivashkin V.T., Kashukh Ye.A.** 25

Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease

HYGIENE OF NUTRITION

34 **Tsukareva E.A., Avchinnikov A.V., Alimova I.L.** 34

Assessment of physical development and diet of primary school children in Smolensk

41 **Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V.** 41

Frequency of determining markers of casein's inability and gluten in children with disorders of autistic spectrum

NUTRITION OF SPORTSMEN

48 **Trushina E.N., Vybornov V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N., Zilova I.S., Radzhabkadiyev R.M.** 48

The efficiency of branched chain aminoacids (BCAA) in the nutrition of combat sport athletes

57 **Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Khayrov R.Sh.** 57

Estimation of the diet and metabolic status of hockey players with different body mass

MICRONUTRIENTS IN NUTRITION

66 **Beketova N.A., Pavlovskaya E.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Strokovaya T.V.** 66

Biomarkers of vitamin status in obese school children

75 **Vilms E.A., Dobrovolskaya E.V., Turchaninov D.V., Bykova E.A., Sokhoshko I.A.** 75

Provision of vitamin D in the adult population of Western Siberia: a population-based study

Степанова Е.М., Луговая Е.А. Макро- и микроэлементный профиль плодов смородины черной (<i>Ribes nigrum L.</i>), произрастающей в Северо-Восточном регионе России	83	Stepanova E.M., Lugovaya E.A. Mineral profile of black currant (<i>Ribes nigrum L.</i>), growing in the Far Northeast of Russia	83
ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ		DIET TREATMENT	
Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Назарова А.М., Кондратьева О.В., Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Воробьева В.М. Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа	88	Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Nazarova A.M., Kondratyeva O.V., Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Vorobyeva V.M. Effect of specialized product with modified carbohydrate profile on clinical and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes	88
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ		CONTROL OF FOOD QUALITY AND SAFETY	
Махова А.А., Минаев М.Ю., Куликовский А.В., Вострикова Н.Л. Изучение ферментативной активности рекомбинантной металлопептидазы, предназначенной для применения в мясной промышленности	95	Makhova A.A., Minaev M.Yu., Kulikovskiy A.V., Vostrikova N.L. Enzymatic activity of recombinant metallopeptidase for further using in meat industry	95

Для корреспонденции

Елизарова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)
 Адрес: 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
 Телефон: (495) 698-53-49
 E-mail: enota--@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5300-8688>

Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А.

Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения

Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application

Tutelyan V.A., Makhova A.A., Pogozheva A.V., Shikh E.V., Elizarova E.V., Khotimchenko S.A.

ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия
 I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

α-Липоевая кислота (также известная как тиоктовая кислота) – природное витаминоподобное соединение. Липоевая кислота содержит асимметричный углерод, что обуславливает наличие двух возможных оптических изомеров (энантиомеров): R-липоевая кислота (левоповорачивающий изомер) и S-липоевая кислота (правоповорачивающий изомер). Липоевая кислота функционирует как кофактор для нескольких важных митохондриальных мультиферментных комплексов, усиливает поглощение глюкозы клетками и модулирует активность различных сигнальных молекул и факторов транскрипции. Показано, что α-липоевая кислота и ее производное – дигидролипоевая кислота оказывают прямое антиоксидантное действие за счет обезвреживания активных форм кислорода, деструктивных для ДНК, белков и липидов клеток. Дигидролипоевая кислота усиливает антиоксидантные свойства аскорбиновой кислоты, глутатиона и убихинона. Имеющиеся данные литературы свидетельствуют о том, что дополнительное введение в организм липоевой кислоты уменьшает симптомы периферической диабетической невропатии. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показывают, что высокие дозы липоевой кислоты могут улучшить гликемический профиль у субъектов с метаболическими нарушениями. Липоевую кислоту можно применять с целью контроля массы тела у людей с ожирением. R-липоевая кислота синтезируется в организме человека и содержится в пищевых продуктах, в ковалентно связанном с лизином виде (липоиллизин). Ее доза в составе биологически активных добавок значительно превышает количество в рационе, при этом большинство из них содержат рацемическую смесь R- и S-липоевой кислоты.

Ключевые слова: липоевая кислота, антиоксиданты, ожирение, сахарный диабет, нарушение толерантности к глюкозе, диабетическая полиневропатия

Для цитирования: Тутельян В.А., Махова А.А., Погожева А.В., Ших Е.В., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А. Липоевая кислота: физиологическая роль и перспективы клинического применения // *Вопр. питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 6–11. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035
Статья поступила в редакцию 20.05.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Tutelyan V.A., Makhova A.A., Pogozheva A.V., Shikh E.V., Elizarova E.V., Khotimchenko S.A. Lipoic acid: physiological role and prospects for clinical application. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 6–11. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10035 (in Russian)

Received 20.05.2019. **Accepted** 15.07.2019.

α -Lipoic acid (also known as thioctic acid) is a natural vitamin-like compound. Lipoic acid contains asymmetrical carbon, which causes the presence of two possible optical isomers (enantiomers): R-lipoic acid (levogyrate isomer) and S-lipoic acid (right-spinning isomer). Lipoic acid functions as a cofactor for several important mitochondrial multienzyme complexes, enhances the uptake of glucose by the cells, and modulates the activity of various signaling molecules and transcription factors. It was shown that α -lipoic acid and its derivative, dihydrolipoic acid, have a direct antioxidant effect due to the neutralization of reactive oxygen species that are destructive to DNA, proteins and lipids of cells. Dihydrolipoic acid enhances the antioxidant properties of ascorbic acid, glutathione and ubiquinone. Available evidence suggests that supplementation with lipoic acid reduces the symptoms of peripheral diabetic neuropathy. Results from randomized controlled trials show that high doses of lipoic acid can improve the glycemic profile of subjects with metabolic disorders. Lipoic acid can be used to control body weight in people with obesity. R-Lipoic acid is synthesized in the human body and is contained in foods in a form covalently associated with lysine (lipoyllysine). Its dose in dietary supplements significantly exceeds the amount in the diet. Most dietary supplements contain a racemic mixture of R- and S-lipoic acid.

Keywords: lipoic acid, antioxidants, obesity, diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, diabetic polyneuropathy

α -Липоевая кислота (ЛК), также известная как тиоктовая кислота, – природное серосодержащее соединение, синтезируется организмом человека в небольших количествах [1, 2]. Она относится к витаминоподобным веществам, которые оказывают действие в небольших дозах, участвуя в обмене макроэлементов (белков, жиров, углеводов). Витаминоподобные вещества называют еще квазивитаминами, так как они синтезируются в организме и этим отличаются от витаминов.

ЛК ковалентно связана с определенными белками, которые функционируют как часть митохондриальных мультиферментных комплексов, участвующих в энергетическом и аминокислотном обмене. В дополнение к физиологическим функциям ЛК, связанной с белками, возрастает научный и медицинский интерес к потенциальному терапевтическому использованию фармакологических доз свободной (несвязанной) ЛК [1].

Клиническая фармакология липоевой кислоты (метаболизм, биодоступность, взаимодействия)

ЛК последовательно синтезируется *de novo* в митохондриях из 8-углеводной октановой жирной кислоты при помощи ацил-белка-носителя. Введение 2 атомов серы в положения 6 и 8 октаноильной части происходит при участии липоилсинтазы – фермента, содержащего железосерные кластеры – доноры серы [2].

2 тиоловые (серные) группы могут быть окислены или восстановлены. Окисление дигидролипоильной части катализируется дигидролипоамиддегидрогеназой. Результаты исследований *in vitro* показали, что в клетках ЛК восстанавливается до дигидролипоевой кислоты (ДЛК), которая далее быстро экспортируется из них. ЛК содержит асимметричный углерод, что обуславливает наличие 2 возможных оптических изомеров (энантиомеров): R-липоевая кислота (левоповорачивающий изомер, R-ЛК) и S-липоевая кислота (правоповорачивающий изомер,

S-ЛК). R-ЛК встречается в пищевых продуктах, а также синтезируется в организме человека. Ее биодоступность в 2 раза выше, чем S-ЛК [1, 2]. Во всех опубликованных клинических исследованиях использовали R-, S-ЛК (рацемическую смесь). Предполагается, что присутствие S-ЛК в рацемической смеси может ограничивать полимеризацию R-ЛК, что ведет к повышению ее биодоступности [2].

Пероральный прием терапевтических доз ЛК (≥ 50 мг) временно повышает ее концентрацию в плазме и клетках. Фармакокинетические исследования у здоровых добровольцев показали, что всасывается около 30–40% оральной дозы рацемической смеси R- и S-ЛК. Более высокая абсорбция ЛК отмечена при приеме натощак [3].

Взаимодействие с биотином. Химическая структура биотина схожа со структурой ЛК, которая при поступлении в организм в терапевтических дозировках может конкурировать с биотином за транспорт через клеточные мембраны. Результаты экспериментальных исследований продемонстрировали, что инъекции высоких доз ЛК крысам вызвали снижение активности 2 биотин-зависимых ферментов на 30–35%. Вопрос, насколько пероральное или внутривенное введение ЛК может изменить потребность в биотине у людей, остается неизученным [3].

Дефицит липоевой кислоты

Дефицит ЛК описан в редких случаях наследственных мутаций на путях ее биосинтеза. Мутации, выявленные у пациентов с нарушенным метаболизмом ЛК, влияют на гены, участвующие в синтезе железосерных кластеров, и гены, кодирующие ее синтазу, липоилтрансферазу 1 и дигидролипоамиддегидрогеназу [2]. Принято считать, что в норме люди способны синтезировать это вещество в количествах, достаточных, чтобы удовлетворить потребности организма.

Биологическая роль в организме человека

ЛК участвует в преобразовании арахидоновой кислоты в простагландин H, регуляции липидного и углеводного обмена, оказывает липотропное действие, влияет на обмен холестерина, улучшает функцию печени, оказывает детоксицирующее действие при отравлениях, является антиоксидантом [4, 5–10].

Антиоксидантная роль. В целом ряде экспериментальных исследований показано, что ЛК и ее производное – ДЛК, оказывают прямое антиоксидантное действие за счет обезвреживания активных форм кислорода, деструктивных для ДНК, белков и липидов клеток. ДЛК усиливает антиоксидантные свойства аскорбиновой кислоты, глутатиона и убихинона. В эксперименте установлено, что ДЛК и ЛК способны ингибировать окислительное повреждение клеток при воздействии ионов свободного железа и меди [4]. Изучается возможность использования ЛК при токсических повреждениях, вызванных тяжелыми металлами, в том числе при отравлениях ртутью [5]. На клеточных линиях, тканях и у экспериментальных животных изучены механизмы, благодаря которым ЛК способствует усилению синтеза глутатиона – основного клеточного антиоксиданта [6, 7].

Установлено, что ЛК усиливает экспрессию γ -глутамилцистеинлигазы и других антиоксидантных ферментов посредством активации пути, зависящего от транскрипционного фактора Nrf2, а также за счет поглощения в клетках цистеина, необходимого для синтеза глутатиона. ЛК (но не ДЛК) способствует высвобождению транскрипционного фактора Nrf2 [7]. У крыс с ожирением или диабетом ЛК предотвращала стеатоз печени, вызванный перегрузкой липидами [8]. ЛК также защищала печень крыс, получавших метотрексат, от вызванного окислительным стрессом повреждения [9].

В эксперименте ЛК предотвращала индуцированную продукцию супероксида на модели церебральной ишемии и ограниченного объема инфаркта на крысах путем активизации сигнального пути инсулин-фосфатидилинозитид-3-киназы – протеинкиназы B [10]. В эксперименте также продемонстрировано, что обработка раковых клеток желудка ЛК снижала их пролиферацию, вызванную инфекцией *Helicobacter pylori* [11].

Регуляция утилизации глюкозы клетками. ЛК повышает эффективность утилизации глюкозы, снижает уровень гликозилирования белков, ингибирует деградацию инсулина. При взаимодействии инсулина с инсулиновым рецептором запускается каскад фосфорилирования белка, приводящий к транслокации переносчиков глюкозы (GLUT4) в клеточную мембрану и повышению утилизации глюкозы клеткой [12]. Обнаружено, что ЛК активирует каскад передачи сигналов инсулина в культивируемых клетках, увеличивает транслокацию GLUT4 и усиливает поглощение глюкозы в культивируемых адипоцитах и миоцитах. Результаты компьютерного моделирования показали, что ЛК может связываться с внутриклеточным тирозинкиназным доменом инсулинового рецептора и стабилизировать его активную форму [12].

Модуляция передачи клеточных сигналов. В дополнение к сигнальным путям транскрипционного фактора Nrf2 и инсулина было выявлено, что ЛК нацелена на другие сигнальные молекулы клетки, таким образом затрагивая различные клеточные процессы, включая метаболизм, реакции на стресс, пролиферацию. Например, в культивируемых эндотелиальных клетках было обнаружено, что ЛК ингибирует фермент, который способствует транслокации редокс-чувствительного и провоспалительного фактора транскрипции, ядерного фактора каппа B из цитозоля в ядро [13]. Также было показано, что она улучшает NO-зависимую вазодилатацию у возрастных экспериментальных животных за счет увеличения фосфорилирования эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и eNOS-катализируемой продукции NO. Кроме того, ЛК усиливает митохондриальный биогенез посредством запуска активации транскрипционного фактора PGC-1 α , индуцированного АМФ-активированной протеинкиназой, в скелетных мышцах пожилых мышей [14].

Перспективы терапевтического использования липоевой кислоты

Сахарный диабет. Влияние высоких доз ЛК на утилизацию глюкозы было изучено в целом ряде исследований у лиц с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Например, плацебо-контролируемое исследование с участием 72 пациентов с СД2 показало, что пероральное введение ЛК в дозах 600, 1200 или 1800 мг/сут улучшало чувствительность к инсулину на 25% после 4 нед лечения. Не выявлено значимых различий в эффективности 3 использованных доз ЛК. Высказано предположение, что 600 мг/сут может быть минимальной эффективной дозой [15].

Систематический обзор и метаанализ (2018 г.) 20 рандомизированных контролируемых испытаний, в которых изучали влияние дополнительного приема ЛК на маркеры утилизации глюкозы у 1245 пациентов с метаболическими нарушениями (не только СД2), продемонстрировали, что ее введение (от 200 до 1800 мг/сут от 2 нед до 1 года), отдельно или совместно с другими микронутриентами, снижало концентрацию глюкозы и инсулина в плазме крови натощак, резистентность к инсулину и концентрацию гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови [16].

Эндотелиальная дисфункция. Целая череда исследований была проведена для изучения способности ЛК при пероральном приеме улучшать функцию эндотелия у пациентов с СД2 или метаболическим синдромом. Путем применения вено-окклюзионной плетизмографии было обнаружено, что инфузия ЛК улучшала эндотелий-зависимую вазодилатацию у пациентов с СД2 в отличие от здоровых субъектов. Внутривенное вливание 600 мг ЛК усиливало ответ на эндотелий-зависимый вазодилатор ацетилхолин в отличие от эндотелий-независимого вазодилатора тринитрата глицерина [17]. Результаты рандомизированных плацебо-контролируемых иссле-

дований, проведенных G. Xiang и соавт., показали, что внутривенное введение ЛК может улучшать эндотелиальную функцию у пациентов с нарушением толерантности к глюкозе [18].

Периферическая невропатия – это грозное осложнение СД, которое является основной причиной ампутации нижних конечностей у пациентов с диабетом. Метаанализ рандомизированных контролируемых исследований показал, что инфузия от 300 до 600 мг/сут ЛК в течение 2–4 нед клинически значимо уменьшала симптомы диабетической невропатии [19]. Эффективность перорального приема ЛК изучена в ряде клинических исследований. Краткосрочное исследование с участием 24 пациентов с СД2 показало, что прием 600 мг ЛК 3 раза в сутки в течение 3 нед привел к клинически значимому снижению выраженности симптомов полиневропатии [20].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании сравнивали эффективность разных доз ЛК при приеме в течение 5 нед у 181 пациента с диабетической невропатией. Доза 600 мг/сут не уступала по эффективности дозам 1200 и 1800 мг/сут [15].

В 4-летнем многоцентровом клиническом исследовании у 421 пациента с СД и дистальной симметричной сенсомоторной полиневропатией не выявлено различий между пероральным введением 600 мг/сут ЛК и плацебо на первичной конечной точке, которая оценивала невропатическое повреждение нижних конечностей подсчетом баллов по шкале Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs (NIS-LL); однако показатели специфических невропатических нарушений (по NIS, NIS-LL, оценка нервной проводимости и количественные сенсорные тесты) улучшились при добавлении ЛК. Последующий анализ показал, что ее пероральные добавки могут уменьшить невропатические симптомы, особенно у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [20].

В Германии внутривенные и пероральные формы ЛК включены в стандарты для лечения диабетической невропатии [15].

Вегетативная невропатия. Еще одним неврологическим осложнением СД является вегетативная невропатия сердца, которая встречается у 25% пациентов с СД2. В рандомизированном контролируемом исследовании у 72 пациентов с СД2 и сниженной вариабельностью сердечного ритма пероральный прием 800 мг/сут ЛК в течение 4 мес привел к значительному улучшению половины показателей вариабельности сердечного ритма. У 60 пациентов с СД2 ежедневные внутривенные инфузии ЛК (600 мг) в течение 20 дней привели к эффективной коррекции сенсомоторных нарушений [21].

Рассеянный склероз. В ряде экспериментальных исследований было обнаружено, что ЛК эффективно замедляет прогрессирование заболевания у мышей с аутоиммунным энцефаломиелитом, который служит экспериментальной моделью рассеянного склероза. Исследования *in vitro* и *in vivo* на животных показали, что ЛК

проявляет иммуномодулирующие свойства благодаря механизмам, которые стимулируют выработку циклического АМФ – центрального регулятора врожденных иммунных функций. Подавление миграции иммунных клеток в головной и спинной мозг, вероятно, происходит за счет снижения эндотелиальной экспрессии молекул клеточной адгезии и/или снижения проницаемости гематоэнцефалического барьера [22].

В литературе описаны единичные исследования по изучению эффективности ЛК у пациентов с рассеянным склерозом. Показано, что применение перорально 1200–2445 мг/сут в течение 2 нед хорошо переносится. В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов с ремиттирующим рецидивирующим рассеянным склерозом от 18 до 50 лет показано, что потребление ЛК 1200 мг/сут способствовало изменению уровня провоспалительных цитокинов (интерферона- γ , молекул клеточной адгезии ICAM-1, трансформирующего фактора роста β) и интерлейкина-4 [23]. Продолжается 2-летнее исследование по оценке влияния ЛК (1200 мг/сут) на подвижность и изменение объема мозга у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом [24].

Когнитивные нарушения и деменция. Исследования на моделях нейродегенеративных заболеваний у животных продемонстрировали улучшение показателей пространственной памяти, способности к обучению и/или двигательной функции под влиянием ЛК [25].

4-летнее клиническое наблюдение показало, что у пациентов с умеренной или умеренно-ранней деменцией, которые принимали ЛК 600 мг/сут в дополнение к ингибиторам ацетилхолинэстеразы, медленнее снижались когнитивные функции [26]. Однако значимость этих результатов трудно оценить, так как отсутствовала контрольная группа.

Результаты другого рандомизированного исследования показали, что добавление в рацион 39 пациентов с болезнью Альцгеймера концентрата рыбьего жира (с высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3) с ЛК (600 мг/сут) в течение 1 года по сравнению с плацебо может замедлить прогрессирование когнитивных и функциональных нарушений. У пациентов не наблюдалось ухудшения глобальной когнитивной функции в течение 12 мес в отличие от тех, кто принимал только концентрат рыбьего жира или плацебо [27].

Контроль массы тела. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (2018 г.) показал, что дополнительный прием ЛК пациентами с высоким индексом массы тела приводит к некоторому снижению массы тела (9 исследований) и уменьшению индекса массы тела (11 исследований) при отсутствии ограничения калорийности рациона. Потеря массы тела была выше у участников с ожирением, с сопутствующими заболеваниями и у здоровых добровольцев с ежедневными дозами не менее 600 мг в течение 10 нед [28].

Источники липоевой кислоты

Эндогенный биосинтез. R-ЛК синтезируется в организме человека.

Пищевые источники. R-ЛК встречается в пищевых продуктах ковалентно связанной с лизином в белках (так называемый липоиллизин). Хотя ЛК представлена в самых разнообразных продуктах растительного и животного происхождения, количественная информация о содержании ее или липоиллизина в пище ограничена; опубликованные базы данных отсутствуют. Животные ткани с высоким содержанием липоиллизина (~1–3 мкг на 1 г сухой массы) включают почки, сердце и печень. Среди овощей богаты липоиллизином шпинат и брокколи [29], более низкие количества липоиллизина (~0,5 мкг на 1 г сухой массы) определены в томатах, горохе и брюссельской капусте.

Биологически активные добавки к пище (БАД). В отличие от ЛК в пищевых продуктах в БАД она не связана с белком. Ее доза в составе БАД значительно превышает количество в рационе. Большинство БАД содержат рацемическую смесь R- и S-ЛК.

Сведения об авторах

Тутельян Виктор Александрович (Tutelyan Victor A.) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: tutelyan@ion.ru

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

Махова Анна Александровна (Makhova Anna A.) – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: annabramova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Погожева Алла Владимировна (Pogozheva Alla V.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3983-0522>

Ших Евгения Валерьевна (Shikh Evgenia V.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: chih@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6589-7654>

Елизарова Елена Викторовна (Elizarova Elena V.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: enota--@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5300-8688>

Хотимченко Сергей Анатольевич (Khotimchenko Sergey A.) – доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: hotimchenko@ion.ru

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

Безопасность

Иногда при приеме ЛК в составе БАД могут отмечаться аллергические реакции в виде сыпи, крапивницы и зуда. Также сообщалось о боли в животе, тошноте, рвоте, диарее и головокружении. В одном из исследований сообщается, что частота тошноты, рвоты и головокружения зависела от дозы [20]. Пациенты, принимавшие ЛК 1200 мг/сут перорально, редко отмечали неприятный запах мочи [30].

Заключение

ЛК функционирует как кофактор ферментов, обладает антиоксидантными свойствами, усиливает поглощение глюкозы клетками и др. Имеющиеся экспериментальные данные и результаты клинических исследований подтверждают высокий терапевтический потенциал ЛК в различных областях медицины.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Smith A.R., Shenvi S.V., Widlansky M., Suh J.H., Hagen T.M. Lipoic acid as a potential therapy for chronic diseases associated with oxidative stress. *Curr Med Chem.* 2004; 11 (9): 1135–46.
- Mayr J.A., Feichtinger R.G., Tort F., Ribes A., Sperl W. Lipoic acid biosynthesis defects. *J Inherit Metab Dis.* 2014; 37 (4): 553–63.
- Gleiter C.H., Schug B.S., Hermann R., Elze M., Blume H.H., Gundert-Remy U. Influence of food intake on the bioavailability of thioctic acid enantiomers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1996; 50 (6): 513–4.
- Suh J.H., Moreau R., Heath S.H., Hagen T.M. Dietary supplementation with (R)-alpha-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. *Redox Rep.* 2005; 10 (1): 52–60.
- Rooney J.P. The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury. *Toxicology.* 2007; 234 (3): 145–56.
- Zhang J., Zhou X., Wu W., Wang J., Xie H., Wu Z. Regeneration of glutathione by alpha-lipoic acid via Nrf2/ARE signaling pathway alleviates cadmium-induced HepG2 cell toxicity. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2017; 51: 30–7.
- Fratantonio D., Speciale A., Molonia M.S., et al. Alpha-lipoic acid, but not di-hydrolipoic acid, activates Nrf2 response in primary human umbilical-vein endothelial cells and protects against TNF-alpha induced endothelium dysfunction. *Arch Biochem Biophys.* 2018; 655: 18–25.
- Sena C.M., Cipriano M.A., Botelho M.F., Seica R.M. Lipoic acid prevents high-fat diet-induced hepatic steatosis in Goto Kakizaki rats by reducing oxidative stress through Nrf2 activation. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (9).
- Fayez A.M., Zakaria S., Moustafa D. Alpha lipoic acid exerts antioxidant effect via Nrf2/HO-1 pathway activation and suppresses hepatic stellate cells activation induced by methotrexate in rats. *Biomed Pharmacother.* 2018; 105: 428–33.
- Dong Y., Wang H., Chen Z. Alpha-lipoic acid attenuates cerebral ischemia and reperfusion injury via insulin receptor and PI3K/Akt-dependent inhibition of NADPH oxidase. *Int J Endocrinol.* 2015; 2015: 903186.
- Byun E., Lim J.W., Kim J.M., Kim H. alpha-Lipoic acid inhibits *Helicobacter pylori*-induced oncogene expression and hyperproliferation by suppressing the activation of NADPH oxidase in gastric epithelial cells. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014: 380830.
- Diesel B., Kulhanek-Heinze S., Holtje M., et al. Alpha-lipoic acid as a directly binding activator of the insulin receptor: protection from hepatocyte apoptosis. *Biochemistry.* 2007; 46 (8): 2146–55.
- Ying Z., Kampfrath T., Sun Q., Parthasarathy S., Rajagopalan S. Evidence that alpha-lipoic acid inhibits NF-kappaB activation independent of its antioxidant function. *Inflamm Res.* 2011; 60 (3): 219–25.
- Wang Y., Li X., Guo Y., Chan L., Guan X. alpha-Lipoic acid increases energy expenditure by enhancing adenosine monophosphate-activated protein kinase-peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1alpha signaling in the skeletal muscle of aged mice. *Metabolism.* 2010; 59 (7): 967–76.
- Ziegler D. Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy: a critical review. *Treat Endocrinol.* 2004; 3 (3): 173–89.
- Akbari M., Ostadmohammadi V., Lankarani K.B., et al. The effects of alpha-lipoic acid supplementation on glucose control and lipid profiles among patients with metabolic diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism.* 2018; 87: 56–69.
- Heinisch B.B., Francesconi M., Mittermayer F., et al. Alpha-lipoic acid improves vascular endothelial function in patients with type 2 diabetes: a placebo-controlled randomized trial. *Eur J Clin Invest.* 2010; 40 (2): 148–54.
- Xiang G., Pu J., Yue L., Hou J., Sun H. alpha-lipoic acid can improve endothelial dysfunction in subjects with impaired fasting glucose. *Metabolism.* 2011; 60 (4): 480–5.
- Han T., Bai J., Liu W., Hu Y. A systematic review and meta-analysis of alpha-lipoic acid in the treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Eur J Endocrinol.* 2012; 167 (4): 465–71.
- Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with alpha-lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *J Diabetes Complications.* 2016; 30 (2): 350–6.
- URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Mesto_vitaminov_gruppy_V_i_lipoevoy_kisloty_v_farmakoterapii_polineuropatii/ (2015)
- Salinthon S., Schillace R.V., Tsang C., Regan J.W., Bourdette D.N., Carr D.W. Lipoic acid stimulates cAMP production via G protein-coupled receptor-dependent and -independent mechanisms. *J Nutr Biochem.* 2011; 22 (7): 681–90.
- Khalili M., Azimi A., Izadi V., et al. Does lipoic acid consumption affect the cytokine profile in multiple sclerosis patients: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Neuroimmunomodulation.* 2014; 21 (6): 291–6.
- National Multiple Sclerosis Society. Definition of Multiple Sclerosis (MS). URL: <https://www.nationalmssociety.org/What-is-MS/Definition-of-MS>. (date of access September 28, 2018)
- Molz P., Schroder N. Potential therapeutic effects of lipoic acid on memory deficits related to aging and neurodegeneration. *Front Pharmacol.* 2017; 8: 849.
- Hager K., Kenklies M., McAfoose J., Engel J., Munch G. Alpha-lipoic acid as a new treatment option for Alzheimer's disease – a 48 months follow-up analysis. *J Neural Transm Suppl.* 2007; 72: 189–93.
- Shinto L., Quinn J., Montine T., et al. A randomized placebo-controlled pilot trial of omega-3 fatty acids and alpha lipoic acid in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2014; 38 (1): 111–20.
- Namazi N., Larijani B., Azadbakht L. Alpha-lipoic acid supplement in obesity treatment: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Clin Nutr.* 2018; 37 (2): 419–28.
- Shay K.P., Moreau R.F., Smith E.J., Smith A.R., Hagen T.M. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1790 (10): 1149–60.
- Karaarslan U., Isguder R., Bag O., Kislal M., Agin H., Unal N. Alpha lipoic acid intoxication, treatment and outcome. *Clin Toxicol (Phila).* 2013; 51 (6): 522.

Для корреспонденции

Белодедова Александра Сергеевна – аспирант Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»
 Адрес: 199226, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 20, корп. 1
 Телефон: (812) 328-20-00
 E-mail: doctorbelodedova@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2807-5269>

Барановский А.Ю.¹, Белодедова А.С.¹, Федорова Т.Ф.², Пальгова Л.К.¹, Григорьева Е.Ю.¹

Современные аспекты лечебного питания при болезни Вильсона–Коновалова: реалии и перспективы

The new aspects of clinical nutrition at Wilson disease: actuality and perspectives

Baranovsky A.Yu.¹, Belodedova A.S.¹, Fedorova T.F.², Palgova L.K.¹, Grigoreva E.Yu.¹

- ¹ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия
² ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия
¹ Saint Petersburg University, Saint Petersburg, Russia
² Saint Petersburg Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

Болезнь Вильсона–Коновалова – наследственное нарушение обмена меди, в основе которого лежит нарушение процесса выведения меди из организма, приводящее к ее избыточному накоплению в печени и головном мозге; относится к числу наиболее трудно диагностируемых заболеваний. При отсутствии лечения заболевание приводит к ранней инвалидизации и летальному исходу. В статье сравниваются отечественные и зарубежные подходы к диетотерапии при болезни Вильсона–Коновалова. Диета с ограничением продуктов, содержащих медь, не рекомендована как единственный метод терапии. Вопрос о степени ограничения поступления меди с пищевыми продуктами остается спорным. Согласно российским Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению болезни Вильсона–Коновалова, больным рекомендуется исключение продуктов, содержание меди в которых превышает 0,5 мг/100 г (субпродукты, моллюски, орехи, какао-продукты, грибы, бобовые и некоторые крупы – гречневая, овсяная), в то время как в клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени отсутствуют какие-либо указания на ограничение поступления меди с пищей. Необходимо уделять внимание не только содержанию меди в суточном рационе, но и его качественному составу. Белок – важный компонент диеты пациентов с заболеваниями печени. Согласно рекомендациям ESPEN, рекомендуемое количество белка при хроническом гепатите и циррозе печени – 1,2–1,5 г/кг в сутки. Молочные продукты и белок молочной сыворотки являются хорошими источниками полноценного белка, практически не содержат медь, в связи с чем их можно употреблять без ограничений при болезни

Для цитирования: Барановский А.Ю., Белодедова А.С., Федорова Т.Ф., Пальгова Л.К., Григорьева Е.Ю. Современные аспекты лечебного питания при болезни Вильсона–Коновалова: реалии и перспективы // *Вопр. питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 12–17. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10036

Статья поступила в редакцию 28.02.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Baranovsky A.Yu., Belodedova A.S., Fedorova T.F., Palgova L.K., Grigoreva E.Yu. The new aspects of clinical nutrition at Wilson disease: actuality and perspectives. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 12–7. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10036 (in Russian)

Received 28.02.2019. **Accepted** 15.07.2019.

Вильсона–Коновалова (при условии нормальной переносимости лактозы и белка молока). Больным следует сократить потребление сахара, рафинированных углеводов и трансжиров. Рацион должен быть подобран в соответствии с пищевым статусом пациента (недостаточность питания, нормальная масса тела, ожирение) и степенью поражения печени (хронический гепатит, цирроз печени). Необходимы дальнейшие поиски индивидуализированной диетотерапии для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова, повышающей эффективность лекарственного лечения.

Ключевые слова: болезнь Вильсона–Коновалова, медь, недостаточность питания

Wilson disease is hereditary disorder of copper metabolism, based on defect of copper excretion, which leads to accumulation of copper in the liver and brain. This disease is one of the most difficult to diagnose. Without treatment disease brings to early disability and lethal outcome. In the article, domestic and foreign approaches to dietary management of Wilson disease have been compared. Diet is not recommended as sole therapy. The degree of restriction of the products containing copper now is discussed. According to the Russian clinical guidelines of diagnosis and treatment of Wilson disease exception of products, copper content in which exceeds 0.5 mg/100 g (liver, shellfish, nuts, cocoa products, mushrooms, bean and some grains) is recommended, while in EASL clinical guidelines there are no any information about restriction of the products containing copper. It is necessary to pay attention not only to copper restriction, but also to qualitative components of diet. Protein is important part of nutrition under liver disease. According to ESPEN guidelines, the recommended protein intake at chronic hepatitis and cirrhosis is 1.2–1.5 g/kg/day. Dairy products and whey protein are good sources of protein, they almost do not contain copper, therefore they can be used without restrictions at Wilson disease (in case of normal lactose and milk protein tolerance). The reduce of consumption of sugar, refined carbohydrates and trans fats is also recommended. Dietary recommendations must take into consideration the nutrition status of the patient (protein energy malnutrition, normal body weight, obesity) and degree of liver damage (chronic hepatitis, cirrhosis). It is necessary to develop individualization of diet, increasing efficiency of medicinal treatment of Wilson disease.

Keywords: Wilson disease, copper, protein energy malnutrition

Болезнь Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация) – тяжелое наследственное заболевание, передающееся по аутосомно-рецессивному типу, в основе которого лежит нарушение процесса выведения меди из организма, приводящее к избыточному накоплению ее в тканях и внутренних органах (прежде всего в печени и головном мозге). Болезнь Вильсона–Коновалова относится к числу наиболее трудно диагностируемых в связи с длительным латентным течением, особенно на начальных стадиях заболевания, и большим полиморфизмом клинической симптоматики [1]. При отсутствии лечения заболевание приводит к ранней инвалидизации и летальному исходу. Распространенность заболевания, по данным Orphanet, составляет 1–9 случаев на 100 тыс. населения [2].

Этиология

Заболевание обусловлено мутацией гена *ATP7B*, кодирующей медь-транспортирующую АТФазу 7В, в результате чего нарушается выведение меди из организма. В настоящее время описано более 800 различных мутаций гена *ATP7B* [3]. В Российской Федерации наиболее распространена мутация His1069Gln. Боль-

шинство пациентов являются компаунд-гетерозиготами, т.е. имеют 2 различные мутации в гомологичных хромосомах [2].

Патогенез

Медь – важнейший микроэлемент, кофактор таких ферментов, как цитохром С оксидаза, супероксиддисмутаза, тирозиназа, моноаминоксидаза и др. [3] Как избыток, так и недостаток меди вреден для организма. В связи с этим обмен меди в организме жестко регулируется. Центральную роль в метаболизме меди занимают медь-транспортирующие АТФазы 7А и 7В, а также белки – транспортеры меди СТР1 и СТР2 [4, 5].

Поступая с пищей в кишечник, медь транспортируется в энтероцит с помощью белка СТР1. Далее, с помощью АТФазы 7А, медь выводится из кишечника в кровоток и поступает сначала в печень, а затем и в головной мозг. В норме избыток меди в печени выводится из организма при помощи АТФазы 7В, которая также участвует в связывании меди с белком церулоплазмином (т.е. в образовании из апо-церулоплазмина функционально-активного церулоплазмина) [5]. При болезни Вильсона–Коновалова в результате мутации гена *ATP7B* наруша-

ется процесс выведения меди из организма, в результате она накапливается сначала в ткани печени, а затем и в головном мозге. Также медь накапливается в других органах: почках, селезенке, роговице и хрусталике глаза. В крови повышается уровень свободной меди, не связанной с церулоплазмином; увеличивается экскреция меди с мочой [5].

Клиническая картина

В детском возрасте заболевание проявляется поражением печени, которое может протекать по типу острого или хронического гепатита, цирроза печени и фульминантной печеночной недостаточности (печеночная или абдоминальная форма заболевания).

Неврологическая форма заболевания характерна для взрослых, но может манифестировать и в детском возрасте, проявляется различным спектром неврологических (дизартрия, дисфония, дисфагия, гиперкинезы, наиболее часто – тремор, мозжечковые нарушения), поведенческих и/или психиатрических нарушений, которые могут быть возникать первыми либо одновременно с печеночными симптомами или несколькими годами позже [6].

Диагностика

В 2001 г. на 8-й Международной конференции по болезни Вильсона–Коновалова в Лейпциге была предложена балльная диагностическая шкала для диагностики этого заболевания [7]. Она включает следующие диагностические элементы:

- 1) определение уровня церулоплазмينا в сыворотке крови;
- 2) определение экскреции меди с мочой;
- 3) оценка наличия или отсутствия гемолитической анемии с отрицательной пробой Кумбса;
- 4) определение содержания меди в ткани печени;
- 5) оценка наличия колец Кайзера–Фляйшера на роговице глаза;
- 6) оценка наличия неврологических симптомов или характерных проявлений при магнитно-резонансной томографии головного мозга;
- 7) молекулярно-генетическая диагностика (обнаружение мутаций гена *ATP7B*).

Каждому пункту в зависимости от степени выраженности присваивается от 0 до 2 баллов. Диагноз считается подтвержденным при сумме баллов >4.

Лечение

Основными принципами лечения заболевания в настоящее время являются применение медьэлиминирующих препаратов (D-пеницилламин, препараты цинка, триентин), соблюдение строгой диеты со сниженным

количеством меди в рационе (≤ 1 мг/сут) и при необходимости проведение трансплантации печени [8]. Диета с ограничением продуктов, содержащих в существенных количествах медь, не рекомендована как единственный метод терапии [8].

В России для лечения болезни Вильсона–Коновалова в качестве лекарственных препаратов используют D-пеницилламин (купренил) и препараты цинка (цинктерал). Триентин в настоящее время в России не зарегистрирован [2]. При своевременной диагностике и назначении адекватной патогенетической терапии можно достичь длительной ремиссии заболевания.

Подходы к диетотерапии пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова

Большая часть рекомендаций по диете при болезни Вильсона–Коновалова базируется лишь на ограничении меди в рационе, при этом качественному составу рациона питания уделяется крайне мало внимания. Поскольку медь содержится практически во всех пищевых продуктах, полное исключение поступления ее с пищей невозможно. Согласно российским Федеральным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению болезни Вильсона–Коновалова [2], рекомендуется исключение продуктов, в которых содержание меди $>0,5$ мг/100 г (субпродукты, моллюски, орехи, какао-продукты, грибы, бобовые и некоторые крупы – гречневая, овсяная) (см. таблицу). В Клинических рекомендациях Европейской ассоциации по изучению печени (EASL) отсутствуют какие-либо указания на ограничение поступления меди с пищей, основная роль отводится патогенетической терапии [9]. Согласно клиническим рекомендациям по лечению болезни Вильсона–Коновалова Американской ассоциации по изучению печени (AASL), ограничение продуктов с высоким содержанием меди рекомендуется только в 1-й год терапии [10]. Некоторые зарубежные авторы рекомендуют исключить из рациона питания лишь моллюски и субпродукты [8].

По данным как отечественных [2], так и зарубежных авторов [8], особое внимание уделяется контролю поступления меди с питьевой водой. Если при наличии централизованного водоснабжения контролировать содержание меди в воде не требуется, то при использовании колодезев, скважин и других индивидуальных источников водоснабжения необходимо определять концентрацию меди в воде и при необходимости применять соответствующие фильтры. Следует также избегать приготовления и хранения пищи в медьсодержащей посуде [2].

По данным некоторых авторов, медь хуже усваивается из растительных источников [8]. В частности, фитиновая кислота, содержащаяся в крупах и орехах, мешает усвоению меди. G. Brewer и соавт. еще в 1993 г. высказали потенциальную возможность применения вегетарианской диеты (без исключения из рациона яиц и молочных продуктов) [12]. Однако уже 2001 г. в книге «Болезнь Вильсона» G. Brewer пишет, что строгая диета с огра-

ничением меди в рационе не так важна, и при болезни Вильсона–Коновалова следует исключить из рациона только печень и моллюски [13]. Печень не рекомендуется употреблять в 1-й год начала терапии, далее возможно ее употребление в небольших количествах в течение всей жизни (например, в виде паштета). Моллюски содержат медь в меньшем количестве, чем печень, однако в большем количестве, чем другие продукты, поэтому строгое исключение моллюсков из рациона необходимо в течение 6 мес после начала терапии. Далее возможно их употребление не чаще 1 раза в неделю. Гораздо большее внимание G. Brewer уделяет контролю поступления меди с питьевой водой [13].

*Но только ли на ограничении поступления меди с пищей следует делать акцент при подборе диеты для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова? Исследование болезни Вильсона–Коновалова в модели на животных показало, что высококалорийная диета, богатая насыщенными жирами (в том числе трансжирами) и сахаром, значительно увеличивает митохондриальное и гепатоцеллюлярное повреждение клеток печени крыс с выключенным геном *ATP7B* [14]. Высококалорийная диета, богатая насыщенными жирами и рафинированными углеводами способствует накоплению меди в печени и развитию стеатоза, что приводит к повреждению митохондрий, повышению уровня меди и реактивных форм кислорода, снижению продукции АТФ, а в конечном итоге – к некрозу гепатоцитов и развитию воспаления [14].*

Для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова потенциально важно соблюдение диеты с низким содержанием сахара и фруктозы. Фруктоза способствует аккумуляции жира в печени и может усугубить стеатоз, который характерен для поражения печени при болезни Вильсона–Коновалова [15]. Также немаловажно качество употребляемых жиров – избыточное потребление трансжиров может индуцировать повышение печеночных ферментов при болезни Вильсона–Коновалова [15]. Напротив, включение в рацион источников качественных жиров – нерафинированного кокосового [16, 17], нерафинированного оливкового масла [18] и ω -3 полиненасыщенных жирных кислот [19] может быть потенциально полезно для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова. Так, в опытах на животных нерафинированное кокосовое масло уменьшало стеатоз [16] и оказывало гепатопротективное действие [18]. Оливковое масло за счет содержания в нем мононенасыщенных жирных кислот уменьшает стеатоз печени, особенно в сочетании с ω -3 жирными кислотами [19]; оказывает антифибротическое действие [18].

Белок – важный компонент диеты пациентов с заболеваниями печени. Согласно рекомендациям ESPEN, количество белка, рекомендуемое при хроническом гепатите и циррозе печени, – 1,2–1,5 г/кг в сутки [20]. При мальнутриции на фоне хронических заболеваний печени показано применение специальных смесей для энтерального питания (типа «Гепа»), особенно при наличии печеночной энцефалопатии. Смесей типа

Пищевые продукты с высоким содержанием меди (>0,5 мг/100 г) [2, 11]

Продукт	Содержание меди, мг/100 г продукта
Печень трески	12,5
Какао-порошок	4,55
Печень говяжья	3,80
Кальмар	1,50
Мак	1,77
Фундук	1,15
Цесарка	1,13
Креветки	0,85
Горох	0,75
Крупа гречневая ядрица	0,64
Орех грецкий	0,53
Ставрида холодного копчения	0,53
Крупа овсяная	0,50

«Гепа» содержат аминокислоты с разветвленной цепью (ВССА) – валин, лейцин и изолейцин. Разветвленные аминокислоты стимулируют синтез белка и тормозят его распад, вследствие чего уменьшается катаболизм белка и снижается образование аммиака [21]. На российском рынке в настоящее время представлены 2 смеси типа «Гепа»: сухая смесь «Нутриэн Гепа» (Нутритек, Россия) и жидкая смесь «Нутрикомп Гепа ликвид» (В. Braun, Германия). Однако применение этих смесей для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова ограничено, так как они содержат медь.

Белковый компонент смесей для энтерального питания может быть представлен белком молочной сыворотки или белками сои. Однако в исследовании на животных показано отрицательное влияние соевого белка на печень крыс с выключенным геном *ATP7B* – изолят соевого белка индуцировал повреждение клеток печени. Таким образом, включение в рацион продуктов и смесей для энтерального питания, имеющих в своем составе соевый белок, не может быть рекомендовано при болезни Вильсона–Коновалова [22]. Напротив, молочные продукты и белок молочной сыворотки являются источниками полноценного белка и практически не содержат медь [2], в связи с чем их можно употреблять без ограничений при болезни Вильсона–Коновалова (при условии нормальной переносимости лактозы и белка молока).

Ввиду необходимости исключения из рациона продуктов с высоким содержанием меди, тяжелого поражения печени и нервной системы, затруднения глотания вследствие экстрапирамидных нарушений большинство пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова имеют признаки недостаточности питания. Однако изучению пищевого статуса пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова посвящено крайне мало работ. Исследование пищевого статуса 28 пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова продемонстрировало высокую распространенность у них недостаточности питания и необходимость коррекции статуса питания [23].

У 7 из 8 пациентов с хроническим гепатитом и 18 из 20 пациентов с циррозом печени были признаки недостаточности питания.

Заключение

В настоящее время отсутствуют убедительные доказательства целесообразности ограничения в рационе питания при болезни Вильсона–Коновалова растительных источников меди, таких как крупы (гречневая, овсяная), овощи, хлеб из муки грубого помола, макаронные изделия. Необходимо уделять внимание не только содержанию меди в суточном рационе, исключая продукты с очень высоким содержанием меди (субпродукты, моллюски), но и качественному составу рациона. В ежедневный рацион пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова следует включать качественный

животный белок (преимущественно за счет молочных продуктов), качественные жиры (кокосовое, оливковое масло и омега-3 жирные кислоты), источники сложных углеводов (картофель, макароны, крупы, хлеб), овощи. Следует сократить потребление сахара, рафинированных углеводов и трансжиров (кондитерские изделия, выпечка на основе маргарина). Рацион должен быть подобран в зависимости от пищевого статуса пациента (недостаточность питания, нормальная масса тела, ожирение) и степени поражения печени (хронический гепатит, цирроз печени). Необходимы дальнейшие поиски индивидуализированной диетотерапии для пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова, повышающей эффективность лекарственного лечения.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Барановский Андрей Юрьевич (Baranovsky Andrey Yu.) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», главный гастроэнтеролог Северо-Западного федерального округа России (Санкт-Петербург, Россия)

E-mail: baranovsky46@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9134-931X>

Белодедова Александра Сергеевна (Belodedova Alexandra S.) – аспирант Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

E-mail: doctorbelodedova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2807-5269>

Федорова Тамара Федоровна (Fedorova Tamara F.) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующая отделением терапии и восстановительного лечения ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница Российской академии наук» (Санкт-Петербург, Россия)

E-mail: tamara_fedorova@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9729-2913>

Пальгова Людмила Константиновна (Palgova Ludmila K.) – доктор медицинских наук, профессор Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

E-mail: l_palgova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0973-1312>

Григорьева Елена Юрьевна (Grigoreva Elena Yu.) – ассистент Научно-клинического и образовательного центра гастроэнтерологии и гепатологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет» (Санкт-Петербург, Россия)

E-mail: lenagrigoreva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6159-7539>

Литература

1. Храмова Е. Б., Хорошева Е. Ю., Горохова Н. Е. Трудный диагноз: пациент с болезнью Вильсона–Коновалова // Мед. наука и образование Урала. 2017. № 2. С. 128–131.
2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Вильсона–Коновалова (гепатолентикулярная дегенерация). М., 2015. URL: <https://mosgorzdrav.ru/gu-RU/science/default/download/79.html>
3. Балашова М.С., Соловьева О.В., Фастовец С.В., Тулузановская И.Г., Филимонов М.И., Баязудинова Г.М. и др. Клиническая ценность секвенирования гена АТР7В в диагностике болезни Вильсона–Коновалова // Мед. генетика. 2016. Т. 15, № 7. С. 14–16.
4. Gupta A., Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential // Future Med. Chem. 2009. Vol. 1, N 6. P. 1125–1142.
5. Członkowska A., Schilsky M.L. Wilson Disease. Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, 2017. 248 p.
6. Корой П.В. Болезнь Вильсона–Коновалова. Часть I: Этиология, патогенез, клинические проявления и скрининг // Вестн. молодого ученого. 2014. Т. 7, № 3–4. С. 56–63.
7. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I. et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease // Liver Int. 2003. Vol. 23. P. 139–142.

8. Kathawala M., Hirschfield G.M. Insights into the management of Wilson's disease // *Ther. Adv. Gastroenterol.* 2017. Vol. 10, N 11. P. 889–905.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease // *J. Hepatol.* 2012. Vol. 56, N 3. P. 671–685. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
10. Roberts E.A., Schilsky M.L. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update // *Hepatology.* 2008. Vol. 47. P. 2089–2111.
11. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов. Кн. 2: Справочные таблицы содержания аминокислот, жирных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов. М.: Агропромиздат, 1987. 360 с.
12. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Dick R., Wang Y., Johnson V. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? // *J. Am. Coll. Nutr.* 1993. Vol. 12. P. 527–530.
13. Brewer G.J. Wilson's Disease: a Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management. Springer, 2001. 190 p.
14. Einer C., Leitzinger C., Lichtmanegger J., Eberhagen C., Rieder T., Borchard S. et al. A high-calorie diet aggravates mitochondrial dysfunction and triggers severe liver damage in Wilson disease rats // *Cell. Mol. Gastroenterol. Hepatol.* 2019. Vol. 7, N 7. P. 571–596. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.12.005>
15. Kieffer D.A., Medici V. Wilson disease: at the crossroads between genetics and epigenetics – a review of the evidence // *Liver Res.* 2017. Vol. 1. P. 121–130.
16. Narayanankutty A., Palliyil D.M., Kuruvilla K., Raghavamenon A.C. Virgin coconut oil reverses hepatic steatosis by restoring redox homeostasis and lipid metabolism in male Wistar rats // *J. Sci. Food Agric.* 2018. Vol. 98. P. 1757–1764.
17. Otuechere C.A., Madarikan G., Simisola T., Bankole O., Osho A. Virgin coconut oil protects against liver damage in albino rats challenged with the anti-folate combination, trimethoprim-sulfamethoxazole // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2014. Vol. 25. P. 249–253.
18. Soto-Alarcon S.A., Valenzuela R., Valenzuela A., Videla L.A. Liver protective effects of extra virgin olive oil: interaction between its chemical composition and the cell-signaling pathways involved in protection // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets.* 2018. Vol. 18. P. 75–84.
19. Valenzuela R., Espinosa A., Llanos P., Hernandez-Rodas M.C., Barrera C., Vergara D. et al. Anti-steatotic effects of an n-3 LCPUFA and extra virgin olive oil mixture in the liver of mice subjected to high-fat diet // *Food Funct.* 2016. Vol. 7. P. 140.
20. Plauth M., Cabre E., Riggio O. et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease // *Clin. Nutr.* 2006. Vol. 25, N 2. P. 285–294.
21. Лященко Ю.Н. Смеси для энтерального питания в России // *Экспер. и клин. гастроэнтерология.* 2009. № 2. С. 134–147.
22. Yonezawa K., Nakagama H., Tajima R. Effects of soy protein isolate on LEC rats, a model of Wilson disease: mechanisms underlying enhancement of liver cell damage // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. Vol. 302, N 2. P. 271–274.
23. Жигальцова О.А., Лихачев С.А., Плешко И.В. Статус питания у пациентов с болезнью Вильсона–Коновалова // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2011. № 4. С. 10.

References

1. Hramova E.B., Horosheva E.Yu., Gorohova N.E. Difficult diagnosis: patient with Wilson disease. *Meditinskaya nauka i obrazovaniye Urata* [Medical Science and Education of the Urals]. 2017; (2): 128–31. (in Russian)
2. Russian clinical guidelines of diagnosis and treatment of Wilson disease. Moscow, 2015. URL: <https://mosgorzdrav.ru/ru-RU/science/default/download/79.html> (in Russian)
3. Balashova M.S., Solov'eva O.V., Fastovets S.V., Tuluzanovskaya I.G., Filimonov M.L., Bayazutdinova G.M., et al. The clinical value of ATP7B sequencing in the diagnosis of Wilson's disease. *Meditinskaya genetika* [Medical Genetics]. 2016; 15 (7): 14–6. (in Russian)
4. Gupta A., Lutsenko S. Human copper transporters: mechanism, role in human diseases and therapeutic potential. *Future Med Chem.* 2009; 1 (6): 1125–42.
5. Członkowska A., Schilsky M.L. Wilson disease. *Handbook of clinical neurology.* Elsevier, 2017: 248 p.
6. Koroy P.V. Wilson disease. Part I: Etiology, pathogenesis, clinical manifestations and screening. *Vestnik mladogo uchenogo* [Bulletin of Young Scientist]. 2014; 7 (3–4): 56–63. (in Russian)
7. Ferenci P., Caca K., Loudianos G., Mieli-Vergani G., Tanner S., Sternlieb I., et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int.* 2003; 23: 139–42.
8. Kathawala M., Hirschfield G.M. Insights into the management of Wilson's disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2017; 10 (11): 889–905.
9. EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's disease. *J Hepatol.* 2012; 56 (3): 671–85. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
10. Roberts E.A., Schilsky M.L. American Association for Study of Liver Diseases (AASLD). Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update. *Hepatology.* 2008; 47: 2089–111.
11. Skurihin I.M., Volgarev M.N. The chemical composition of food. Book 2: Reference tables of the content of amino acids, fatty acids, vitamins, macro- and microelements, organic acids and carbohydrates. Moscow: Agropromizdat, 1987: 360 p. (in Russian)
12. Brewer G.J., Yuzbasiyan-Gurkan V., Dick R., Wang Y., Johnson V. Does a vegetarian diet control Wilson's disease? *J Am Coll Nutr.* 1993; 12: 527–30.
13. Brewer G.J. Wilson's disease: a clinician's guide to recognition, diagnosis, and management. Springer, 2001: 190 p.
14. Einer C., Leitzinger C., Lichtmanegger J., Eberhagen C., Rieder T., Borchard S., et al. A high-calorie diet aggravates mitochondrial dysfunction and triggers severe liver damage in Wilson disease rats. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* 2019; 7 (7): 571–96. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jcmgh.2018.12.005>
15. Kieffer D.A., Medici V. Wilson disease: at the crossroads between genetics and epigenetics – a review of the evidence. *Liver Res.* 2017; 1: 121–30.
16. Narayanankutty A., Palliyil D.M., Kuruvilla K., Raghavamenon A.C. Virgin coconut oil reverses hepatic steatosis by restoring redox homeostasis and lipid metabolism in male Wistar rats. *J Sci Food Agric.* 2018; 98: 1757–64.
17. Otuechere C.A., Madarikan G., Simisola T., Bankole O., Osho A. Virgin coconut oil protects against liver damage in albino rats challenged with the anti-folate combination, trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2014; 25: 249–53.
18. Soto-Alarcon S.A., Valenzuela R., Valenzuela A., Videla L.A. Liver protective effects of extra virgin olive oil: interaction between its chemical composition and the cell-signaling pathways involved in protection. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2018; 18: 75–84.
19. Valenzuela R., Espinosa A., Llanos P., Hernandez-Rodas M.C., Barrera C., Vergara D., et al. Anti-steatotic effects of an n-3 LCPUFA and extra virgin olive oil mixture in the liver of mice subjected to high-fat diet. *Food Funct.* 2016; 7: 140.
20. Plauth M., Cabre E., Riggio O., et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr.* 2006; 25 (2): 285–94.
21. Ljashhenko Yu.N. Enteral nutrition formulations in Russia. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2009; (2): 134–47. (in Russian)
22. Yonezawa K., Nakagama H., Tajima R. Effects of soy protein isolate on LEC rats, a model of Wilson disease: mechanisms underlying enhancement of liver cell damage. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 302 (2): 271–4.
23. Zhigal'cova O.A., Lihachev S.A., Pleshko I.V. Nutritional status of patients with Wilson disease. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* [Gastroenterology of Saint Petersburg]. 2011; (4): 10. (in Russian)

Для корреспонденции

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-71
 E-mail: sidorovaulia28@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>

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

Сравнительная оценка эффектов белка сои и его ферментолізата на липидный обмен крыс-самцов линии Вистар с индуцированным ожирением

A comparative evaluation of the effect of soy protein and its enzymatic hydrolysate on lipid metabolism in male Wistar rats with induced obesity

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

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

Среди различных пищевых белков наибольшие традиции применения для целей диетической коррекции и профилактики нарушений липидного обмена и связанных с ним осложнений имеют белки сои.

Цель работы – в эксперименте *in vivo* с использованием крыс-самцов линии Вистар протестировать гиполлипидемические свойства соевого белка и его ферментативного гидролизата для оценки их возможного использования в виде ингредиентов специализированных пищевых продуктов.

Материал и методы. Животных рандомизированно разделили на 3 группы: контрольную (Г1) и 2 опытные (Г2 и Г3). Общая продолжительность эксперимента составила 70 сут. Животные группы Г1 получали высокожировой (30%) полусинтетический рацион. Животные опытных групп Г2 и Г3 получали такой же высокожировой полусинтетический рацион, но с 50% заменой казеина на изолят соевого белка (ИСБ) и ферментативный гидролизат изолята соевого белка (ФГИСБ) соответственно. Определяли уровень глюкозы в крови 1 раз в 2 нед. По окончании эксперимента на 71-е сутки в крови определяли уровень гликированного гемоглобина; также в сыворотке крови определяли содержание триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП), концентрацию малонового диальдегида.

Результаты и обсуждение. Начиная с 6-й недели эксперимента и до его окончания, средняя поедаемость корма животными группы Г3 была достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с таковой у животных группы Г1. Потребляемость корма животными группы Г2 достоверно ($p < 0,05$) снизилась по сравнению с этим показателем для животных группы Г1, начиная с 8-й недели эксперимента и до его окончания. Мониторинг прироста массы тела не выявил достоверных отличий между всеми группами животных, несмотря на различия в потребляе-

Для цитирования: Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Петров Н.А., Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Мазо В.К. Сравнительная оценка эффектов белка сои и его ферментолізата на липидный обмен крыс-самцов линии Вистар с индуцированным ожирением // *Вопр. питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 18–24. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10037

Статья поступила в редакцию 30.05.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Petrov N.A., Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Mazo V.K. A comparative evaluation of the effect of soy protein and its enzymatic hydrolysate on lipid metabolism in male Wistar rats with induced obesity. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 18–24. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10037 (in Russian)

Received 30.05.2019. **Accepted** 15.07.2019.

мости корма. Замена казеина на 50% ИСБ в рационе оказала выраженное антиоксидантное и гипохолестеринемическое воздействие: статистически значимо ($p < 0,05$) снизилось содержание общего холестерина ($1,65 \pm 0,05$ ммоль/л) на фоне снижения ЛПНП ($0,90 \pm 0,03$ ммоль/л) и малонового диальдегида ($3,7 \pm 0,5$ мкмоль/л) в сыворотке крови крыс группы Г2 по сравнению с животными контрольной группы Г1 ($2,01 \pm 0,13$ и $1,12 \pm 0,09$ ммоль/л; $5,1 \pm 0,4$ мкмоль/л соответственно). Замена 50% казеина на ФГИСБ в рационе крыс группы Г3 оказалась неблагоприятной, достоверно ($p < 0,05$) увеличив содержание общего холестерина ($2,76 \pm 0,16$ ммоль/л) и холестерина ЛПНП ($1,66 \pm 0,12$ ммоль/л) в крови этих животных по сравнению с показателями животных обеих групп сравнения (Г1 и Г2).

Заключение. Доклиническое сравнительное исследование гипохолестеринемических и антиоксидантных свойств ИСБ обосновывает перспективность его последующих клинических испытаний с целью включения в состав специализированных пищевых продуктов для профилактики и диетотерапии нарушений эндогенного гомеостаза холестерина.

Ключевые слова: метаболический синдром, изолят соевого белка, ферментативный гидролизат, липидный обмен, холестерин, липопротеиды низкой плотности

Among various food proteins, soybean proteins have the greatest traditions of application for the dietary correction and prevention of lipid metabolism disorders and related complications.

Aim. In an in vivo experiment using male Wistar rats, the lipid-lowering properties of soy protein and its enzymatic hydrolysate were tested to evaluate their possible use as ingredients of specialized foods.

Material and methods. Animals were randomly divided into 3 groups: control group G1 and 2 experimental groups G2 and G3. The total duration of the experiment was 70 days. The animals of the control group G1 were fed with high-lipid semi-synthetic diet. Animals of the experimental groups G2 and G3 received the same high-fat semi-synthetic diet, but with a 50% replacement of casein with soy protein isolate (SPI) and enzymatic hydrolysate of SPI (EHSPI), respectively. The blood glucose was measured once per 2 weeks. At the end of the experiment on the 71st day the level of glycated hemoglobin was determined in the blood; the levels of triglycerides, cholesterol, high density lipoproteins (HDL), low density lipoproteins (LDL) and the concentration of malon dialdehyde were determined in the serum.

Results and discussion. Starting from the 6th week of the experiment and prior to its completion, the average food intake of animals from the G3 group was significantly ($p < 0,05$) lower compared to animals of the G1 control group. The food intake of animals of group G2 was significantly ($p < 0,05$) reduced compared with this indicator for animals of group G1, starting from the week 8 of the experiment and prior to its completion. The monitoring of the body weight gain did not reveal significant differences between all groups of animals, despite differences in the food intake. Replacing casein in the diet by 50% with SPI had a pronounced antioxidant and cholesterol-lowering effect. The total cholesterol content ($1,65 \pm 0,05$ mmol/l) decreased significantly ($p < 0,05$) due to a decrease in LDL ($0,90 \pm 0,03$ mmol/l), and malon dialdehyde level lowered ($3,7 \pm 0,5$ μ mol/l, $p < 0,05$) in the serum of group G2 rats compared with animals of the control group G1 ($2,01 \pm 0,13$ and $1,12 \pm 0,09$ mmol/l; $5,1 \pm 0,4$ μ mol/l, respectively). Replacing casein by 50% with EHSPi in the diet of G3 rats was unfavorable, significantly ($p < 0,05$) increasing the level of total cholesterol ($2,76 \pm 0,16$ mmol/l) and cholesterol in LDL ($1,66 \pm 0,12$ mmol/l) in blood of these animals compared with animals of both comparison groups G1 and G2.

Conclusion. A preclinical comparative study of the cholesterol-lowering and antioxidant properties of the SPI substantiates the prospect of its following clinical trials with the aim of including into the composition of specialized foods for prevention and diet therapy of the disorders of endogenous cholesterol homeostasis.

Keywords: metabolic syndrome, soy protein isolate, enzymatic hydrolysate, lipid metabolism, cholesterol, low-density lipoproteins

Широкая распространенность нарушений липидного метаболизма у населения России определяет актуальность отечественных разработок новых эффективных специализированных пищевых продуктов (СПП) профилактического назначения, позволяющих снижать риски развития этой патологии и сопутствующих клинических проявлений. Результаты клинических и экспериментальных исследований, накопленные к настоящему времени мировой нутрициологией, свидетельствуют о гипохолестеринемическом действии растительных белков [1, 2].

Среди различных пищевых белков наибольшие традиции применения для диетической коррекции и профилактики нарушений липидного обмена и связанных с ним ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома имеют белки сои. В нашем недавнем кратком обзоре экспериментальных исследований гиполлипидемических свойств растительных белков отмечены перспективы использования их ферментативных гидролизатов в составе СПП для профилактики нарушений метаболизма [3].

Необходимым этапом, предшествующим использованию соевого белка и/или его ферментализатов в составе СПП для диетотерапии и профилактики связанных с нарушением липидного обмена алиментарно-зависимых заболеваний, является доклиническая оценка их эффективности.

Целью нашего исследования была сравнительная характеристика влияния изолята соевого белка (ИСБ) и его ферментализата на липидный обмен у крыс-самцов линии Вистар, потребляющих высокожировую рацион.

Материал и методы

Использовали ИСБ «SuproXT 221DIP» (США) с добавленным фосфатом кальция. Содержание белка в ИСБ составило 80%, кальция – 2,75%, фосфора – 1,9%.

В качестве ферментного препарата использован панкреатин из панкреатической железы свиньи (Sichuan Biosyn Pharmaceutical Co., КНР, активность 2,25 МЕ/мг).

Таблица 1. Состав полусинтетических рационов (содержание в 100 г сухого корма)

Компонент		Группа		
		Г1	Г2	Г3
Казеин, г		25	12,5	12,5
ИСБ, г		–	12,5	–
ФГИСБ, г		–	–	12,5
Жировая композиция	подсолнечное масло, г	5,0	5,0	5,0
	лярд, г	25,0	25,0	25,0
Крахмал, г		38,0	38,0	38,0
Минеральная смесь, г		4,0	4,0	4,0
Дополнительно [4]:				
– смесь жирорастворимых витаминов, мл		1,0	1,0	1,0
– смесь водорастворимых витаминов, г		0,1	0,1	0,1
Энергетическая ценность, ккал		510		

Здесь и в табл. 2, 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Ферментативный гидролизат ИСБ (ФГИСБ) получали, используя установку, состоящую из диспергатора марки Я9-ОРП со встроенным центробежным насосом, резервуара марки Я1-ОСВ с мешалкой и терморубашкой вместимостью 1000 л. К 150 л 5,0% водного раствора ИСБ при перемешивании добавляли 150 г панкреатина (соотношение белок/фермент 50 : 1). Гидролиз проводили при температуре 50–52 °С в течение 3 ч при постоянном перемешивании, после чего продукт пастеризовали при 75 °С в течение 20 мин. ФГИСБ высушивали на распылительной сушильной установке («Ниро Атомайзер», Дания) производительностью 20 кг испаренной влаги в час при температуре воздуха на входе в сушильную башню 160–165 °С, на выходе – 80–85 °С. Полученный ферментализат, использованный в дальнейшем в эксперименте по кормлению животных, представлял собой тонкодисперсный порошок с высоким содержанием среднепочечных пептидов светло-кремового цвета, влажностью 9,5%, хорошо растворимый в воде, имел удовлетворительный вкус с легким горько-соленым привкусом и характерным запахом.

30 крыс-самцов линии Вистар с исходной массой тела 80±5 г были получены из питомника лабораторных животных Филиал «Столбовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий» ФМБА России. Исследования выполнены в соответствии с приказом

Минздравсоцразвития России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и требованиями ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики». Крыс содержали в контролируемых условиях окружающей среды (температура 20–26 °С, относительная влажность 30–60%, 12-часовой цикл освещения).

После 7-дневного карантина крыс распределили на 3 группы с применением принципа рандомизации: контрольную группу Г1 составили животные с массой тела 127±2 г, опытную группу Г2 – с массой тела 126±3 г и опытную группу Г3 – с массой тела 126±2 г, различия по массе тела незначимы ($p \geq 0,05$). Животных содержали по 2 особи в клетке. Животные группы Г1 получали высокожировой полусинтетический рацион. Животные опытных групп Г2 и Г3 также получали высокожировой полусинтетический рацион, но с 50% заменой казеина на ИСБ и ФГИСБ соответственно (табл. 1).

Воду и корм животные получали *ad libitum*. На протяжении всего исследования длительностью 70 сут определяли индивидуальные показатели поедаемости корма и прироста массы тела каждого животного. Через сутки на протяжении всего эксперимента контролировали потребление корма, 1 раз в неделю животных взвешивали. Определяли уровень глюкозы в крови 1 раз в 2 нед: животных депривировали голодом в течение 12 ч, кровь брали из хвостовой вены.

Таблица 2. Средняя поедаемость корма, г/сут на крысу

Неделя эксперимента	Группа		
	Г1	Г2	Г3
2-я	15,3±0,6	16,1±0,3	16,0±0,2
4-я	16,8±0,7	14,6±0,3*.#	15,7±0,2
6-я	18,5 ±0,6	17,7±0,4	16,5±0,5*
8-я	17,0±0,5	14,9±0,5*	15,3±0,5*
10-я	17,0±0,8	15,4±0,3*	15,8±0,4*

П р и м е ч а н и е. * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с показателем животных группы Г1; # – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с показателем животных группы Г3.

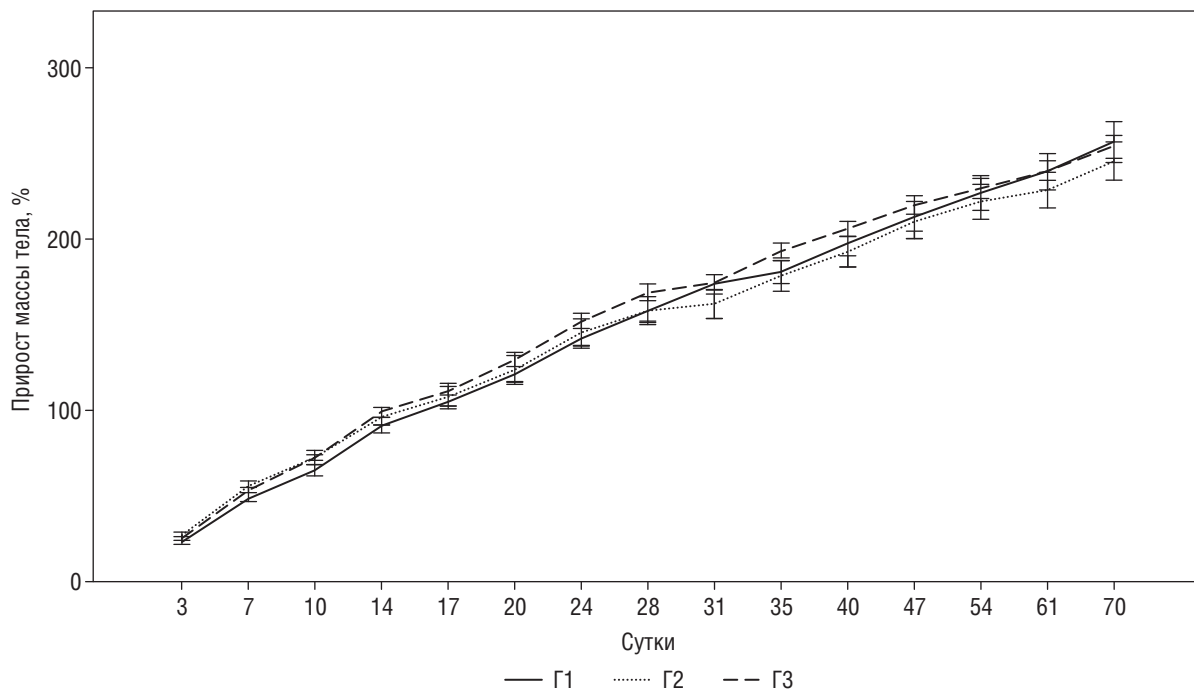


Рис. 1. Динамика прироста массы тела крыс за весь эксперимент, %

На 71-е сутки депривированных голодом в течение ночи животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. Собранную после декапитации животного кровь центрифугировали в течение 15 мин при 500g, сыворотку хранили при -20 °С.

Уровень глюкозы в крови животных определяли с помощью портативного электрохимического глюкометра «OneTouch Select» (LifeScan Inc., США). Уровень гликированного гемоглобина в крови определяли с использо-

ванием набора «Гликогемотест» (ЭЛТА, Россия). В сыворотке крови на автоматическом анализаторе «Kopelab 20i» (Thermo Scientific, Финляндия) определяли содержание триглицеридов, холестерина (ХС), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Содержание липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) определяли расчетным путем по формуле согласно [5]:

$$\text{ЛПНП} = 3/4 (\text{ХС} - \text{ЛПВП}).$$

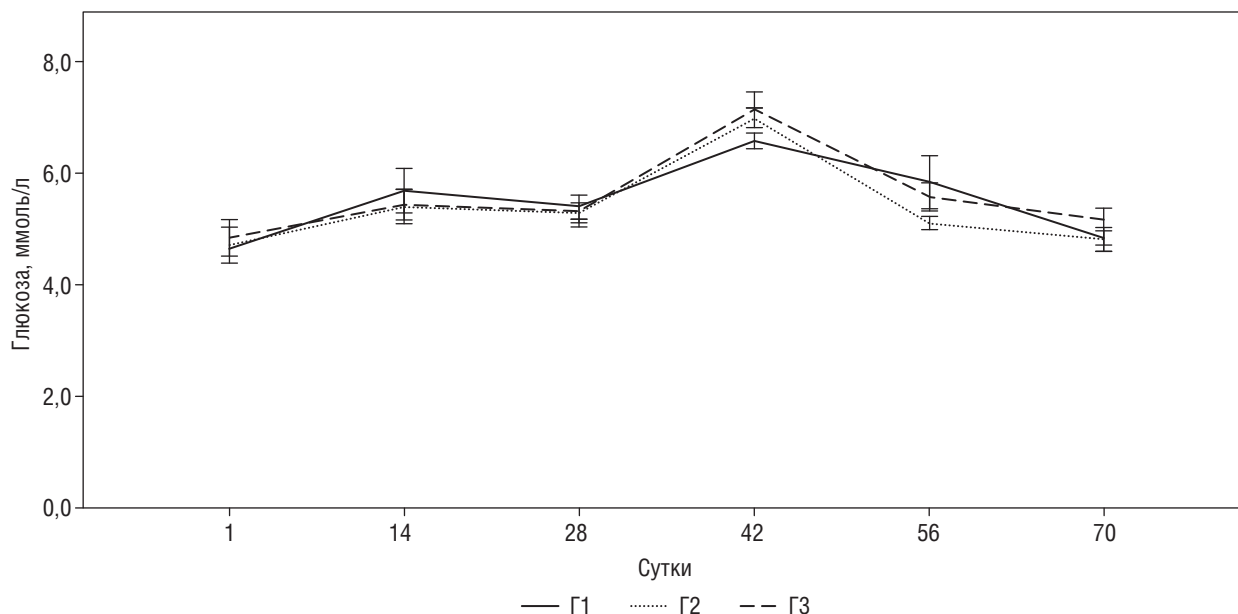


Рис. 2. Динамика уровня глюкозы в крови

Таблица 3. Биохимические показатели крови животных

Показатель	Группа		
	Г1	Г2	Г3
ХС, ммоль/л	2,01±0,13	1,65±0,05*	2,76±0,16*, #
Триглицериды, моль/л	1,51±0,12	1,24±0,19	1,25±0,07
ЛПВП, ммоль/л	0,517±0,012	0,454±0,014*	0,539±0,028
ЛПНП, ммоль/л	1,12±0,09	0,90±0,03*	1,66±0,12*, #
Коэффициент атерогенности	1,14±0,10	0,98±0,05	2,16±0,27*, #
МДА, мкмоль/л	5,1±0,4	3,7±0,5*	4,16±0,4
Гликированный гемоглобин, %	4,3±0,4	4,1±1,2	4,06±0,1

Примечание. * – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с показателем животных группы Г1; # – различия статистически значимы ($p < 0,05$) по сравнению с показателем животных группы Г2. Коэффициент атерогенности рассчитывали по формуле $(ХС - ЛПВП) / ЛПВП$.

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови определяли спектрофотометрически согласно [6] с некоторыми модификациями.

Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием пакета программ SPSS Statistics 20 с применением непараметрического рангового критерия Манна–Уитни и критерия Стьюдента. Вычисляли среднее значение (M), стандартное отклонение и стандартную ошибку среднего (m). Данные представлены как $M \pm m$. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Общее состояние всех животных по внешнему виду, качеству шерстного покрова и поведению при ежедневном осмотре было удовлетворительным.

В табл. 2 приведены результаты мониторинга средней поедаемости корма за 1 сут животными всех групп (в расчете на 2-недельные интервалы).

Начиная с 6-й недели эксперимента и до его окончания, средняя поедаемость корма животными группы Г3, получавшими в составе рациона ФГИСБ и казеин, была достоверно ниже по сравнению с животными контрольной группы Г1, получавшими в составе рациона только казеин. Потребление корма животными группы Г2, получавшими ИСБ и казеин, достоверно снизилось по сравнению с этим показателем для животных группы Г1, начиная с 8-й недели эксперимента и до его окончания. Тем не менее средняя поедаемость корма животными, рассчитанная за весь эксперимент, для животных групп Г1, Г2 и Г3 достоверно не различалась и составила 16,9±0,6, 15,7±0,3 и 15,8±0,3 г/сут соответственно.

Мониторинг прироста массы тела не выявил достоверных различий между всеми группами животных на всем протяжении эксперимента, несмотря на отмеченные выше различия в поедаемости корма (рис. 1).

Потребление высокожирового рациона не привело к заметным нарушениям углеводного обмена: уровень глюкозы в крови на протяжении всего эксперимента

(рис. 2) и содержание гликированного гемоглобина в крови по окончании эксперимента с кормлением (табл. 3) не различались у животных всех групп и находились в интервале нормальных значений для крыс-самцов линии Вистар [7].

Замена казеина 50% ИСБ в потребляемом рационе оказала выраженное антиоксидантное и гипохолестеринемическое воздействие: статистически значимо снизилось содержание общего ХС и МДА в сыворотке крови крыс группы Г2 по сравнению с животными контрольной группы Г1. Потребление ИСБ также достоверно снизило содержание ХС в составе ЛПНП. Замена казеина 50% ФГИСБ в рационе крыс группы Г3, наоборот, оказалась неблагоприятной, достоверно увеличив содержание общего ХС и ХС ЛПНП в крови этих животных по сравнению с животными обеих групп сравнения (Г1 и Г2).

В современной литературе одно из возможных объяснений гипохолестеринемического действия ИСБ связано с феноменом взаимодействия в тонкой кишке ХС с пептидными фракциями, образующимися при переваривании белка [8], в результате чего нарушаются мицеллярная растворимость ХС, его всасывание, изменяется энтерогепатическая циркуляция желчных кислот, приводящая к снижению содержания ХС в печени, а также снижается экспрессия некоторых генов белков – медиаторов липидного транспорта [9]. Следует также отметить, что высокое содержание в соевом белке глутамина – аминокислоты, необходимой для образования глутатиона, может способствовать защите клеток от повреждения свободными радикалами и играть важную роль в функционировании иммунной системы [10]. Гиполипидемические свойства пептидов как в составе ферментолізатов, так и высвобождающихся при переваривании белка (а также их синтетических аналогов) детерминированы аминокислотной последовательностью [11]. Можно предположить, что в условиях проведенного исследования протеолиз ИСБ *in vitro* (в отличие от переваривания ИСБ *in vivo*) не привел к высвобождению гиполипидемических пептидов в составе ферментолізата, способных играть ключевую роль в эндогенном гомеостазе ХС.

Заключение

При 70-суточном потреблении высокожирового рациона крысами-самцами линии Вистар 50% замена казеина ИСБ оказала определенное гипохолестеринемическое и антиоксидантное действие, снизив содержание общего ХС и ХС в составе ЛПНП, а также МДА в сыворотке крови этих животных. 50% замена казеина ФГИСБ, напротив, повышала содержание общего ХС и ХС ЛПНП в сыворотке крови. Доклиническое сравнительное исследование гипохолестеринемических и антиоксидантных свойств ИСБ обосновывает пер-

спективность его последующих клинических испытаний с целью включения в состав СПП для профилактики и диетотерапии нарушений эндогенного гомеостаза ХС.

Финансирование. Поисково-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований (тема № 0529-2019-0055).

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

Сведения об авторах

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

Сидорова Юлия Сергеевна (Sidorova Yulia S.) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru.

<https://orcid.org/0000-0002-2168-2659>

Зорин Сергей Николаевич (Zorin Sergey N.) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: zorin@ion.ru

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

Петров Никита Александрович (Petrov Nikita A.) – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: petrov-nikita-y@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9755-6002>

Фролова Юлия Владимировна (Frolova Yulia V.) – научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: himic14@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>

Кочеткова Алла Алексеевна (Kochetkova Alla A.) – доктор технических наук, профессор, заведующая лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: kochetkova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9821-192X>

Мазо Владимир Кимович (Mazo Vladimir K.) – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: mazo@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3237-7967>

Литература

- Zhang X.-M., Zhang Y.-B., Chi M.-H. Soy Protein supplementation reduces clinical indices in type 2 diabetes and metabolic syndrome // *Yonsei Med. J.* 2016. Vol. 57, N 3. P. 681.
- Tovar A.R., Torre-Villalvazo I., Ochoa M. et al. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats // *J. Lipid. Res.* 2005. Vol. 46, N 9. P. 1823–1832.
- Сидорова Ю.С., Мазо В.К., Кочеткова А.А. Экспериментальная оценка гиполлипидемических свойств белков сои, риса и их ферментативных гидролизатов // *Вопр. питания.* 2018. Т. 87, № 2. С. 77–84. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10021
- Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Петров Н.А., Макаренко М.А., Саркисян В.А., Мазо В.К. и др. Физиолого-биохимическая оценка обогащения рациона крыс докозагексаеновой кислотой и астаксантином // *Вопр. питания.* 2015. Т. 84, № 5. С. 46–55.
- Sidorova Yu.S., Shipelin V.A., Mazo V.K., Zorin S.N., Petrov N.A., Kochetkova A.A. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Vaccinium myrtillus* L. leaf and *Phaseolus vulgaris* L. seed coat extracts in diabetic rats // *Nutrition.* 2017. Vol. 41. P. 107–112.
- Del Rio D., Stewart A. J., Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2005. Vol. 15, N 4. P. 316–328.
- Абрашова Т.В., Гушин Я.А., Ковалева М.А., Рыбакова А.В., Селезнева А.И., Соколова А.П. и др. Справочник. Физиологические, биохимические и биометрические показатели нормы экспериментальных животных. СПб.: ЛЕМА, 2013. 116 с.
- Howard A., Udenigwe C.C. Mechanisms and prospects of food protein hydrolysates and peptide-induced hypolipidaemia // *Food Funct.* 2013. Vol. 4, N 1. P. 40–51.
- Nagata Y., Noguchi Y., Tamaru S., Kuwahara K., Okamoto A., Suruga K. et al. Hypolipidemic potential of squid homogenate irrespective of a relatively high content of cholesterol // *Lipids Health Dis.* 2014. Vol. 13. P. 165.
- Field C.J., Johnson I., Pratt V.C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2000. Vol. 32, N 7. P. S377–S388.
- Cho S.-J., Juillerat M.A., Lee C.-H. Cholesterol lowering mechanism of soybean protein hydrolysate // *J. Agric. Food Chem.* 2007. Vol. 55, N 26. P. 10 599–10 604.

References

1. Zhang X.-M., Zhang Y.-B., Chi M.-H. Soy Protein supplementation reduces clinical indices in type 2 diabetes and metabolic syndrome. *Yonsei Med J.* 2016; 57 (3): 681.
2. Tovar A.R., Torre-Villalvazo I., Ochoa M., et al. Soy protein reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats. *J Lipid Res.* 2005; 46 (9): 1823–32.
3. Sidorova Yu.S., Mazo V.K., Kochetkova A.A. The experimental evaluation of hypolipidmic properties of soy, rice proteins and their enzymatic hydrolysates. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (2): 77–84. (in Russian)
4. Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Petrov N.A., Makarenko M.A., Sarkisyan V.A., Mazo V.K., et al. Physiological and biochemical evaluation of rats' diet enrichment with docosahexaenoic acid and astaxanthin. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; 84 (5): 46–55. (in Russian)
5. Sidorova Yu.S., Shipelin V.A., Mazo V.K., Zorin S.N., Petrov N.A., Kochetkova A.A. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Vaccinium myrtillus* L. leaf and *Phaseolus vulgaris* L. seed coat extracts in diabetic rats. *Nutrition*. 2017; 41: 107–12.
6. Del Rio D., Stewart A. J., Pellegrini N. A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2005; 15 (4): 316–28.
7. Abrashova T.V., Gutschin Ya.A., Kovaleva M.A., Rybakova A.V., Selezneva A.I., Sokolova A.P., et al. Directory. Physiological, biochemical and biometric indicators of the norm of experimental animals. Saint Petersburg: LEMA, 2013: 116 p. (in Russian)
8. Howard A., Udenigwe C.C. Mechanisms and prospects of food protein hydrolysates and peptide-induced hypolipidaemia. *Food Funct.* 2013; 4 (1): 40–51.
9. Nagata Y., Noguchi Y., Tamaru S., Kuwahara K., Okamoto A., Suruga K., et al. Hypolipidemic potential of squid homogenate irrespective of a relatively high content of cholesterol. *Lipids Health Dis.* 2014; 13: 165.
10. Field C.J., Johnson I., Pratt V.C. Glutamine and arginine: immunonutrients for improved health. *Med Sci Sports Exerc.* 2000; 32 (7): S377–88.
11. Cho S.-J., Juillerat M.A., Lee C.-H. Cholesterol lowering mechanism of soybean protein hydrolysate. *J Agric Food Chem.* 2007; 55 (26): 10 599–604.

Для корреспонденции

Кашух Екатерина Андреевна – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет)

Адрес: 119991, Россия, г. Москва, ул. Погодинская, д. 1 стр. 1

E-mail: katrin1.10@mail.ru

Телефон: (499) 248-35-91

<https://orcid.org/0000-0002-1244-0201>

Ивашкин В.Т., Кашух Е.А.

Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца

Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease

Ivashkin V.T., Kashukh Ye.A.

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Цель исследования – оценить влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида (ТМАО) и изменения кишечного микробиома у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы. Исследование состояло из 2 частей. В первой части сравнивали диету пациентов с ИБС (n=29) и здоровых добровольцев (n=30) старше 50 лет в отношении частоты потребления ими продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин. У всех участников брали кровь и кал для оценки концентрации ТМАО и состава фекальной микрофлоры. Во второй части исследования оценивали взаимосвязь концентрации ТМАО в крови пациентов с ИБС (n=89) и частоты потребления ими продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин.

Результаты и обсуждение. Пациенты с ИБС по сравнению со здоровыми людьми среди продуктов – предшественников ТМАО чаще потребляли красное мясо, молочные продукты, реже яйца, рыбу. Концентрация ТМАО у пациентов с ИБС выше, чем у здоровых людей ($1036,4 \pm 748,2$ против $376,3 \pm 147,9$ нг/мл, $p=0,0001$). При анализе фекальной микрофлоры у пациентов с ИБС выявлено увеличение количества бактерий семейств *Verrucomicrobiaceae* ($p<0,05$) и *Enterobacteriaceae* ($p<0,05$), родов *Escherichia/Shigella* ($p<0,05$), имелась тенденция к увеличению

Для цитирования: Ивашкин В.Т., Кашух Е.А. Влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита триметиламин-N-оксида и кишечный микробиом у пациентов с ишемической болезнью сердца // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 4. С. 25–33. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10038

Статья поступила в редакцию 06.05.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Ivashkin V.T., Kashukh Ye.A. Impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the proatherogenic metabolite TMAO production and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 25–33. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10038 (in Russian)

Received 06.05.2019. **Accepted** 15.07.2019.

количества бактерий *Ruminococcus* ($p=0,065$), *Clostridium XIV (b)* ($p=0,10$). Концентрация ТМАО у пациентов с ИБС коррелирует с частотой потребления красного мяса, яиц, молочных продуктов ($r \geq 0,525$, $p < 0,001$).

Выводы. Пациенты с ИБС употребляют больше продуктов – предшественников ТМАО, имеют более высокий уровень указанного метаболита в крови по сравнению со здоровыми людьми. В составе фекальной микрофлоры пациентов с ИБС обнаруживается большее количество условно-патогенных кишечных бактерий, потенциальных продуцентов триметиламина. Уменьшение количества продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, в диете пациентов с ИБС, вероятно, способно повлиять на снижение концентрации проатерогенного метаболита ТМАО.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, диета, ишемическая болезнь сердца, триметиламин-N-оксид (ТМАО), кишечный микробиом

The aim of the study was to assess the impact of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products on the production of the proatherogenic metabolite TMAO and gut microbiome changes in patients with coronary artery disease (CAD).

Material and methods. The study consisted of 2 parts. In the first part, a comparison was made between the diet of patients with CAD ($n=29$) and healthy volunteers ($n=30$) over the age of 50 with respect to the frequency of intake of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products. All participants underwent blood sampling and stool tests to assess the concentration of TMAO and the composition of fecal microflora. The second part of the study was dedicated to assessing the correlation between TMAO blood concentration in patients with CAD ($n=89$) and the frequency of intake of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products.

Results and discussion. Patients with CAD comparing to healthy people among the predecessor products of TMAO consumed red meat, dairy products more often, eggs and fish less often. TMAO concentration in patients with CAD was higher than in healthy volunteers (1036.4 ± 748.2 vs 376.5 ± 147.9 ng/ml, $p=0.0001$). Analysis of fecal microflora in patients with CAD revealed an increase number of bacteria from *Verrucomicrobiaceae* family ($p < 0.05$) and *Enterobacteriaceae* family ($p < 0.05$), of the *Escherichia/Shigella* genera ($p < 0.05$), there was a trend to increased number of *Ruminococcus* ($p=0.065$), *Clostridium XIV (b)* genera ($p=0.10$). Correlation between TMAO concentration and frequency of red meat, eggs, and dairy products consumption was estimated in patients with CAD ($r \geq 0.525$, $p < 0.05$).

Conclusion. Patients with CAD consume more precursors of TMAO, have higher blood TMAO concentrations compared to healthy volunteers. Fecal microflora of patients with CAD contains a greater number of gut bacteria related to trimethylamine producers compared to healthy volunteers. Reducing the number of L-carnitine and phosphatidylcholine containing products in the diet of patients with CAD may affect the decrease in the proatherogenic metabolite TMAO concentration.

Keywords: cardiovascular disease, diet, coronary artery disease, trimethylamine-N-oxide (TMAO), intestinal microbiome

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют большую проблему для современного здравоохранения ввиду их значительного вклада в структуру смертности [1]. Одним из наиболее распространенных ССЗ является ишемическая болезнь сердца (ИБС), в основе которой лежит атеросклеротическое поражение сосудов сердца. Совокупность процессов, способствующих дестабилизации атеросклеротической бляшки, приводит к развитию острого инфаркта миокарда.

Важным фактором риска развития заболеваний сердца и сосудов является нерациональное питание с преобладанием насыщенных жиров, сахара, мясных субпродуктов и соли [2]. Ввиду этого Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Американская ассоциация кардиологов рекомендуют увеличить в рационе количество овощей и фруктов, оливкового масла, бобовых, цельнозерновых и морепродуктов, снизить по-

требление красного мяса и переработанных мясных изделий, продуктов с высоким содержанием холестерина, сахара и соли [3].

В 2011 г. был выделен новый потенциальный фактор сердечно-сосудистого риска – повышенный уровень триметиламин-N-оксида (ТМАО). Увеличение его уровня в крови было связано с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями, т.е. с развитием инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения [4].

Согласно предложенной гипотезе, данное вещество способно ускорять процессы накопления липидов в макрофагах и пенистых клетках артерий, а также усиливать агрегацию тромбоцитов. ТМАО синтезируется в печени посредством окисления триметиламина (ТМА) с участием фермента флавиномоноксигеназы 3. Субстратами для формирования ТМА служат фосфатидил-

холин и L-карнитин, поступающие в избытке при употреблении красного мяса, яиц, молочных продуктов, сыра, морепродуктов, бобовых [5, 6].

Указанные вещества преобразуются в ТМА под действием микрофлоры кишечника, преимущественно толстой кишки. Выделены как определенные ТМА-образующие бактерии (*Enterobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Enterococcaceae*, *Streptococcaceae* и др.), так и способность к передаче генов ферментов (ТМА-лиаз), участвующих в синтезе ТМА, среди некоторых бактерий, изначально не обладающих указанными свойствами [7].

Таким образом, возникло предположение о возможности предотвращения развития и прогрессирования ССЗ с помощью диеты. Изучение влияния тех или иных продуктов на формирование ТМАО до настоящего момента в основном проводилось на животных или здоровых добровольцах и дало противоречивые результаты.

Так, добавление в корм крыс фосфатидилхолина и L-карнитина наравне с жирной пищей приводило к повышению концентрации ТМАО [8]. Кормление мышей пищей, схожей по составу с западной диетой, содержащей большое количество жира, быстрых углеводов, красного мяса, также привело к увеличению уровня ТМАО [9]. Клинические исследования с участием вегетарианцев и людей, употребляющих пищу животного происхождения, продемонстрировали, что у последних концентрация ТМАО в крови значительно выше [10]. У пациентов с метаболическим синдромом в отсутствие ССЗ аналогичные результаты получены при повышенном содержании жирной пищи в диете [11]. S. Rohrmann и соавт. продемонстрировали, что среди здоровой популяции людей больше всего на повышение уровня ТМАО влияют молочные продукты, в то время как красное мясо, рыба и многие другие не повлияли существенно на концентрацию данного метаболита [12].

A. Malinowska и соавт. выявили у пожилых людей без указания на наличие ССЗ в анамнезе ассоциацию между потреблением яиц, мясных и молочных продуктов, крахмалсодержащей пищи, выпечки и возрастанием уровня ТМАО в крови [13].

Таким образом, до настоящего времени не получено однозначных данных о связи определенных продуктов с увеличением концентрации ТМАО в крови, не разработана диета с перспективой снижения уровня указанного метаболита

Цель данного исследования – оценить влияние потребления продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, на продукцию проатерогенного метаболита ТМАО и изменения кишечного микробиома у пациентов с ИБС.

Материал и методы

Настоящее исследование выполнено на базе Клиники пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии

и гепатологии им. В.Х. Василенко. Его участниками стали пациенты с ИБС, подтвержденной анамнестическими данными, результатами суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, коронароангиографии. Все пациенты получали антигипертензивные препараты, аспирин, статины, нитраты длительного действия.

Вторую группу в исследовании составили здоровые добровольцы старше 50 лет, у которых на момент обследования не было выявлено заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы, а также острых или обострения хронических заболеваний со стороны других органов и систем. Участники среди добровольцев были приглашены по результатам диспансеризации в ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет» Минздрава России (Сеченовский университет), в Клинике пропедевтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и гепатологии им. В.Х. Василенко их дополнительно обследовали для исключения ИБС.

После применения критериев включения и исключения в первый этап исследования были включены 29 пациентов с ИБС (14 мужчин и 15 женщин) и 30 здоровых добровольцев (16 мужчин и 14 женщин). Рандомизацию не проводили.

Исключению из исследования подлежали пациенты, получавшие за 1 мес до исследования антибиотики, пробиотики, с хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации, онкологическими заболеваниями.

После подписания информированного согласия на участие в исследовании все участники заполняли анкету с указанием количества продуктов, содержащих фосфатидилхолин и L-карнитин, обычно потребляемых ими в неделю.

Определение концентрации триметиламин-N-оксида в крови

Накануне исследования участники исключали из диеты продукты с высоким содержанием фосфатидилхолина и L-карнитина. Для стандартизации полученных результатов им выдавали 2 таблетки (800 мг) холина альфосцерата, которые необходимо было принять за 12 ч до забора крови. После приема холина следовал период голодания. После забора венозной крови выполняли центрифугирование образцов с последующим распределением аликвот сыворотки и замораживанием при температуре -80 °С до проведения анализа с использованием жидкостного тройного квадрупольного хромато-масс-спектрометра с электро-распылительной ионизацией LCMS-8050 (Shimadzu, Япония).

Анализ фекальной микрофлоры

Для анализа фекальной микрофлоры всем участникам выдали стерильные контейнеры и инструкцию по сбору образцов. Полученные образцы кала хранили в морозильной камере при температуре -80 °С. После разморозки образцов их подвергали гомогенизации, центрифугированию с последующим выделением ДНК

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Показатель	1-я группа (n=29)	2-я группа (n=30)	p
Возраст, годы	65,90±4,00	59,83±3,15	p>0,05
Рост, см	167,03±4,83	170,70±6,31	p>0,05
Масса тела, кг	84,31±6,93	73,83±8,67	p<0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	29,97±1,90	25,30±1,47	p<0,05

для 16S-секвенирования, секвенирование проводили на приборе MiSeq (Illumina, США) в режиме парно-концевых прочтений, 2×150 нуклеотидов с использованием набора MiSeq Reagent Kit v2 (300 cycles). Тотальную ДНК выделяли с помощью реагентов MagNA Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I (Roche, Швейцария). Для качественной и количественной оценки ДНК использовали NanoDrop 1000 (Thermo Fisher Scientific, США). Первый раунд амплификации переменных участков V3–V4 гена 16S рРНК выполняли с использованием прямого и обратного праймеров; программа амплификации (амплификатор Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler, Thermo Fisher Scientific, США). Полученные продукты полимеразной цепной реакции (ПЦР) были очищены с использованием шариков Agencourt AMPure XP (Beckman Coulter, США). Второй раунд амплификации для двойного индексирования образцов выполняли с участием комбинации специфических праймеров и амплификатора Applied Biosystems 2720 Thermal Cycler (Thermo Fisher Scientific, США). Очистку ПЦР-продуктов проводили с помощью шариков Agencourt AMPure XP. Концентрацию полученных библиотек 16S определяли с помощью флуориметра Qubit® 2.0 (Invitrogen, США) и набора Quant-iT™ dsDNA High-Sensitivity Assay Kit. Подготовка 16S-метагеномных библиотек выполнена по протоколу 16S Metagenomic Sequencing Library Preparation (Illumina, США), рекомендованному Illumina для секвенатора MiSeq.

Для изучения таксономической структуры бактериального сообщества на уровне родов и семейств была выполнена прямая таксономическая аннотация полученных последовательностей ампликонов (Exact Sequence Variants). Ввиду того что прямые и обратные прочтения не перекрывались друг с другом (размер целевого ПЦР-ампликона, без адаптеров, варьировал в пределах 440–470 нуклеотидов), они были слиты в единый фрагмент с поли-N-трактом в середине и далее таксономически аннотированы при помощи классификатора RDP (Ribosomal Database Project) и базы данных RDP. Обработку данных проводили с помощью программной среды R, предназначенной для статистической обработки данных, с последующим графическим отображением результатов в виде диаграмм размаха (boxplot). Количественное содержание отдельных семейств или родов в исследованных образцах оценивали с использованием коэффициента Брея–Кертиса, позволяющего рассчитать содержание семейств и родов в исследованных образцах, уникальных и общих для 2 групп.

Статистический анализ

Анализ концентрации ТМАО и влияния диеты на уровень ТМАО выполнен с применением стандартных методов статистической обработки данных в программе IBM SPSS 22.0 (IBM, США). Для оценки межгрупповых различий использовали критерии Манна–Уитни и Фишера. Для анализа отличий в структуре фекальной микрофлоры, а именно состава микробиоты на уровне семейств и родов, применены критерий Вилкоксона, t-тест Стьюдента.

Результаты

Исследование было разделено на 2 части согласно его задачам. В первой части исследования сравнивали пищевые предпочтения пациентов с ИБС (n=29) и здоровых людей аналогичного возраста и пола (n=30).

Основные физические характеристики участников исследования указаны в табл. 1.

Оценка диеты и концентрации триметиламин-N-оксида у пациентов с ишемической болезнью сердца

У всех участников исследования оценивали рацион, в частности частоту потребления предшественников ТМАО. Анкета составлена с учетом приема продуктов, наиболее богатых фосфатидилхолином и L-карнитином, согласно полученным ранее данным в исследованиях [4]. Частоту потребления продуктов оценивали за недельный период, что было удобно для участников (табл. 2).

В результате отмечено более частое потребление красного мяса (говядина, свинина), молочных продуктов среди пациентов с ИБС, меньшее потребление рыбы, яиц. В отношении бобовых, брокколи и цветной капусты, а также морепродуктов частота приема была одинаково редкая (≤1 раза в неделю).

При сравнении концентрации ТМАО у пациентов с ИБС и здоровых людей обнаружено более чем 3-кратное повышение ее у лиц, страдающих ИБС. Так, концентрация ТМАО ($M \pm \sigma$) у пациентов с ИБС составила 1036,4±748,2 нг/мл, в то время как в группе здоровых участников – 376,5±147,9 нг/мл ($p=0,0001$)

Сравнение состава фекальной микрофлоры участников исследования

Состав фекальной микрофлоры изучали на уровне семейств и родов бактерий. Особое внимание уделяли обнаружению продуцирующей ТМА микрофлоры (семей-

ства *Enterobacteriaceae*, *Clostridiaceae*, *Peptococcaceae*, *Verrucomicrobiaceae*, *Enterococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Streptococcaceae* и другие; роды *Acinetobacter*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Proteus* и др.).

Сравнение образцов кала пациентов с ИБС и здоровых участников позволило выявить у них увеличение как количества бактерий в материале, так и количественное преобладание микробов семейств *Verrucomicrobiaceae* ($p<0,05$) и *Enterobacteriaceae* ($p<0,05$), родов *Escherichia/Shigella* ($p<0,05$), тенденцию к увеличению количества бактерий *Ruminococcus* ($p=0,065$), *Clostridium XIV (b)* ($p=0,10$). Маркерные последовательности 16S во многом идентичны как для *Escherichia* spp., так и для *Shigella* spp., поэтому данные приведены совместно (рис. 1, 2). Микрофлора, традиционно относящаяся к эубиотической, т.е. препятству-

ющей колонизации условно-патогенными бактериями, представленная *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., не продемонстрировала значимых изменений в составе (семейства *Lactobacillaceae* и *Bifidobacteriaceae* ($p=0,18$ и $p=0,28$ соответственно)).

Таким образом, у пациентов с ИБС отмечено повышение концентрации ТМАО, увеличение количества триметиламин-продуцирующих бактерий в фекальной микрофлоре, что сопоставимо с увеличением количества продуктов – предшественников ТМАО в диете (красного мяса, молочных продуктов).

Оценка влияния диеты на концентрацию триметиламин-N-оксида

Задача второго этапа исследования – подтвердить взаимосвязь между частотой потребления про-

Таблица 2. Частота потребления продуктов, содержащих предшественники триметиламин-N-оксида

Продукт	Частота потребления в неделю	Пациенты с ишемической болезнью сердца, %	Здоровые добровольцы, %
Яйца	0–1 шт.	37,9	6,7*
	2–3 шт.	51,7	40,0
	3–5 шт.	10,3	53,3*
	6 шт. и более	0,0	0,0
Говядина	0–1 раз	86,2	100,0*
	2–3 раза	13,8	0,0*
	3–5 раз	0,0	0,0
	6 раз и более	0,0	0,0
Свинина	0–1 раз	55,2	83,3*
	2–3 раза	41,4	16,7*
	3–5 раз	3,4	0,0
	6 раз и более	0,0	0,0
Рыба	0–1 раз	82,8	56,7*
	2–3 раза	17,2	43,3*
	3–5 раз	0,0	0,0
	6 раз и более	0,0	0,0
Молоко	0–1 раз	17,2	20,0
	2–3 раза	34,5	56,7
	3–5 раз	37,9	23,3
	6 раз и более	10,3	0,0*
Сыр	0–1 раз	34,5	40,0
	2–3 раза	58,6	60,0
	3–5 раз	6,9	0,0
	6 раз и более	0,0	0,0
Морепродукты	0–1 раз	100,0	100,0
	2–3 раза	0,0	0,0
	3–5 раз	0,0	0,0
	6 раз и более	0,0	0,0
Цветная капуста, брокколи	0–1 раз	100,0	100,0
	2–3 раза	0,0	0,0
	3–5 раз	0,0	0,0
	6 раз и более	0,0	0,0
Бобовые	0–1 раз	100,0	100,0
	2–3 раза	0,0	0,0
	3–5 раз	0,0	0,0
	6 раз и более	0,0	0,0

Примечание. * – статистически значимые различия ($p<0,05$) между процентными долями двух выборок согласно критерию Фишера.

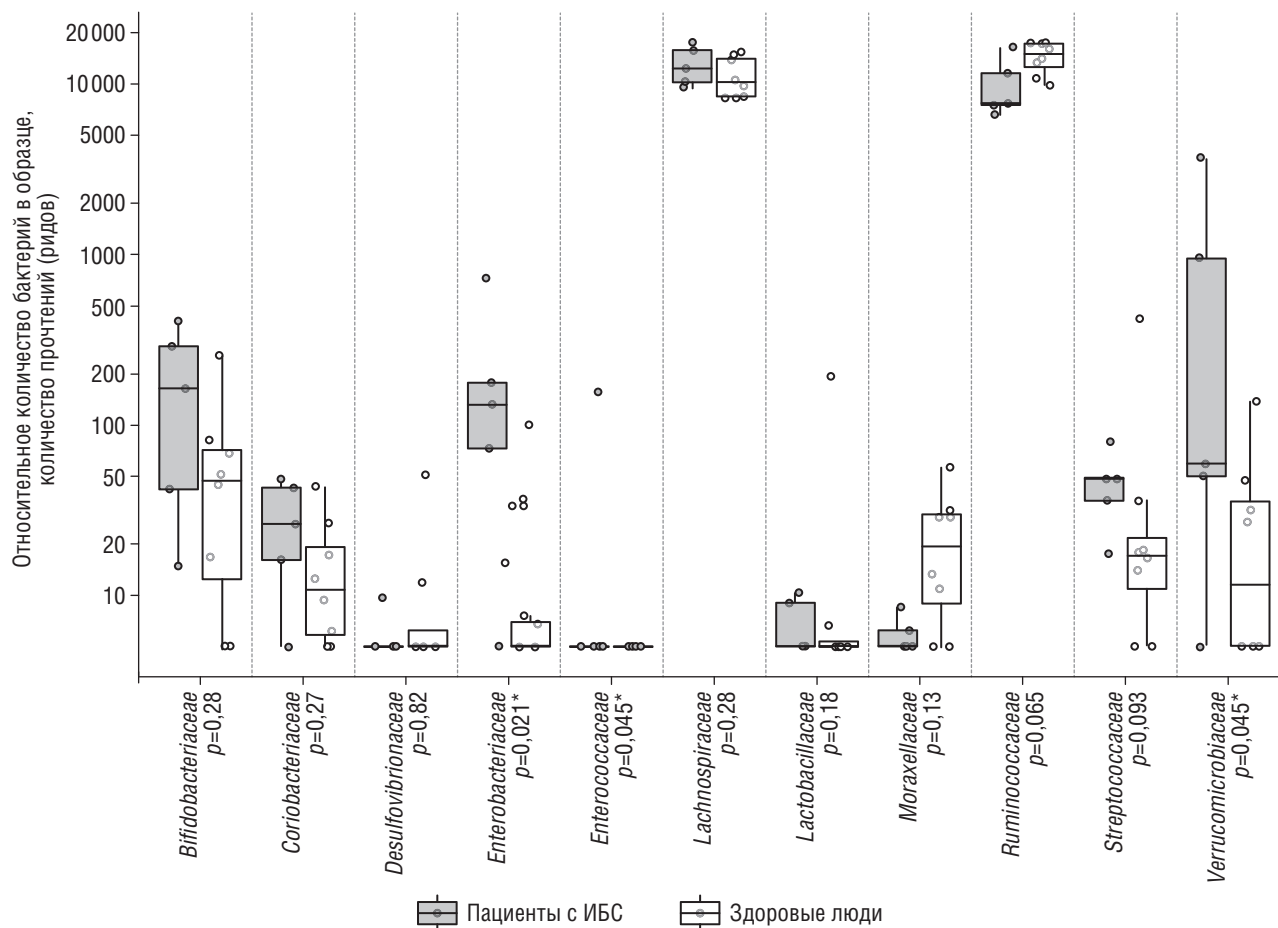


Рис. 1. Изменения состава фекальной микрофлоры у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению со здоровыми добровольцами на уровне семейств

Здесь и на рис. 2: * – статистически значимые различия.

дуктов, содержащих фосфатидилхолин и L-карнитин, и изменением концентрации TMAO у пациентов с ИБС.

Для получения статистически значимых результатов количество участников с ИБС было увеличено до 89 человек, соответствующих критериям включения. Среди указанной когорты проведено анкетирование, результаты которого сопоставимы с полученными в первой части исследования данными. Также выполнен забор анализов крови на TMAO.

Далее оценивали наличие корреляции между концентрацией TMAO в сыворотке крови и частотой потребления того или иного продукта из указанных в анкете. Согласно полученным результатам, прием говядины, свинины, молока, сыра, яиц и бобовых ассоциирован с более высоким уровнем TMAO ($p < 0,05$), в то время как не получено достоверной ассоциации между повышением TMAO и потреблением рыбы, цветной капусты и брокколи (табл. 3).

Таким образом, диета с высоким содержанием L-карнитина и фосфатидилхолина действительно вносит вклад в продукцию повышенного количества TMAO у пациентов с ИБС.

Обсуждение

Большинство пациентов с ИБС, в отличие от здоровых добровольцев в предыдущих исследованиях, имеют опыт соблюдения диеты с ограничением прежде всего животных жиров и яиц. О необходимости диетических ограничений они, как правило, были проинформированы врачом при установлении диагноза.

Рекомендации ВОЗ, большинства национальных ассоциаций кардиологов сходятся во мнении, что изменения в питании в рамках вторичной профилактики ССЗ должны включать снижение потребления насыщенных жиров, соли, увеличения доли овощей и фруктов в диете [3].

С выделением TMAO в качестве нового потенциального показателя сердечно-сосудистого риска оценивали влияние тех или иных продуктов на продукцию данного метаболита как в эксперименте на животных, так и в клинических исследованиях. Тем не менее до настоящего времени не изучали влияние диеты на концентрацию TMAO и изменения микробиома при этом у людей с ИБС.

Данное исследование было направлено на оценку частоты потребления продуктов, которые служат субстра-

том для образования потенциально проатерогенного метаболита ТМАО у пациентов с ИБС. Согласно полученным данным, среди пациентов с ИБС ожидаемо отмечалось в среднем меньшее потребление яиц, тем не менее потребление красного мяса (говядина, свинина) среди данной группы было выше, чем среди участников, не страдающих ССЗ. Здоровые участники исследования чаще включали в рацион рыбу.

Включение в рацион бобовых, брокколи, цветной капусты и морепродуктов было редким во всех группах, вероятно, ввиду особенностей национального рациона и высокой стоимости некоторых указанных продуктов.

В исследовании важно было не только оценить рацион участников, но и продемонстрировать связь потребления определенных продуктов с увеличением концентрации ТМАО. Такая корреляция выявлена для красного мяса, яиц, молочных продуктов, что согласуется с полученными ранее данными в экспериментах, однако статистически не значима в отношении приема рыбы, несмотря на то что рыба – важный источник фосфатидилхолина [12]. Причины данного явления неясны и требуют дальнейшего изучения.

Продукция ТМАО осуществляется посредством участия кишечной микрофлоры, вследствие этого в исследовании сравнивали образцы фекальной микробиоты

пациентов с ИБС и участников без ССЗ. Согласно результатам проведенного анализа, у пациентов с ИБС отмечено большее количество микроорганизмов семейств *Verrucomicrobiaceae* и *Enterobacteriaceae*, различия сохранялись на уровне родов. Указанные бактерии обнаруживаются и у здоровых людей, однако у пациентов, страдающих ССЗ, количество *Enterobacteriaceae* выше [14]. Данное семейство, факультативные анаэробы, включает множество патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, таких как *Enterobacter*, *Proteus*, *Shigella*, *Salmonella* spp. В отношении семейства *Verrucomicrobiaceae* на сегодняшний день недостаточно данных, позволяющих оценить вклад в развитие патологии сердца и сосудов, а также в продукцию ТМА.

На уровне родов выявлено повышение количества бактерий *Escherichia* у пациентов с ИБС, представляющих собой совокупность как комменсалов, так и условно-патогенных и патогенных видов. В отношении метаболизма кишечной микробиоты важно отметить, что бактерии указанного рода могут служить субстратом для переноса ТМА-лиаз, т.е. своеобразным буфером для поддержания синтеза ТМАО в организме. Микроорганизмы родов *Ruminococcus*

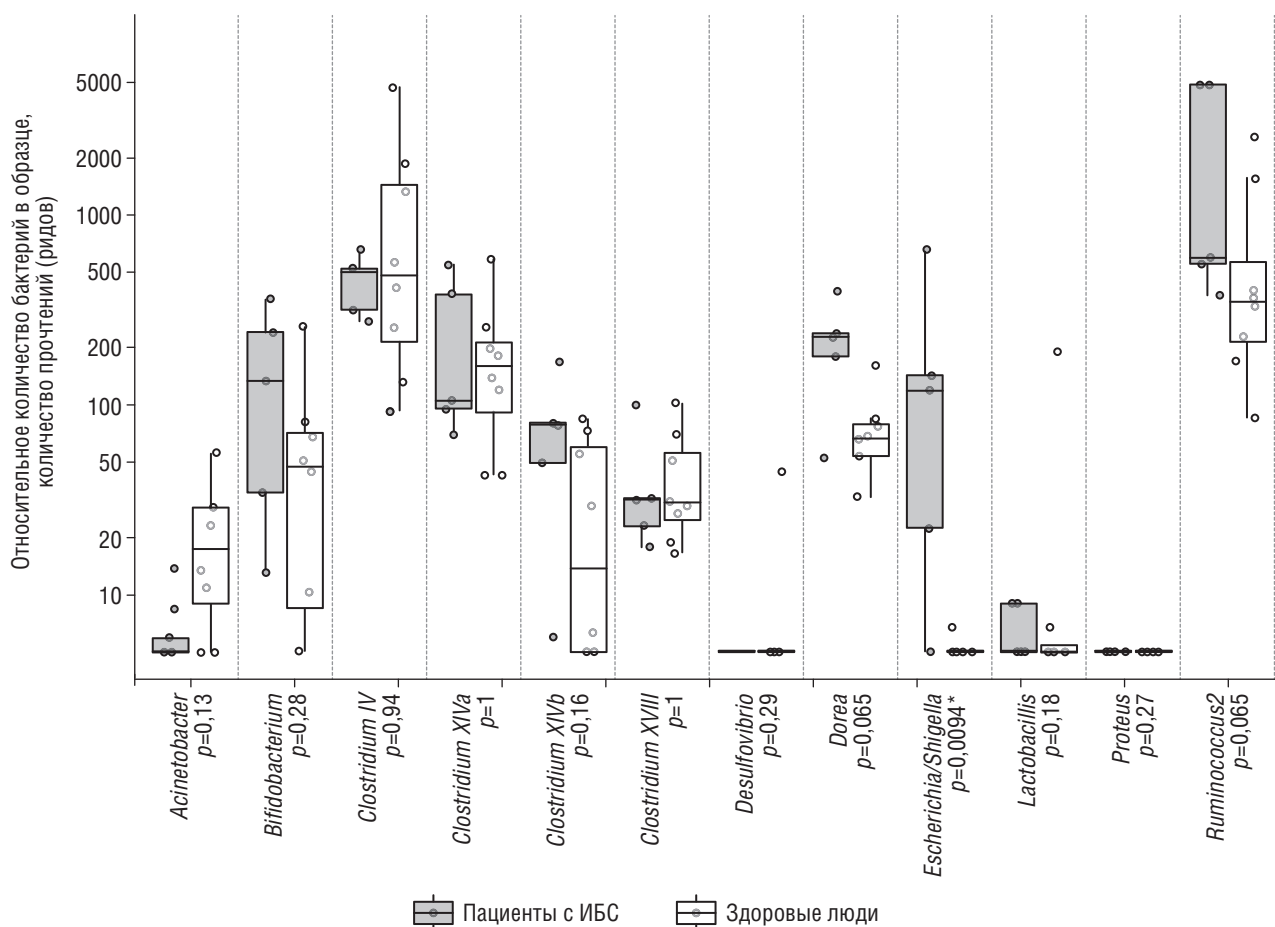


Рис. 2. Изменения состава фекальной микрофлоры у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) по сравнению с участниками без нее на уровне родов

Таблица 3. Корреляция между концентрацией триметиламин-N-оксида в сыворотке крови и потреблением пищевых продуктов (n=89)

Показатель	Говядина	Свинина	Рыба	Молоко	Сыр	Яйца	Бобовые
Коэффициент корреляции	0,407	0,706	0,005	0,586	0,579	0,525	0,238
<i>p</i>	0,001	0,001	0,966	0,001	0,001	0,001	0,025

и *Clostridium XIV (b)*, обнаружившие тенденцию к увеличению у пациентов с ИБС, играют важную роль в формировании местного иммунного ответа, продукции бутирата, однако, кроме того, участвуют в превращении холина в ТМА [15, 16].

Известно, что диета и состав кишечной микрофлоры тесно связаны, подвержены взаимным изменениям. Коррекция рациона питания способна повлиять на состав микробиома кишечника, при этом, согласно полученным ранее данным, в достаточно короткие сроки [17].

Среди изученных ранее в исследованиях терапевтических стратегий по снижению концентрации ТМАО в крови с целью потенциального снижения сердечно-сосудистого риска предложены антибиотики, пробиотики, эналаприл и некоторые другие [18]. Тем не менее ни один из методов не продемонстрировал убедительной эффективности.

Таким образом, диета с ограничением продуктов, содержащих L-карнитин и фосфатидилхолин, таких как красное мясо (свинина, говядина), яйца, молочные продукты, включая сыр, в отсутствие других эффективных мер по снижению концентрации ТМАО может быть одной

из мер вторичной профилактики сердечно-сосудистого риска у пациентов с ИБС.

Настоящее исследование является пилотным и имеет некоторые ограничения. 16S-секвенирование не позволяет адекватно раскрыть потенциал продукции ТМА бактериями, а также разделить вклад пристеночной и просветной микрофлоры того или иного отдела кишечника в фекальных образцах. Низкая статистическая достоверность данных в отношении микробного состава на небольшом количестве образцов определила ограничение анализа такими таксономическими единицами, как семейство и род.

Ввиду того что L-карнитин и фосфатидилхолин служат важными источниками для многих метаболических процессов в организме, полностью исключить их нежелательно. Необходимы дальнейшие исследования с оценкой оптимального количества указанных нутриентов в рационе, с учетом в том числе микробного состава кишечника и его потенциальной коррекции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Ивашкин Владимир Трофимович (Ivashkin Vladimir T.) – заведующий кафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: kont087@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6815-6015>

Кашух Екатерина Андреевна (Kashukh Yekaterina A.) – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, Россия)

E-mail: katrin1.10@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1244-0201>

Литература

- World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. 2014. 9–23.
- Yu E., Malik V.S., Hu F.B. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series // J. Am. Coll. Cardiol. 2018. Vol. 72, N 8. P. 914–926. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.085
- Bowen K.J., Sullivan V.K., Kris-Etherton P.M., Petersen K.S. Nutrition and cardiovascular disease – an update // Curr. Atheroscler. Rep. 2018. Vol. 20, N 2. P. 8. doi: 10.1007/s11883-018-0704-3
- Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // Nature. 2011. Vol. 472. P. 57–63.
- Кашух Е.А., Ивашкин В.Т. Влияние микробиома человека на состояние сердечно-сосудистой системы // Молекул. мед. 2017. Т. 15, № 4. С. 3–7.
- Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z. et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk // Cell. 2016. Vol. 165, N 1. P. 111–124. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
- Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaidi I. et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD // J. Clin. Med. 2017. Vol. 6, N 9. pii: E86. doi: 10.3390/jcm6090086
- Sun G., Yin Z., Liu N., Bian X., Yu R., Su X. et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2017. Vol. 493. P. 964–970. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.108
- Chen K., Zheng X., Feng M., Li D., Zhang H. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to car-

- diac dysfunction in western diet-induced obese mice // *Front. Physiol.* 2017. Vol. 8. P. 139. doi: 10.3389/fphys.2017.00139
10. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. P. 576–585. doi: 10.1038/nm.3145
 11. Boutagy N.E., Neilson A.P., Osterberg K.L., Smithson A.T., Englund T.R., Davy B.M. et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet // *Obesity.* 2015. Vol. 23. P. 2357–2363. doi: 10.1002/oby.21212
 12. Rohrmann S., Linseisen J., Allenspach M., von Eckardstein A., Müller D. Plasma concentrations of trimethylamine-N-oxide are directly associated with dairy food consumption and low-grade inflammation in a German adult population // *J. Nutr.* 2016. Vol. 146, N 2. P. 283–289. doi: 10.3945/jn.115.220103
 13. Malinowska A.M., Szwengiel A., Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 68, N 4. P. 488–495. doi: 10.1080/09637486.2016.1256379
 14. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S. et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease // *Nat. Commun.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 845.
 15. Rath S., Heidrich B., Pieper D.H., Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota // *Microbiome.* 2017. Vol. 5, N 1. P. 54. doi: 10.1186/s40168-017-0271-9
 16. Ishii C., Nakanishi Y., Murakami S., Nozu R., Ueno M., Hioki K. et al. A metabologenomic approach reveals changes in the intestinal environment of mice fed on American diet // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 12. doi: 10.3390/ijms19124079
 17. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E. et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome // *Nature.* 2014. Vol. 505, N 7484. P. 559–563. doi: 10.1038/nature12820
 18. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine N-Oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, N 10. pii: E1398. doi: 10.3390/nu10101398

References

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. 2014: 9–23.
2. Yu E., Malik V.S., Hu F.B. Cardiovascular Disease Prevention by Diet Modification: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 72 (8): 914–26. doi: 10.1016/j.jacc.2018.02.085
3. Bowen K.J., Sullivan V.K., Kris-Etherton P.M., Petersen K.S. Nutrition and cardiovascular disease – an update. *Curr Atheroscler Rep.* 2018; 20 (2): 8. doi: 10.1007/s11883-018-0704-3
4. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature.* 2011; 472: 57–63.
5. Kashukh Ye.A., Ivashkin V.T. Influence of human microbiome on the cardiovascular system. *Molekulyarnaya Meditsina [Molecular Medicine].* 2017; 15 (4): 3–7. (in Russian)
6. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016; 165 (1): 111–24. doi: 10.1016/j.cell.2016.02.011
7. Al-Obaide M.A.I., Singh R., Datta P., Rewers-Felkins K.A., Salguero M.V., Al-Obaide I., et al. Gut microbiota-dependent trimethylamine-N-oxide and serum biomarkers in patients with T2DM and advanced CKD. *J Clin Med.* 2017; 6 (9). pii: E86. doi: 10.3390/jcm6090086
8. Sun G., Yin Z., Liu N., Bian X., Yu R., Su X., et al. Gut microbial metabolite TMAO contributes to renal dysfunction in a mouse model of diet-induced obesity. *Biochem Biophys Res Commun.* 2017; 493: 964–70. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.108
9. Chen K., Zheng X., Feng M., Li D., Zhang H. Gut microbiota-dependent metabolite trimethylamine N-oxide contributes to cardiac dysfunction in western diet-induced obese mice. *Front Physiol.* 2017; 8: 139. doi: 10.3389/fphys.2017.00139
10. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med.* 2013; 19: 576–85. doi: 10.1038/nm.3145
11. Boutagy N.E., Neilson A.P., Osterberg K.L., Smithson A.T., Englund T.R., Davy B.M., et al. Probiotic supplementation and trimethylamine-N-oxide production following a high-fat diet. *Obesity.* 2015; 23: 2357–63. doi: 10.1002/oby.21212
12. Rohrmann S., Linseisen J., Allenspach M., von Eckardstein A., Müller D. Plasma concentrations of trimethylamine-N-oxide are directly associated with dairy food consumption and low-grade inflammation in a German adult population. *J Nutr.* 2016; 146 (2): 283–9. doi: 10.3945/jn.115.220103
13. Malinowska A.M., Szwengiel A., Chmurzynska A. Dietary, anthropometric, and biochemical factors influencing plasma choline, carnitine, trimethylamine, and trimethylamine-N-oxide concentrations. *Int J Food Sci Nutr.* 2017; 68 (4): 488–95. doi: 10.1080/09637486.2016.1256379
14. Jie Z., Xia H., Zhong S.L., Feng Q., Li S., Liang S., et al. The gut microbiome in atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Commun.* 2017; 8 (1): 845.
15. Rath S., Heidrich B., Pieper D.H., Vital M. Uncovering the trimethylamine-producing bacteria of the human gut microbiota. *Microbiome.* 2017; 5 (1): 54. doi: 10.1186/s40168-017-0271-9
16. Ishii C., Nakanishi Y., Murakami S., Nozu R., Ueno M., Hioki K., et al. A metabologenomic approach reveals changes in the intestinal environment of mice fed on American diet. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (12). doi: 10.3390/ijms19124079
17. David L.A., Maurice C.F., Carmody R.N., Gootenberg D.B., Button J.E., Wolfe B.E., et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505 (7484): 559–63. doi: 10.1038/nature12820
18. Janeiro M.H., Ramírez M.J., Milagro F.I., Martínez J.A., Solas M. Implication of trimethylamine N-Oxide (TMAO) in disease: potential biomarker or new therapeutic target. *Nutrients.* 2018; 10 (10). pii: E1398. doi: 10.3390/nu10101398

Для корреспонденции

Цукарева Екатерина Александровна – очный аспирант кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28
 Телефон: (4812) 55-02-75
 E-mail: Lavesi15@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0111-0597>

Цукарева Е.А., Авчинников А.В., Алимова И.Л.

Оценка физического развития и режима питания детей младшего школьного возраста, проживающих в Смоленске

Assessment of physical development and diet of primary school children in Smolensk

Tsukareva E.A., Avchinnikov A.V., Alimova I.L.

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, Смоленск, Россия
 Smolensk State Medical University, Smolensk, Russia

Рост и развитие детей в значительной степени зависят от характера и режима питания. Нерациональное и нерегулярное питание может способствовать развитию алиментарно-зависимых заболеваний у детей и подростков, формированию избыточной массы тела и ожирения.

Цель работы – оценка физического развития и режима питания детей младшего школьного возраста, проживающих в Смоленске.

Материал и методы. Обследованы 817 школьников 7–10 лет, из них 403 (49,3%) девочек и 414 (50,7%) мальчиков. В процессе исследования измеряли рост и массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) детей. Физическое развитие детей оценивали по стандартам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с использованием программного продукта WHO AnthroPlus (2009). Рассчитывали значения Z-score массы тела для возраста, роста для возраста и ИМТ для возраста. В процессе исследования проводили опрос детей. Анкета по диагностике образа жизни детей, разработанная специалистами Кельнского университета, позволяла оценить режим и структуру питания школьников.

Результаты. Средние значения массо-ростовых показателей школьников Смоленска были выше по сравнению со стандартной популяцией ВОЗ. Отклонения физического развития в исследуемой выборке школьников в большей степени касались массы тела, нежели роста, при этом ожирение у мальчиков выявлялось достоверно чаще, чем у девочек (11,9 против 5,2%, $\chi^2=10,465$, $p=0,002$). Установлено, что большинство школьников младших классов (84,8%) питаются 3–5 раз в день. Завтракают дома 92,7% школьников. В школьной столовой регулярно питались только 55,6% школьников. Полдник как отдельный прием пищи в режиме питания отмечают 96,8% респондентов, из них 43,7% используют для этого приема пищи пирожки, печенье или сладости. Почти половина (45,4%) детей младшего школьного возраста ответили, что употребляют пищу непосредственно перед сном. Причем мальчики это делали достоверно чаще, чем девочки (50,8 против 41,0%, $\chi^2=5,209$, $p=0,023$).

Заключение. Для предупреждения формирования избыточной массы тела и ожирения у школьников необходимо внедрение комплекса профилактиче-

Для цитирования: Цукарева Е.А., Авчинников А.В., Алимова И.Л. Оценка физического развития и режима питания детей младшего школьного возраста, проживающих в Смоленске // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 4. С. 34–40. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10039

Статья поступила в редакцию 15.04.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Tsukareva E.A., Avchinnikov A.V., Alimova I.L. Assessment of physical development and diet of primary school children in Smolensk. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 34–40. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10039 (in Russian)

Received 15.04.2019. **Accepted** 15.07.2019.

ских мероприятий: рационализация питания детей в условиях семьи и школы, оптимизация режима дня и физической активности детей, психологическая поддержка детей с избыточной массой тела и ожирением, внедрение современных образовательных и информационных технологий формирования здорового образа жизни.

Ключевые слова: физическое развитие, дети младшего школьного возраста, избыточная масса тела, ожирение, режим питания

The growth and development of children largely depends on the diet. Irrational and irregular nutrition can contribute to the development of nutritional-dependent diseases of children and adolescents, the formation of overweight and obesity.

The aim of the research – the assessment of physical development and diet of primary schoolchildren living in Smolensk.

Material and methods. 817 schoolchildren aged 7–10 have been surveyed, of whom 403 (49.3%) were girls and 414 (50.7%) were boys. In the process of the study, the length and body mass have been measured, body mass index (BMI) has been calculated. Assessment of the physical development of children has been carried out according to the standards of the World Health Organization (WHO) using the software product WHO AnthroPlus (2009). Z-score values for body weight for age, body length for age, and BMI for age have been calculated. In the process of the study, children were questioned. A questionnaire on the diagnosis of the lifestyle of children, developed by specialists from the University of Cologne, made it possible to evaluate the mode and structure of nutrition of schoolchildren.

Results and discussion. It has been revealed that the average values of mass-growth indicators of Smolensk primary schoolchildren were higher compared with the standard WHO population. Deviations of physical development in the studied sample of schoolchildren were more concerned with body weight than growth, while obesity in boys was detected significantly more often than in girls (11.9 vs 5.2%, $\chi^2=10.465$, $p=0.002$). It has been established that the majority of primary schoolchildren (84.8%) ate 3–5 times a day. 92.7% of schoolchildren have breakfast at home. In the school canteen, only 55.6% of schoolchildren ate regularly. In the interval between dinner and supper, the majority (96.8%) of the respondents had a snack, of which 43.7% used patties, cookies or sweets for snacking. Almost half of primary schoolchildren (45.4%) admitted that they had food intake just before bedtime. Moreover, boys did this significantly more often than girls (50.8 vs 41.0%, $\chi^2=5.209$, $p=0.023$).

Conclusion. In order to prevent the formation of overweight and obesity among primary schoolchildren, it is necessary to introduce a complex of preventive measures. Among them, there are rationalization of children's nutrition in the family and school, optimization of the day regime and physical activity of children, psychological support for children with overweight and obesity, the introduction of modern educational and information technologies for the formation of a healthy lifestyle of children.

Keywords: physical development, primary schoolchildren, overweight, obesity, diet

Физическое развитие детей и подростков в значительной степени зависит от характера питания, уровня физической активности, образа жизни, образовательных технологий [1]. Одной из глобальных проблем состояния здоровья детей и подростков в настоящее время является снижение доли детей с нормальным физическим развитием наряду с ростом числа детей как с дефицитом, так и с избытком массы тела [2]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) констатирует, что избыточная масса тела и ожирение выявляются у 340 млн детей в возрасте от 5 до 19 лет [3]. По данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», в Российской Федерации максимальная распространенность избыточной массы тела у мальчиков и девочек наблюдается в возрасте 10 лет, что приходится на период начальной школы [4]. Уже в младенческом, раннем и дошкольном возрасте формируются

стереотипы пищевого поведения детей. Прогрессирующее увеличение количества детей школьного возраста с ожирением требует принятия экстренных мер, поскольку именно в этот период формируются истоки заболеваний сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета 2 типа и др. [5].

С целью изучения особенностей физического развития широко используются стандартные антропометрические методы исследования, позволяющие оценить состояние здоровья детей и подростков [6]. Для оценки физического развития детских коллективов также используют региональные, российские и международные нормативы, а также стандарты ВОЗ [7–9].

Цель исследования – изучить особенности физического развития, режима питания, распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей младшего школьного возраста, проживающих в Смоленске.

Таблица 1. Распределение антропометрических показателей у детей младшего школьного возраста, проживающих в Смоленске ($n=817$)

Показатель	Z-score					
	<-2	от -2 до -1	от -1 до 0	от 0 до +1	от +1 до +2	>+2
WAZ, абс. (%)	13 (1,7)	41 (5)	179 (21,9)	384 (47)	135 (16,5)	65 (7,9)
HAZ, абс. (%)	4 (0,5)	43 (5,3)	230 (28,2)	277 (33,8)	223 (27,3)	40 (4,9)
BAZ, абс. (%)	10 (1,2)	70 (8,6)	254 (31,1)	280 (34,2)	132 (16,2)	71 (8,7)

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Материал и методы

Обследованы 817 школьников 7–10 лет, учащихся 1–4-го классов 5 школ Смоленска. Среди них 403 (49,3%) девочки и 414 (50,7%) мальчиков. Длину тела (рост) детей измеряли с помощью медицинского ростомера в положении стоя (точность измерения составила 0,1 см); массу тела детей – на электронных медицинских весах (точность до 50 г). Индекс массы тела (ИМТ) рассчитывали по формуле: масса тела (в кг)/рост (в м²). Физическое развитие детей оценивали по стандартам ВОЗ [9] с использованием программного продукта WHO Anthro-Plus (2009) [3]. Для антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ) определяли Z-score – число стандартных отклонений (SDS). Полученное распределение Z-score всех исследуемых показателей сопоставляли со стандартным нормальным распределением, имеющим нулевое среднее значение и среднее квадратичное отклонение, равное 1. Полученные данные, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, оценивали следующим образом. При оценке Z-score отношения массы тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score – WAZ) нормальные показатели находились в диапазоне от -2 до +2; дефицит массы тела – при <-2; избыточная масса тела или ожирение – при значениях >+2. При оценке Z-score роста к возрасту (Height-for-Age Z-score – HAZ) к норме относили значения в диапазоне от -2 до +2 SDS; при значениях <-2 диагностировали низкорослость; при значениях >+2 – высокорослость. К нормальным значениям Z-score

ИМТ для возраста (BMI-for-Age z-score – BAZ) относили показатели в диапазоне от -2 до +1; недостаточность питания – при значениях <-2; избыточная масса тела – от +1 до +2; ожирение – при значениях >+2.

Проводили анкетирование школьников и их родителей. Использовали анкету по диагностике образа жизни и пищевого поведения детей, разработанную учеными Кельнского университета [10]. Анкета включала вопросы о кратности питания в течение суток, регулярности завтраков, наличии перекусов перед сном, регулярности питания в школьной столовой, частоте потребления фастфуда, сладких газированных напитков и др.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета программ Statistica 7.0 (StatSoft, США). Для количественных данных рассчитывали среднее значение (M), ошибку среднего (m) и среднее квадратичное отклонение (s). Для выявления значимых различий между двумя независимыми группами использовали тест Стьюдента при условии нормального распределения показателей в группах, при отклонении гипотезы о нормальном распределении исследуемых показателей использовали критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 . Различия результатов считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Изучены основные показатели физического развития школьников младших классов Смоленска в сравнении

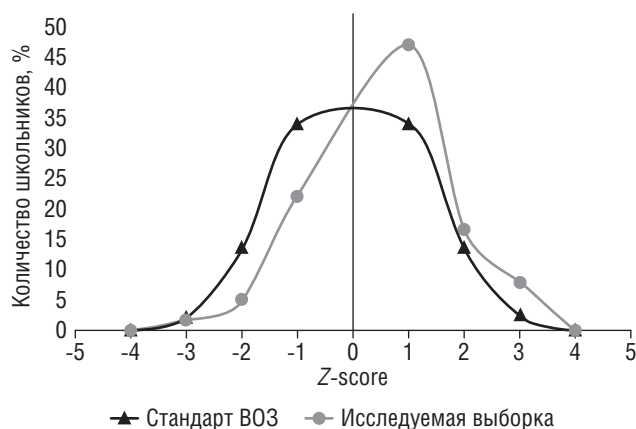


Рис. 1. Распределение значения Z-score массы тела (WAZ) младших школьников Смоленска в сравнении со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

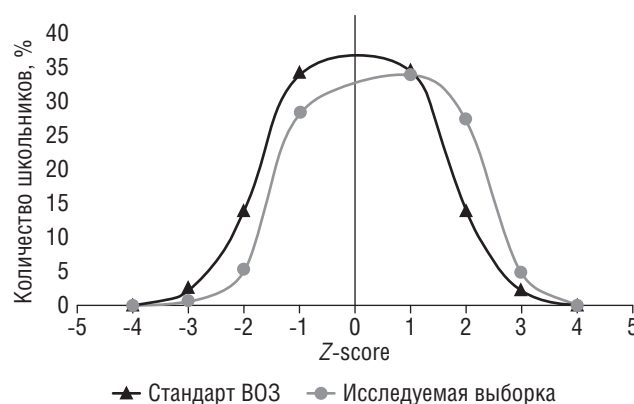


Рис. 2. Распределение значения Z-score роста (HAZ) младших школьников Смоленска в сравнении со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

с рекомендованными ВОЗ стандартами. Анализ антропометрических показателей показал, что в группе младших школьников преобладали дети с нормальной для их возраста массой тела, а именно 739 (90,5%) из 817 детей. Дефицит массы тела при оценке Z-score отношения массы тела к возрасту (критерий WAZ) выявлен у 1,7% детей, а избыточная масса тела – у 7,9% школьников. Рост, соответствующий возрасту, выявлен у большинства (94,6%) обследованных детей (критерий HAZ), высокий рост имели 4,9% детей, низкорослость – 0,5% школьников. При оценке значений Z-score ИМТ для возраста (критерий BAZ) было установлено: гармоничное физическое развитие имели 604 (73,9%) младших школьника, избыточная масса тела отмечалась у 16,2% детей, а ожирение – у 8,7% учащихся, дефицит массы тела выявлен у 1,2% школьников (табл. 1).

Распределение значений WAZ, HAZ, BAZ у школьников по сравнению со стандартами ВОЗ представлено на рис. 1–3. Анализ антропометрических показателей свидетельствует, что в группе школьников младших классов распределение значений Z-score смещено вправо в сравнении со стандартной популяцией ВОЗ. Смоленские школьники в возрасте 7–10 лет имели более высокие значения антропометрических показателей по сравнению со стандартными значениями ВОЗ.

При сравнении средних значений показателей WAZ, HAZ и BAZ у мальчиков и девочек статистически значимые различия получены по критерию HAZ и BAZ (табл. 2). Мальчики имели достоверно более высокие средние показатели Z-score длины тела (HAZ) по сравнению с девочками ($p=0,039$). Особенно выраженные различия у мальчиков и девочек получены при сравнении значений Z-score индекса массы тела для возраста: у мальчиков данный показатель достоверно выше, чем у девочек ($p=0,018$).

Распределение антропометрических показателей у мальчиков и девочек представлено в табл. 3. По показателю WAZ 42 (10,2%) мальчиков и 23 (5,7%) девочки имели избыточную массу тела, а 5 (1,1%) мальчиков и 8 (1,9%) девочек – дефицит массы тела. По показателю WAZ у мальчиков достоверно в 1,8 раза чаще диагностировали ожирение, чем у девочек ($\chi^2=5,492$, $p=0,02$). По показателю HAZ 6,0% мальчиков и 3,6% девочек были высокорослыми, низкорослость отмечена у 0,4% детей обоего пола. По показателю BAZ избыточная масса тела была выявлена у 18,2% мальчиков и 14,2% девочек ($p=0,084$), ожирение достоверно чаще (в 2,4 раза)

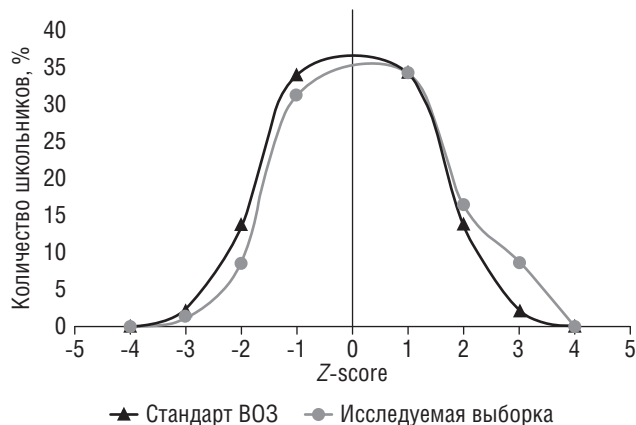


Рис. 3. Распределение значения Z-score индекса массы тела (BAZ) детей младшего школьного возраста Смоленска в сравнении со стандартами Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ)

встречалось у мальчиков – 11,9%, чем у девочек – 5,2% ($\chi^2=10,465$, $p=0,002$), а недостаточность питания диагностировали у 0,4 и 1,4% детей соответственно.

Результаты анкетирования выявили особенности режима питания младших школьников Смоленска. Большинство школьников (84,8%) питаются 3–5 раз в день. Завтракают дома 92,7% опрошенных школьников, не завтракают дома 7,3% детей. Полдник как отдельный прием пищи в режиме питания отмечают 96,8% респондентов. Установлено, что 53,1% детей предпочитают на полдник фрукты, а 43,7% – пирожки, печенье или сладости. Продукты быстрого приготовления (фаст-фуд) употребляют 13,4% детей. Достоверных различий по данным вопросам режима питания между мальчиками и девочками не выявлено.

Почти половина школьников (45,4%) отметили, что употребляют пищу непосредственно перед сном. Причем мальчики это делали достоверно чаще, чем девочки – 50,8 и 41,0% соответственно ($\chi^2=5,209$, $p=0,023$). В школьной столовой регулярно (4–5 раз в неделю) питаются только 55,6% опрошенных детей, а 44,6% питаются нерегулярно (1–2 раза в неделю) или игнорируют этот прием пищи, ничем не заменяя еду в школе.

Обсуждение

Проведенное нами исследование показало, что дети младшего школьного возраста, проживающие в Смо-

Таблица 2. Средние значения Z-score показателей WAZ, HAZ, BAZ в изучаемой выборке младших школьников Смоленска (n=817)

Показатель	Z-score (M±s)			p
	все дети (n=817)	девочки (n=403)	мальчики (n=414)	
WAZ	0,46±1,07	0,38±1,05	0,57±1,09	0,074
HAZ	0,48±1,01	0,40±0,96	0,59±1,06	0,039*
BAZ	0,27±1,13	0,17±1,09	0,42±1,16	0,018*

Примечание. * – статистически значимые различия между показателями мальчиков и девочек по t-критерию Стьюдента.

Таблица 3. Распределение антропометрических показателей у младших школьников Смоленска ($n=817$) в зависимости от пола

Показатель	Пол	Z-score					
		<-2	от -2 до -1	от -1 до 0	от 0 до +1	от +1 до +2	>+2
WAZ, абс. (%)	М	5 (1,1)	20 (4,8)	93 (22,5)	179 (43,2)	75 (18,2)	42 (10,2)
	Ж	8 (1,9)	21 (5,2)	86 (21,4)	205 (51,0)	60 (14,8)	23 (5,7)
HAZ, абс. (%)	М	2 (0,4)	18 (4,3)	120 (29,0)	121 (29,3)	128 (31,0)	25 (6,0)
	Ж	2 (0,4)	25 (6,3)	110 (27,4)	156 (38,8)	95 (23,5)	15 (3,6)
BAZ, абс. (%)	М	3 (0,4)	31 (7,3)	126 (30,2)	126 (30,7)	76 (18,2)	49 (11,9)
	Ж	7 (1,7)	39 (9,9)	128 (31,9)	154 (38,4)	56 (14,1)	22 (5,2)

Примечание. М – мужской пол; Ж – женский пол.

ленске, имели более высокие показатели физического развития (значения роста и массы тела, ИМТ) по сравнению с эталонной популяцией ВОЗ распределение значений Z-score смещено вправо.

При оценке пищевого статуса избыточная масса тела была установлена у 16,2%, а ожирение у 8,7% школьников. Выявлены достоверные гендерные различия при сравнении средних величин Z-score по показателю HAZ и BAZ. Так, мальчики имели статистически значимо более высокие показатели Z-score роста (HAZ) по сравнению с девочками. По критерию BAZ среди детей с избыточной массой тела достоверных различий между мальчиками и девочками не выявлено, но ожирение достоверно чаще встречалось у мальчиков – 11,9%, а не у девочек – 5,2%.

Полученные нами данные в целом согласуются с результатами других российских исследований. Так, в Санкт-Петербурге при обследовании более чем 4600 школьников доля детей с избытком массы тела составила 18,2%, а доля детей с ожирением – 6,2% [11]. При обследовании учащихся в возрасте 7–10 лет, проживающих в Москве, избыточная масса тела была выявлена у 18,8% девочек и у 19,8% мальчиков, а ожирение соответственно у 7,4 и 15,9%, т.е. у мальчиков в 2 раза чаще [8]. По данным мультицентрового исследования, проведенного в различных регионах России, показана максимальная распространенность избыточной массы тела у 10-летних детей (до 29% у мальчиков и до 18% у девочек), а ожирения – на уровне 9,1% школьников [4]. В другом исследовании, проведенном с использованием программного продукта WHO Anthro-Plus, ожирение выявлено у 15,5% школьников в возрасте 8–10 лет [12].

Полученные нами результаты по распространенности избыточной массы тела и ожирения у детей коррелируют с данными международных исследований. Так, по данным экспертов ВОЗ, избыточная масса тела регистрировалась у 19% мальчиков и 18% девочек, а ожирение – у 8% мальчиков и 6% девочек. Число детей с ожирением – превышает число детей с дефицитом массы тела [3].

Погрешности в режиме питания могут способствовать формированию избыточной массы тела и ожирения у детей [13]. Установленные нами особенности режима питания у младших школьников Смоленска

способны негативно влиять на пищевой статус детей. Несмотря на определенный контроль родителей, в режиме питания детей младшего школьного возраста выявлен ряд нарушений. Прежде всего это отсутствие регулярных домашних завтраков у 7,3% детей. Привычка обходиться без завтрака замедляет обмен веществ ребенка, повышая риск формирования избыточной массы тела [5]. К серьезным недостаткам режима питания школьников относятся выявленные в процессе анкетирования 2-разовое горячее питание (15,2%), наличие частых перекусов высококалорийными продуктами и сладостями (43,7%), употребление продуктов быстрого приготовления – фастфуда (13,4%) и прием пищи значительной частью школьников непосредственно перед сном (45,4%). Особенно настораживает факт нерегулярного питания в школьных столовых или игнорирования этого приема пищи почти половиной опрошенных детей (44,6%). Полученные нами данные по режиму питания школьников в целом совпадают с результатами ряда отечественных исследований. В рамках анкетирования детей 8–10 лет установлено, что 8,6% школьников Воронежа не завтракали, а 31,1% детей нерегулярно питались в школьных столовых или пропускали этот прием пищи [12]. Похожие результаты были получены при изучении пищевого поведения детей Москвы и Мурманска [14]. Авторы отмечали, что 5,1% школьников не завтракали, более половины (64,4%) питались нерегулярно, а 19,5% детей несколько раз в неделю употребляли фастфуд. Выявленные нарушения режима питания школьников свидетельствуют о целесообразности проведения профилактических мероприятий на уровне семьи и школы.

Заключение

У школьников (7–10 лет) Смоленска выявлены более высокие значения антропометрических показателей по сравнению со стандартами ВОЗ, а также нарушения режима питания. Установлена значительная доля детей с избыточной массой тела (16,2%) и ожирением (8,7%), причем ожирение у мальчиков выявлялось в 2 раза чаще, чем у девочек. Полученные нами результаты диктуют необходимость внедрения комплекса профи-

лактических мероприятий по предупреждению нарушений пищевого поведения, формирования избыточной массы тела и ожирения у школьников. В числе данных мероприятий следует предусмотреть рационализацию питания детей в условиях семьи и школы, оптимизацию режима дня и физической активности детей, психологическую поддержку детей с избыточной массой

тела и ожирением, внедрение современных образовательных и информационных технологий формирования здорового образа жизни детей (школы здорового питания) и др.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России (Смоленск, Россия):

Цукарева Екатерина Александровна (*Tsukareva Ekaterina A.*) – очный аспирант кафедры общей гигиены

E-mail: Lavesi15@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0111-0597>

Авчинников Андрей Васильевич (*Avchinnikov Andrey V.*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей гигиены

E-mail: gigien@smolgmu.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1778-0616>

Алимова Ирина Леонидовна (*Alimova Irina L.*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом неонатологии факультета дополнительного профессионального образования

E-mail: iri-alimova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3230-1337>

Литература

1. Кучма В.Р. Стратегия развития популяционной и персонализированной гигиены детей и подростков // Здоровье населения и среда обитания. 2017. № 8. С. 7–10.
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. М. : НЦЗД РАМН, 2008. 216 с.
3. WHO AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva : WHO, 2009. URL: <http://www.who.int/growthref/tools/en>
4. Тутельян В.А., Батулин А.К., Конь И.Я. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28–31.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М. : Практика, 2014. С. 163–182.
6. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. и др. Универсальная оценка физического развития младших школьников : пособие для медицинских работников. М. : НЦЗД РАМН, 2010. 34 с.
7. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В. Ретроспективная оценка антропометрических показателей детей России в 1994–2012 гг. по новым стандартам ВОЗ // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 1. С. 156–160.
8. Ходжиева М.В. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Намазова-Баранова Л.С., Маргиева Т.В. и др. Оценка физического развития детей младшего школьного возраста (7–10 лет): результаты когортного исследования // Педиатр. фармакология. 2016. Т. 13, № 4. С. 362–366.
9. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E., et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents // Bull. World Health Organ. 2007. Vol. 85. P. 660–667.
10. Brandl-Bredenbeck H.P., Brettschneider W.-D. Kinder heute – Bewegungsmuffel, Fastfoodjunkies, Medienfreaks, Eine Lebensstilanalyse. 2010. Aachen : Meyer & Meyer. 184 s.
11. Куприенко Н.Б., Смирнова Н.Н. Распространенность избыточной массы тела и ожирения у детей школьного возраста Санкт-Петербурга // Профилактик. и клин. медицина. 2018. № 2. С. 23–30.
12. Есауленко И.Э., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Минакова О.В. Характеристика физического развития и режима питания школьников Воронежа // Вопр. питания. 2017. № 4. С. 85–92.
13. Тутельян В.А., Конь И.Я. Детское питание : руководство для врачей. 4-е изд. М. : МИА, 2017. 784 с.
14. Александров А.А., Порядина Г.И., Котова М.Б., Иванова Е.И. Особенности пищевого поведения детей и подростков крупных городов (на примере школьников Москвы и Мурманска) // Вопр. питания. 2014. № 4. С. 67–74.

References

1. Kuchma V.R. Strategy for the development of population and personalized hygiene of children and adolescents. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya* [Public Health and Life Environment]. 2017; (8): 7–10. (in Russian)
2. Baranov A.A., Kuchma V.R., Skoblina N.A. Physical development of children and adolescents at the turn of the Millennium. Moscow: NTsZD RAMN, 2008: 216. (in Russian)
3. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009. URL: <http://www.who.int/growthref/tools/en>
4. Tutelyan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ya., et al. Prevalence of obesity and overweight among children in Russia: multicenter study. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2014; 93 (5): 28–31. (in Russian)
5. Dedov I.I., Peterkova V.A. Federal clinical guidelines for the management of children with endocrine diseases. Moscow: Praktika, 2014: 163–82. (in Russian)
6. Baranov A.A., Kuchma V.R., Suhareva L.M., et al. Universal assessment of physical development of primary school children.

- A Handbook for health professionals. Moscow: NTsZD RAMN, 2010; 34 p. (in Russian)
7. Martinchik A.N., Baturin A.K., Keshabyants Eh.Eh., Peskova E.V. Retrospective evaluation anthropometric indicators of children of Russia in 1994–2012 according to the new who standards. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2015; 94 (1): 156–60. (in Russian)
 8. Khodzhieva M.V., Skvortsova V.A., Borovik T.E., Namazova-Baranova L.S., Margieva T.V., et al. Assessment of physical development of children of primary school age (7–10 years): results of cohort study. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2016; 13 (4): 362–6. (in Russian)
 9. De Onis M., Onyango A.W., Borghi E., et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007; 85: 660–7.
 10. Brandl-Bredenbeck H.P., Brettschneider W.-D. *Kinder heute—Bewegungsmuffel, Fastfoodjunkies, Medienfreaks, Eine Lebensstilanalyse.* 2010. Aachen : Meyer & Meyer: 184 s.
 11. Kuprienko N.B., Smirnova N.N. Prevalence of overweight and obesity in children of school age in St. Petersburg. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* [Preventive and Clinical Medicine]. 2018; (2): 23–30. (in Russian)
 12. Esaulenko I.Eh., Nastausheva T.L., Zhdanova O.A., Minakova O.V. Characteristics of physical development and diet of Voronezh schoolchildren. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; (4): 85–92. (in Russian)
 13. Tutelyan V.A., Kon' I.Ya. *Children nutrition. Guide for doctors.* 4th ed. Moscow: MIA, 2017: 784 p. (in Russian)
 14. Aleksandrov A.A., Poryadina G.I., Kotova M.B., Ivanova E.I. Features of food behavior of children and adolescents in large cities (on the example of schoolchildren in Moscow and Murmansk). *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2014; (4): 67–74. (in Russian)

Для корреспонденции

Бавыкина Ирина Анатольевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научно-исследовательского института экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
 Адрес: 394000, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
 Телефон: (473) 53-14-23
 E-mail: i-bavikina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1062-7280>

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

Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра

Frequency of determining markers of casein's inahability and gluten in children with disorders of autistic spectrum

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

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж, Россия
 Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Оптимальным подходом к проблеме ведения детей с расстройствами аутистического спектра является комплексный, в котором задействованы детский гастроэнтеролог, диетолог, невролог, психиатр. В настоящее время существуют исследования, которые подтверждают эффективность диетотерапии в коррекции психоневрологического статуса и гастроэнтерологических нарушений при расстройствах аутистического спектра. Доказательства терапевтической ценности диет ограничены и неубедительны, а диетотерапия должна быть введена только в случае, если диагностируется пищевая аллергия или непереносимость глютена или казеина.

Цель работы – изучить частоту выявления маркеров непереносимости глютена и казеина у детей с расстройствами аутистического спектра.

Материал и методы. В проспективном исследовании принимал участие 51 ребенок (39 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 3 до 15 лет с диагнозом «расстройство аутистического спектра». Среди участников исследования 20 детей соблюдали безглютеновую диету и безказеиновую диету более 6 мес. Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая из локтевой вены утром натощак. Специфические IgG-антитела к казеину и к gliadину, IgA-антитела к деамидированным пептидам gliadина определяли методом иммуноферментного анализа. Кроме того, определяли также уровень общих IgA для исключения селективного дефицита.

Результаты и обсуждение. Большинство (79,5%) детей с расстройствами аутистического спектра имели повышенный уровень специфических IgG-антител к казеину. Увеличение уровня антиgliadiновых антител IgG определялось у 19,3% из детей, не соблюдающих безглютеновую диету, а антител к деамидированным пептидам gliadина IgA ни у одного пациента не обнару-

Для цитирования: Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В. Частота выявления маркеров непереносимости казеина и глютена у детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопр. питания.* 2019. Т. 88, № 4. С. 41–47. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10040
 Статья поступила в редакцию 30.04.2019. Принята в печать 15.07.2019.

For citation: Bavykina I.A., Popov V.I., Zvyagin A.A., Bavykin D.V. Frequency of determining markers of casein's inahability and gluten in children with disorders of autistic spectrum. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2019; 88 (4): 41–7. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10040 (in Russian)
 Received 30.04.2019. Accepted 15.07.2019.

жено. У детей с расстройствами аутистического спектра непереносимость глютена носит характер чувствительности к нему и встречается у 40–50%.

Заключение. Согласно данным литературы и результатам собственных исследований, часть детей с расстройством аутистического спектра имеют непереносимость глютена и казеина. Перед назначением диетотерапии им необходимо проводить обследование с целью уточнения характера непереносимости и выбора оптимальной тактики диетотерапии.

Ключевые слова: аутизм, непереносимость глютена, серологические маркеры, непереносимость казеина, безглютеновая диета

The most optimal approach to the problem of managing children with autism spectrum disorders (ASD) is a complex one that involves a pediatric gastroenterologist, a nutritionist, a neurologist, a psychiatrist. Currently, there are studies that confirm the effectiveness of diet in the correction of neuropsychiatric status and gastroenterological disorders in ASD. Evidence supporting the therapeutic value of diets is limited and inconclusive. Diet therapy should be used only if food allergy or gluten or casein intolerance is diagnosed.

Aim. To study the frequency of detection of markers of gluten and casein intolerance in children with ASD.

Material and methods. The study involved 51 children (39 boys and 12 girls) aged 3 to 15 years with a diagnosis of ASD. Among the study participants, 20 children used gluten-free diet and casein-free diet for more than 6 months. The material for the study was venous blood taken from the elbow vein in the morning on an empty stomach. Determination of specific IgG-antibodies to casein and gliadin, IgA-antibodies to deamidized gliadin peptides was carried out by enzyme immunoassay. The level of total IgA to exclude selective deficiency was also determined.

Results and discussion. Most children with ASD (79.5%) had increased levels of specific IgG antibodies to casein. The increase in IgG antigliadin antibodies was determined in 19.3% of children who do not follow a gluten-free diet, and antibodies to deamidized gliadin Ig peptides were not detected in any patient. Gluten intolerance in children with ASD is characterized by sensitivity to it and occurs in 40–50%.

Conclusion. According to the literature and the results of own studies, some children with ASD have gluten and casein intolerance. Before the appointment of diet therapy for children with ASD, it is necessary to conduct a survey to clarify the nature of intolerance and the choice of optimal tactics of diet therapy.

Keywords: autism, gluten intolerance, serological markers, casein intolerance, gluten-free diet

Значительный рост заболеваемости расстройствами аутистического спектра (РАС) среди детского населения в последние годы, недостаточная эффективность традиционных подходов к лечению, поиск новых методов терапии обусловили возобновление интереса к дополнению терапевтической методики диетотерапией. Использование элиминационных диет [безглютеновой (БГД) и безказеиновой (БКД)] при РАС официально не регламентируется международными и российскими протоколами ведения пациентов, но ряд исследований подтверждают эффективность диетотерапии в коррекции психоневрологического статуса и гастроэнтерологических нарушений. Однако имеющиеся сведения крайне противоречивы [1–6].

Существует гипотеза о том, что возможной причиной развития РАС является повышение уровня казоморфинов (КМ) на фоне повышенной проницаемости кишечника. КМ представляют собой экзогенные опиоидные пептиды, образующиеся в результате гидролиза казеина молока. В моче детей с РАС определяли содержание коровьего КМ-7, и оценивали способность этого фермента взаимодействовать с серотониновой

системой. В группу исследования вошли дети 4–8 лет: 10 детей с диагнозом РАС и 10 здоровых. Была показана взаимосвязь концентрации коровьего КМ-7 и наличия аутизма ($p < 0,05$). При взаимодействии КМ с 5-НТ₂-серотониновыми рецепторами происходит блокирование 5-НТ-индуцированной агрегации тромбоцитов, при этом КМ выступают как антагонисты 5-НТ₂-рецепторов: их повышение может негативно сказываться на функционировании серотониновой и опиоидной системы. Все вышеперечисленные изменения могут способствовать развитию РАС [7]. В экспериментах, проведенных Z. Sun и соавт., через 1 ч после введения крысам глиадоморфинов и КМ внутривенно в дозе 5, 10 и 30 мг на 1 кг массы тела регистрировали поведенческие изменения, при этом отмечали изменения в структурах головного мозга животных, схожие с таковыми у людей, страдающих шизофренией и аутизмом [8, 9].

При обследовании 77 пациентов с РАС у 4 (5,2%) детей были выявлены положительные антитела к тканевой трансглутаминазе, а увеличение продукции IgG к глиадину обнаружено у 21 (27,3%) пациента. При этом

регрессионный анализ выявил значительную положительную связь между производством антител и возрастом [10].

В противовес исследованиям, отражающим эффективность диетотерапии, F. Navarro и соавт. показали отсутствие положительной динамики после исключения из рациона казеина и глютена [11]. Авторы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором изучали влияние глютена и казеина на поведение и кишечную проницаемость у детей с РАС. Такое диетическое вмешательство в течение 4 нед не привело к клинически значимым изменениям в исследуемой группе по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо. Однако это может быть связано с небольшим сроком диетотерапии.

J. Sausmikát и M. Smollich проанализировали имеющуюся литературу по эффективности использования элиминационных диет при аутизме для уточнения данных, основанных на фактических результатах о питании детей и подростков с РАС. В оценку включены 12 рандомизированных контролируемых исследований и 2 неконтролируемых исследования ($n=971$). В результате не доказана эффективность БГД и БКД. Авторы рекомендуют проведение дальнейших исследований для уточнения конкретных механизмов влияния диет на поведенческие и гастроэнтерологические расстройства у групп пациентов, у которых целесообразно использовать диетотерапию как альтернативный способ лечения [12].

Проведенное в Великобритании в 2015 г. исследование показало, что более 80% родителей детей с РАС используют диетотерапию для своего ребенка (БГД и БКД в 29% случаев). При этом 20–29% родителей сообщили о значительном снижении интенсивности клинических проявлений расстройств. Однако ученые делают вывод, что большинство исследований, оценивающих эффективность БГД и БКД при лечении аутизма, имеют серьезные недостатки. Доказательства, подтвержда-

ющие терапевтическую ценность диет, ограничены и неубедительны. Диетотерапию следует вводить только в случае, если диагностируется пищевая аллергия или непереносимость глютена или казеина [13].

Стоит отметить, что практически все проведенные исследования подтверждают факт наличия симптоматики со стороны желудочно-кишечного тракта у пациентов с аутизмом [14, 15].

Цель исследования – изучить частоту выявления маркеров непереносимости глютена и казеина у детей с РАС.

Материал и методы

В исследовании принимал участие 51 ребенок (39 мальчиков и 12 девочек) в возрасте от 3 до 15 лет (медиана – 6 лет, 25-й квартиль – 4 года, 75-й квартиль – 8 лет, средний возраст – 6,3 года) с диагнозом «расстройство аутистического спектра», проживающий на территории Воронежской области. Длительную БГД соблюдали 20 детей, в том числе БКД – 3 ребенка. Родители этих детей отметили эффективность диетотерапии более 6 мес (ребенок стал более контактным, обучаемым, нормализовался сон, уменьшился метеоризм, сократились периодические боли в животе, улучшился стул), что подтверждалось также наблюдениями врачей (психоневролога, гастроэнтеролога). В связи с этим родители продолжали ее строго соблюдать.

Специфические IgG-антитела к казеину и к глиадину, IgA-антитела к деамидированным пептидам глиадина определяли методом иммуноферментного анализа [16, 17]. Для диагностики использовали стандартные наборы (ЗАО «Вектор-Бест-Юг», Россия). Также определяли уровень общих IgA для исключения селективного дефицита. Материалом для исследования служила венозная кровь, взятая из локтевой вены утром натощак.

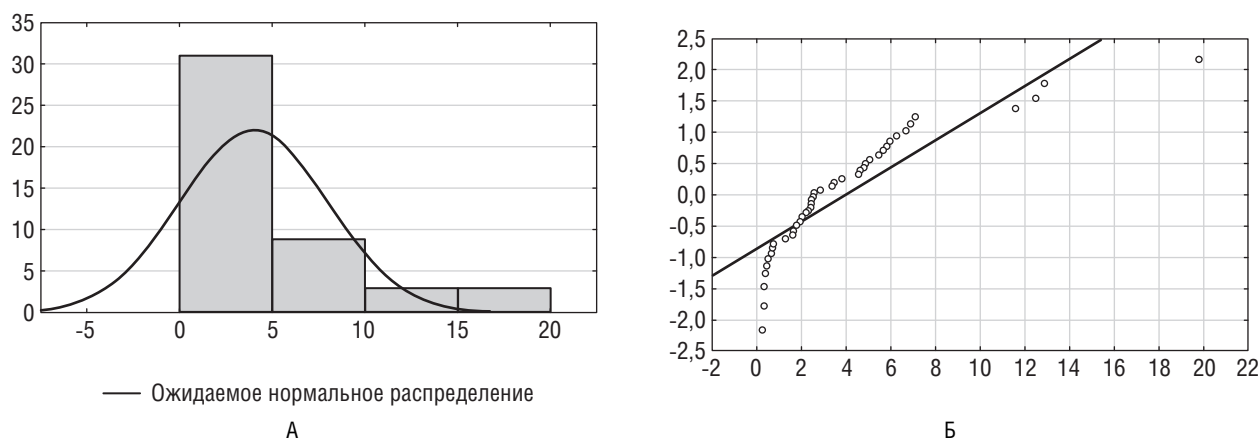


Рис. 1. Распределение значений IgG-антител к казеину в группе исследования

Здесь и на рис. 2, 3: А – гистограмма распределения полученных результатов. По оси абсцисс – значение антител, Ед/мл; по оси ординат – количество обследованных; Б – качественное расположение результатов относительно нормального распределения (сплошная линия). По оси абсцисс – значение антител, Ед/мл; по оси ординат – ожидаемые значения показателя при нормальном его расположении.

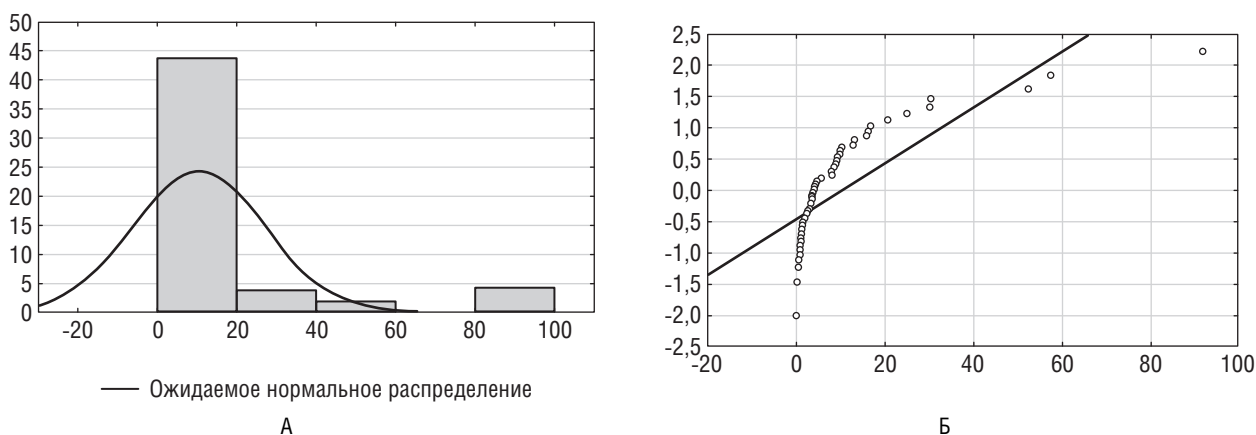


Рис. 2. Распределение значений IgG-антител к глиадину в группе исследования

Статистический анализ выполнен с помощью статистической программы Statistica 6.0. Используются методы описательной статистики, количественные характеристики представлены как относительные величины, выраженные в процентах, средние значения \pm стандартное отклонение, проведен дисперсионный анализ. Достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Все стадии исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом. Родители давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты и обсуждение

Уровень IgG-антител к казеину определяли у 44 из 51 ребенка, включенного в исследование. У 34 (77,3%) из 44 детей с РАС он был повышен. При проведении статистического анализа установлено, что распределение результатов приближается к нормальному с преобладанием значений от 0 до 5 Ед/мл. Уровень антител определялся в интервале 0,26–19,85 Ед/мл, среднее значение составило $4,00 \pm 3,98$ Ед/мл при референсном интервале до 1 Ед/мл (рис. 1).

3 из 10 детей, у которых не выявлено повышение IgG-антител к казеину, длительно соблюдали БКД наряду с БГД. С момента начала диетотерапии в комплексе лечебных мероприятий родители детей отметили улучшение гастроэнтерологической и психоневрологической симптоматики. У этих детей результат анализа на антитела к казеину можно рассматривать как ложноотрицательный, поскольку он свидетельствует о строгом соблюдении БКД детьми благодаря большим усилиям родителей. В связи с этим можно говорить о чувствительности к казеину у данных пациентов. Таким образом, можно констатировать наличие повышенного уровня IgG-антител к казеину у 37 (84,1%) детей с РАС.

Среди всех детей с РАС, принимавших участие в исследовании ($n=51$), повышенный уровень антиглиадиновых антител IgG определялся у 6 (11,7%), но, поскольку 20 пациентов находились на длительной и успешной БГД, у них результат мог быть ложноотрицательным. Из числа не соблюдавших БГД ($n=31$) положительный результат выявления антител был у 6 (19,3%) человек. При проведении статистического анализа установлено, что распределение значений не является нормальным, подавляющее большинство результатов соответствуют интервалу от 0 до 20 Ед/мл (рис. 2). Минимальное значение анти-IgG к глиадину было 0,2 Ед/мл, максимальное – 92 Ед/мл, средний показатель – $10,51 \pm 16,76$ Ед/мл (референсные значения: 0–25 Ед/мл). Среди обследованных детей 20 соблюдали БГД, при этом их родители отмечали положительную динамику гастроэнтерологических симптомов и снижение уровня поведенческих расстройств, улучшение обучаемости после начала диетотерапии. Клиническое улучшение наступало через 1–2 мес после начала БГД. Это свидетельствует о наличии у пациентов с РАС такой формы непереносимости глютена, которая называется нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену [18, 19]. Наличие клинического эффекта при проведении пробы с БГД рекомендовано Международным сообщением экспертов в Салерно (2014 г.) для диагностики чувствительности, принимая во внимание отсутствие надежных лабораторно-инструментальных тестов. Также рекомендована последующая провокация глютенном, но с учетом наличия психоневрологических расстройств у детей проведение провокации нами не было предложено. Таким образом, на основании серологических и клинических данных чувствительность к глютену диагностирована у 26 (50,1%) человек. Однако истинная частота чувствительности к глютену значительно больше, так как антитела к глиадину IgG при чувствительности к глютену выявляются только в половине случаев [20, 21], а также в связи с тем, что большинство включенных в исследование детей с РАС (71,2%) не использовали пробную БГД. В этой связи можно предполагать наличие чувствительности к глютену у 40–50% детей с аутизмом.

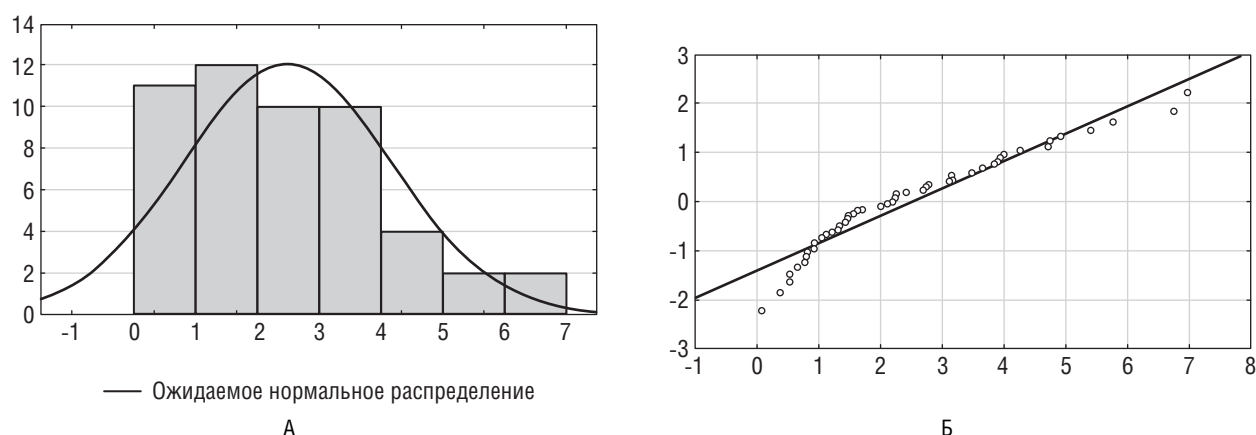


Рис. 3. Распределение значений IgA-антител к деамидированным пептидам глиадина в группе исследования

Среди 51 ребенка с РАС, которому определяли уровень антител к деамидированным пептидам глиадина класса А, не выявлено случаев повышения данного показателя. При этом значения колебались от 0,08 до 6,97 Ед/мл (референсные значения: 0–10 Ед/мл), среднее – $2,48 \pm 1,6$ Ед/мл. Распределение значений приближается к нормальному (рис. 3). Оценка этого показателя была затруднена у 5 (9,6%) человек в связи с тем, что у них выявлен селективный дефицит IgA: в пределах 0,01–0,31 мг/мл при норме 0,7–4,5 мг/мл. У этих пациентов целиакия была исключена на основании отсутствия гаплотипов DQ2/DQ8.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что непереносимость глютена у всех обследованных детей носит характер чувствительности к нему, а целиакии в группе наблюдения не выявлено. Полученные результаты согласуются с данными R. Cade и соавт. по определению IgA- и IgG-антител к глиадину и казеину в сыворотке крови у пациентов с РАС [22]. Повышение титров IgG к глиадину обнаружено у 87% детей, а повышенные титры антител IgG к казеину выявлены у 90% пациентов. Высокие значения антител IgA к глиадину или казеину определялись у 30% детей с аутизмом. Диетотерапия с исключением глютена и казеина в течение 3 мес сопровождалась улучшением поведенческих реакций у 81% детей с аутизмом. Полученные результаты свидетельствуют о том, что

многие пациенты с аутизмом страдают из-за повышенного всасывания экзорфинов, образующихся в кишечнике вследствие неполного переваривания клейковины злаков и казеина.

Выводы

1. Среди детей с РАС, не придерживающихся диеты, у 79,5% повышен уровень специфических IgG-антител к казеину, а у 19,3% пациентов обнаруживаются высокие значения IgG-антител к глиадину. Диагностически значимого повышения антител к деамидированным пептидам глиадина IgA не обнаружено ни у одного пациента. Дефицит IgA выявляется у 9,6% детей с аутистическими расстройствами.

2. Непереносимость глютена у детей с РАС носит характер нецелиакийной неаллергической чувствительности к нему и встречается у 40–50%.

3. Перед назначением диетотерапии детям с РАС необходимо проводить обследование с целью уточнения характера непереносимости и выбора оптимальной тактики диетотерапии.

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

Сведения об авторах

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России (Воронеж, Россия):

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

E-mail: i-bavikina@yandex.ru

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

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

E-mail: vipopov@vsmaburdenko.ru

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

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

E-mail: zvyagaa@mail.ru

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

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

E-mail: d.bavykin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-7468-2485>

Литература

1. Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Усачева Е.Л. Альтернативные диетологические подходы в психоневрологической педиатрической практике. Мифы и реальность // *Вопр. дет. диетологии*. 2013. Т. 11, № 6. С. 45–50.
2. Rubenstein E., Schieve L., Bradley C. et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder // *Autism Res*. 2018. Vol. 11, N 1. P. 185–193.
3. Adams J.B., Audhya T., Geis E. et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—a randomized, controlled 12-month trial // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N 3. P. 369.
4. Pusponegoro H.D., Ismael S., Firmansyah A. et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder // *Acta Paediatr*. 2015. Vol. 104, N 11. P. 500–505.
5. Звягин А.А., Бавыкина И.А. Эффективность безглютеновой диеты в терапии расстройства аутистического спектра у детей // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2017. Т. 96, № 6. С. 197–200.
6. Бавыкина И.А., Звягин А.А., Настаушева Т.Л. Непереносимость глютена и расстройства аутистического спектра: патологический тандем? // *Вопр. дет. диетологии*. 2017. Т. 15, № 2. С. 42–44.
7. Соколов О.Ю., Кост Н.В., Андреева О.О. и др. Возможная роль казоморфинов в патогенезе аутизма // *Психиатрия*. 2010. № 3 (45). С. 29–35.
8. Sun Z., Cade R. Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7). // *Peptides*. 2003. Vol. 24, N 2. P. 321–324.
9. Sun Z., Cade J.R., Fregly M.J., Privette R.M. et al. β -Casomorphin induces fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism // *Autism*. 1999. Vol. 3. P. 67–83.
10. Józefczuk J., Konopka E., Bierła J.B. et al. The occurrence of antibodies against gluten in children with autism spectrum disorders does not correlate with serological markers of impaired intestinal permeability // *J. Med. Food*. 2018. Vol. 21, N 2. P. 181–187.
11. Navarro F., Pearson D.A., Fatheree N. et al. Are «leaky gut» and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? // *Nutr. Neurosci*. 2015. Vol. 18, N 4. P. 177–185.
12. Sausmikar J., Smollich M. Nutritional therapy for children and adolescents with autism spectrum disorders: what is the evidence? // *Klin. Padiatr*. 2016. Vol. 228, N 2. P. 62–70.
13. Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2015. Vol. 18, N 6. P. 572–575.
14. Nath D. Complementary and alternative medicine in the school-age child with autism // *J. Pediatr. Health Care*. 2017. Vol. 31, N 3. P. 393–397.
15. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Бавыкин Д.В. Гастроэнтерологическая симптоматика у детей с расстройствами аутистического спектра // *Вопр. дет. диетологии*. 2018. Т. 16, № 2. С. 52–55.
16. Armstrong D., Don-Wauchope A.C., Verdu E.F. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity // *Can. J. Gastroenterol*. 2011. Vol. 25, N 4. P. 193–197.
17. Watanabe C., Komoto S., Hokari R., Kurihara C., Okada Y., Hozumi H. et al. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan // *J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 49, N 5. P. 825–834.
18. Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A., Castillejo G. et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): the Salerno Experts' Criteria // *Nutrients*. 2015. Vol. 7. P. 4966–4977.
19. Звягин А.А., Бавыкина И.А., Губанова А.В. Нецелиакийная неаллергическая чувствительность к глютену // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2018. Т. 97, № 6. С. 147–151.
20. Янкина Г.Н., Кондратьева Е.И., Лошкова Е.В., Терентьева А.А. Особенности диагностики и лечения различных форм непереносимости белка пшеницы // *Вопр. дет. диетологии*. 2017. Т. 15, № 1. С. 13–24.
21. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R. et al. Zimmer European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 2012. Vol. 54. P. 136–160.
22. Cade R., Privette M., Fregly M. et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders // *Nutr. Neurosci*. 2000. Vol. 3, N 1. P. 57–72.

References

1. Sorvacheva T.N., Pyreva E.A., Usacheva E.L. Alternative nutritional approaches in psycho-neurological pediatric practice. Myths and reality. *Voprosy detskoy dietologii* [Problems of Pediatric Nutrition]. 2013; 11 (6): 45–50. (in Russian)
2. Rubenstein E., Schieve L., Bradley C., et al. The prevalence of gluten free diet use among preschool children with autism spectrum disorder. *Autism Res*. 2018; 11 (1): 185–93.
3. Adams J.B., Audhya T., Geis E., et al. Comprehensive nutritional and dietary intervention for autism spectrum disorder—a randomized, controlled 12-month trial. *Nutrients*. 2018; 10 (3): 369.
4. Pusponegoro H.D., Ismael S., Firmansyah A., et al. Gluten and casein supplementation does not increase symptoms in children with autism spectrum disorder. *Acta Paediatr*. 2015; 104 (11): 500–5.
5. Zvyagin A.A., Bavykina I.A. The effectiveness of a gluten-free diet in the treatment of autistic spectrum disorders in children. *Pediatratriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2017; 96 (6): 197–200. (in Russian)
6. Bavykina I.A., Zvyagin A.A., Nastaushcheva T.L. Gluten intolerance and autism spectrum disorders: a pathological tandem? *Voprosy*

- detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]. 2017; 15 (2): 42–4. (in Russian)
7. Sokolov O.Yu., Kost N.V., Andreeva O.O., et al. Possible role of casomorphins in the pathogenesis of autism. *Psikhiatriya* [Psychiatry]. 2010; 3 (45): 29–35. (in Russian)
 8. Sun Z, Cade R. Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7). *Peptides*. 2003; 24 (2): 321–3.
 9. Sun Z., Cade J.R., Fregly M.J., Privette R.M., et al. β -Casomorphin induces fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. *Autism*. 1999; 3: 67–83.
 10. Józefczuk J., Konopka E., Bierła J.B., et al. The occurrence of antibodies against gluten in children with autism spectrum disorders does not correlate with serological markers of impaired intestinal permeability. *J Med Food*. 2018; 21 (2): 181–7.
 11. Navarro F., Pearson D.A., Fatheree N., et al. Are «leaky gut» and behavior associated with gluten and dairy containing diet in children with autism spectrum disorders? *Nutr Neurosci*. 2015; 18 (4): 177–85.
 12. Sausmikat J., Smollich M. Nutritional therapy for children and adolescents with autism spectrum disorders: what is the evidence? *Klin Padiatr*. 2016; 228 (2): 62–70.
 13. Lange K.W., Hauser J., Reissmann A. Gluten-free and casein-free diets in the therapy of autism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2015; 18 (6): 572–5.
 14. Nath D. Complementary and alternative medicine in the school-age child with autism. *J Pediatr Health Care*. 2017; 31 (3): 393–7.
 15. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Bavykin D.V. Gastroenterological symptoms in children with autism spectrum disorders. *Voprosy detskoy dietologii* [Problems of Pediatric Nutrition]. 2018; 16 (2): 52–5. (in Russian)
 16. Armstrong D., Don-Wauchope A.C., Verdu E.F. Testing for gluten-related disorders in clinical practice: the role of serology in managing the spectrum of gluten sensitivity. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25 (4): 193–7.
 17. Watanabe C., Komoto S., Hokari R., Kurihara C., Okada Y., Hozumi H., et al. Prevalence of serum celiac antibody in patients with IBD in Japan. *J Gastroenterol*. 2014; 49 (5): 825–34.
 18. Catassi C., Elli L., Bonaz B., Bouma G., Carroccio A., Castillejo G., et al. Diagnosis of Non-Celiac Gluten Sensitivity (NCGS): The Salerno Experts' Criteria. *Nutrients*. 2015; 7: 4966–77.
 19. Zvyagin A.A., Bavykina I.A., Gubanova A.V. Non-celiac non-allergic sensitivity to gluten. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2018; 97 (6): 147–51. (in Russian)
 20. Yankina G.N., Kondratieva E.I., Loshkova E.V., Terentyeva A.A. Features of diagnosis and treatment of various forms of intolerance to wheat protein. *Voprosy detskoy dietologii* [Problems of Pediatric Nutrition]. 2017; 15 (1): 13–24. (in Russian)
 21. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I.R., Mearin M.L., Phillips A., Shamir R., et al. Zimmer European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012; 54: 136–60.
 22. Cade R., Privette M., Fregly M., et al. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutr. Neurosci*. 2000; 3 (1): 57–72.

Для корреспонденции

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

Трушина Э.Н.¹, Выборнов В.Д.², Ригер Н.А.¹, Мустафина О.К.¹, Солнцева Т.Н.¹,
 Тимонин А.Н.¹, Зилова И.С.¹, Раджабкადиев Р.М.¹

Эффективность использования аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в питании спортсменов-единоборцев

The efficiency of branched chain aminoacids (BCAA) in the nutrition of combat sport athletes

Trushina E.N.¹, Vybornov V.D.², Riger N.A.¹, Mustafina O.K.¹, Solntseva T.N.¹, Timonin A.N.¹, Zilova I.S.¹, Radzhabkadiev R.M.¹

- ¹ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия
² ГБОУ «Центр спорта и образования “Самбо-70”» Департамента спорта г. Москвы, Москва, Россия
¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, Russia
² Sport and Education Center «Sambo-70», Moscow, Russia

Сбалансированное полноценное питание спортсменов предполагает использование не только обычных продуктов, но и комплексов функциональных пищевых ингредиентов, которые способствуют повышению работоспособности, укреплению иммунитета. Одними из основных широко используемых в спортивном питании компонентов специализированных пищевых продуктов или биологически активных добавок к пище являются аминокислоты с разветвленной цепью (branched chain aminoacids, BCAA): валин, лейцин, изолейцин.

Цель работы – изучение влияния приема BCAA на параметры состава тела и иммунный статус спортсменов-единоборцев в тренировочный период.

Материал и методы. Объектом исследования служили 20 спортсменов (мастера спорта и кандидаты в мастера спорта по спортивным единоборствам: самбо, дзюдо) в возрасте 17–18 лет, которые случайным образом были распределены на 2 группы. Спортсмены основной группы (n=10) в течение 4 нед дополнительно к основному рациону получали специализированный пищевой продукт для питания спортсменов, содержащий BCAA (5 г/сут). Спортсмены контрольной группы (n=10) получали рацион без BCAA. Обследование проводили в начале исследования и через 4 нед периода наблюдения. Изучали фактическое питание спортсменов, суточные энергозатраты, состав тела, количественный состав субпопуляций лимфоцитов периферической крови, цитокиновый профиль и гематологические показатели.

Для цитирования: Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н., Зилова И.С., Раджабкадиев Р.М. Эффективность использования аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в питании спортсменов-единоборцев // *Вопр. питания.* 2019. Т. 88, № 4. С. 48–56. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10041

Статья поступила в редакцию 26.03.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Trushina E.N., Vybornov V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N., Zilova I.S., Radzhabkadiev R.M. The efficiency of branched chain aminoacids (BCAA) in the nutrition of combat sport athletes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2019; 88 (4): 48–56. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10041 (in Russian)

Received 26.03.2019. **Accepted** 15.07.2019.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного комплексного обследования спортсменов установлено положительное влияние приема ВСАА на величину фазового угла ($7,35 \pm 0,28$ против $6,41 \pm 0,32$, $p < 0,05$) и мышечной массы ($25,1 \pm 0,8$ против $23,4 \pm 0,6$ кг, $p < 0,10$), тогда как в контрольной группе эти показатели статистически достоверно не изменились ($7,05 \pm 0,25$ против $6,78 \pm 0,42$ и $24,1 \pm 1,7$ против $23,8 \pm 1,5$ кг). У спортсменов основной группы отмечено повышение содержания гемоглобина в эритроците ($30,0 \pm 0,3$ против $29,0 \pm 0,2$ пг, $p < 0,05$). Относительное содержание базофильных лейкоцитов у спортсменов основной группы статистически значимо снизилось к концу периода наблюдения – с $0,69 \pm 0,05$ до $0,54 \pm 0,05\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует о повышении иммунной резистентности. Биомаркером иммунотропного влияния ВСАА является супрессия продукции интерлейкина-4 ($1,6 \pm 0,1$ до $1,3 \pm 0,1$ пг/мл, $p < 0,05$), синтезируемого лимфоцитами Th2, с переключением ответа на клеточный иммунитет.

Заключение. Результаты настоящего исследования представляют доказательную базу эффективности использования ВСАА в спортивной нутрициологии для поддержания спортивной работоспособности, иммунитета и адаптационного потенциала спортсменов-единоборцев.

Ключевые слова: спортсмены-единоборцы, ВСАА, иммунитет, лимфоциты, цитокины

Balanced nutrition of athletes involves the usage of both ordinary products and complexes of functional food ingredients that contribute to improving the performance of athletes, strengthening the immune system. One of the main components of specialized foods that are widely used in sports' nutrition and food supplements are branched chain aminoacids (BCAA): valine, leucine, isoleucine.

The aim of the work was to study the effect of the BCAA intake on the parameters of body composition and the immune status of combat sport athletes during the training period.

Material and methods. The object of the study was 20 athletes (masters of sports and candidates for masters of sports in combat sports: sambo, judo) at the age of 17–18 years. Athletes were distributed into 2 groups. Athletes of the main group ($n=10$) for 4 weeks in addition to the main diet were supplemented with BCAA at a dosage of 5 g per day. The athletes of the control group ($n=10$) received the main diet without BCAA inclusion. Examination of athletes of both groups was carried out at the beginning of the research and after 4 weeks of the observation period. The actual nutrition of athletes and daily energy consumption have been studied, body composition, the quantitative composition of subpopulations of peripheral blood lymphocytes, cytokine profile and hematological parameters have been determined.

Results and discussion. As a result of a comprehensive survey of athletes, the positive effect of BCAA intake on the phase angle value (7.35 ± 0.28 vs 6.41 ± 0.32 at the beginning of the study, $p < 0.05$) and muscle mass (25.1 ± 0.8 vs 23.4 ± 0.6 kg, $p < 0.10$) has been demonstrated. In the control group these parameters did not change statistically significantly (7.05 ± 0.25 vs 6.78 ± 0.42 and 24.1 ± 1.7 vs 23.8 ± 1.5 kg). The athletes of the main group showed an increase in erythrocyte hemoglobin content (30.0 ± 0.3 vs 29.0 ± 0.2 pg, $p < 0.05$). The relative content of basophilic leukocytes in athletes of the main group decreased by the end of the observation period – from 0.69 ± 0.05 to $0.54 \pm 0.05\%$ ($p < 0.05$), that indicated an increase of immune resistance. The biomarker of the immunotropic effect of BCAA was the suppression of IL-4 production (1.6 ± 0.1 to 1.3 ± 0.1 pg/ml, $p < 0.05$) synthesized by Th2 lymphocytes, with switching response to cellular immunity.

Conclusion. The results of this study provide evidence of the effectiveness of BCAA usage in sports' nutrition for maintaining sport performance, immunity, and the adaptive potential of combat sport athletes.

Keywords: combat sport athletes, BCAA, immunity, lymphocytes, cytokines

Сбалансированное полноценное питание спортсменов предполагает использование не только обычных продуктов, но и комплексов функциональных пищевых ингредиентов, которые способствуют повышению работоспособности спортсменов, укреплению их иммунитета. Среди основных широко используемых в спортивном питании компонентов специализированных пищевых продуктов или биологически актив-

ных добавок к пище можно выделить незаменимые аминокислоты с разветвленной цепью (branched chain aminoacids, ВСАА): валин, лейцин, изолейцин. Международным обществом спортивного питания (ISSN position stand) потребление ВСАА перед, в процессе или после физических нагрузок рекомендуется как безопасное и эффективное (уровень доказательности А, наивысший) [1].

Отличительной особенностью ВСАА является то, что они не метаболизируются в печени, как остальные протеиногенные аминокислоты. Основной катаболизм данных аминокислот происходит во внепеченочных тканях, главным образом в скелетных мышцах [2]. Свободные аминокислоты являются регуляторами процессов биосинтеза белка и биологически активных веществ: медиаторов, гормонов, иммуноглобулинов, цитокинов, хемокинов, белков острой фазы и др. [3, 4]. ВСАА также действуют как доноры азота и углеродного скелета для синтеза других аминокислот, таких как глутамин, которые важны для поддержания функции иммунцитов [5, 6]. ВСАА обладают сигнальными функциями в клетке [7–9]. Они являются основным источником энергии миоцитов при интенсивных физических нагрузках, когда истощаются запасы гликогена в печени и мышцах [10]. При физических нагрузках увеличение скорости тока крови способствует большему поступлению аминокислот в мышцы, что снижает их повреждение и мышечную чувствительность замедленного типа, наступающую после интенсивной тренировки [11, 12]. ВСАА включены в современную классификацию средств предупреждения и лечения отсроченного постнагрузочного повреждения мышц [13]. Физическая нагрузка приводит к усилению катаболизма ВСАА. Следовательно, при физической нагрузке увеличивается потребность в этих аминокислотах. Механизм влияния ВСАА на биосинтез белка в мышцах остается малоизученным. Известно, что ВСАА, особенно лейцин, стимулирует активность протеинкиназы, которая является мишенью для рапамицина (mTOR) и регулирует рибосомальную S6-протеинкиназу 1 и 4E-BP1, что приводит к стимуляции биосинтеза белка [14, 15]. Однако ряд исследователей, согласно обзору R. Wolfe [16], считают концепцию анаболического эффекта аминокислот необоснованной, поскольку процессы синтеза белка в мышечной ткани идут параллельно с его катаболизмом, усиливающимся при интенсивных физических нагрузках. Как правило, оптимальным соотношением ВСАА является следующее: 50% лейцина, 25% изолейцина и 25% валина.

Цель работы – изучение влияния приема ВСАА на параметры состава тела и иммунный статус спортсменов-единоборцев в тренировочный период.

Задачи исследования: оценить пищевую ценность рационов и адекватность их энергетической ценности энерготратам спортсменов-единоборцев; оценить эффективность применения ВСАА, характеризуя динамику показателей состава тела спортсменов к концу периода наблюдения; идентифицировать наиболее значимые иммунологические биомаркеры для оценки иммунотропной активности ВСАА.

Материал и методы

Дизайн исследования. Исследование проведено с участием 20 спортсменов (мастера спорта и кандидаты в мастера спорта по спортивным единоборствам:

самбо, дзюдо) в возрасте 17–18 лет. От всех спортсменов было получено информированное согласие на участие в исследовании в соответствии со ст. 32 «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» (утв. ВС РФ 22.07.1993 № 5487-1) (ред. от 29.06.2004). Спортсмены были распределены случайным образом на 2 группы. Спортсмены основной группы ($n=10$) в течение 4 нед дополнительно к основному рациону получали специализированный пищевой продукт для питания спортсменов «ВСАА» (СГР № RU.77.99.19.007.E.005217.04.15 от 01.04.2015; ООО «Бинафарм», Россия) в дозировке 5 г/сут. Содержание L-изолейцина и L-валина в суточной порции продукта составило по 1,19 г, L-лейцина – в 2 раза больше, что соответствует 48–60% адекватного уровня потребления согласно Приложению № 5 «Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» (2011 г.).

Спортсмены контрольной группы ($n=10$) получали рацион без включения «ВСАА». Обследование спортсменов обеих групп проводили в начале исследования и через 4 нед периода наблюдения.

Фактическое питание спортсменов исследовали методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания [17, 18]. Количество потребляемой пищи оценивали с помощью альбома порций продуктов и блюд, содержащего фотографии различной величины порций наиболее часто употребляемой пищи [19]. Для расчета количества потребляемых нутриентов и энергии использовали национальные таблицы химического состава пищевых продуктов [20] и созданную на их основе компьютерную базу химического состава продуктов и блюд, потребляемых населением России.

Суточные энерготраты организма (СЭО) рассчитывали по формуле Миффлина–Сент Джера:

$$\text{СЭО} = (\text{ВОО} + \text{СДД}) \times \text{КФА},$$

где ВОО – величина основного обмена, СДД – специфическое динамическое действие пищи (10% основного обмена), КФА – коэффициент физической активности [21].

Состав тела спортсменов исследовали методом биоимпедансметрии с помощью прибора «МЕДАСС» АВС-01 (ООО НТЦ «МЕДАСС», Россия).

Количественный состав субпопуляций лимфоцитов в периферической крови обследуемых исследовали на проточном цитофлуориметре «FC-500» (Beckman Coulter, США) по программе Cytomics CXP Software с использованием двойных комбинаций моноклональных антител (Beckman Coulter, США). При этом оценивали процентные показатели Т-клеточной популяции: общее количество Т-лимфоцитов (CD3+), количество Т-хелперов (CD3+CD4+), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+), естественных клеток-киллеров (NK-клеток, CD3-CD16+CD56+), естественных клеток-киллеров, обладающих свойствами Т-лимфоцитов (NKT-клеток, CD3+CD16+CD56+), В-клеточной популяции (CD19+)

лимфоцитов, а также относительное содержание лимфоцитов, несущих маркеры активации (CD3+HLA-DR+, CD3+CD25+), и уровень маркерного антигена апоптоза CD45+CD95+. Иммунорегуляторный индекс (ИРИ) выражали соотношением Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам. Гемолиз эритроцитов осуществляли в автоматическом режиме на станции пробоподготовки «TQ-PREP» (Beckman Coulter, США).

Уровень цитокинов – гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона- γ (INF- γ), интерлейкинов (IL) IL-12p70, IL-13, IL-18, IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, фактора некроза опухоли α (TNF- α) в сыворотке крови спортсменов исследовали методом мультиплексного иммуноанализа с использованием коммерческого набора «eBioscience Human Th1/Th2 Extended 11-Plex» (Bender MedSystems GmbH, Австрия). Измерения выполняли на мультиплексном анализаторе «Luminex 200» (Luminex Corporation, США).

Клинический анализ крови выполняли на гематологическом анализаторе «CoulterACT™5 diffOV» (Beckman Coulter Int. S.A, США).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 23.0 (IBM, США). Расчет включал определение выборочного среднего, стандартной ошибки, медианы, вероятности принятия нуль-гипотезы о совпадении распределений сравниваемых выборок согласно критерию Стьюдента, Манна–Уитни, Вилкоксона и ANOVA. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Энерготраты спортсменов и пищевая ценность рационов. Характерной чертой расхода энергии у спортсменов, занятых в единоборствах, является непостоянный циклический уровень физических нагрузок, часто достигающий очень высокой интенсивности. Суммарная калорийность продуктов суточного потребления должна соответствовать энерготратам спортсмена на данный период времени с учетом возраста и пола. В соответствии с Методическими рекомендациями по питанию юных спортсменов [22] оптимальное соотношение

белки : жиры : углеводы в рационе спортсменов различных специализаций по калорийности составляет 16 : 28 : 56% (1,0 : 0,9 : 3,6).

Суточные энерготраты и пищевая ценность рационов спортсменов основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

Результаты исследования суммарной калорийности суточного потребления продуктов в основном соответствуют энерготратам спортсменов обследованных групп (не имеют статистически значимой разницы). В соответствии с формулой оптимального питания соотношение белки : жиры : углеводы в суточном рационе спортсменов обследованных групп свидетельствует о недостаточной квоте углеводов. При этом потребление добавленного сахара у спортсменов обеих групп превышало рекомендуемый уровень (10% калорийности суточного рациона) (см. табл. 1).

Состав тела спортсменов в начале и через 4 нед обследования. Исследованные показатели, характеризующие состав тела спортсмена (индекс массы тела, тощая масса, жировая масса, количество общей жидкости, основной обмен), статистически значимо не различались у спортсменов основной и контрольной групп на протяжении периода наблюдения. В то же время у спортсменов основной группы, потреблявших ВСАА в течение 4 нед, обнаружена тенденция ($p < 0,10$) к увеличению мышечной массы ($25,1 \pm 0,8$ против $23,4 \pm 0,6$ кг в 1-й день обследования), тогда как в контрольной группе этот показатель не изменился ($24,1 \pm 1,7$ против $23,8 \pm 1,5$ кг). Изучение показателя биоимпеданса, характеризующего состояние клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ, показало, что в процессе тренировочного периода у спортсменов основной группы произошло статистически значимое ($p < 0,05$) повышение величины фазового угла к концу периода обследования ($7,35 \pm 0,28$ против $6,41 \pm 0,32$), в то время как в контрольной группе она не изменилась ($7,05 \pm 0,25$ против $6,78 \pm 0,42$). Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии приема ВСАА на мышечную массу и уровень физической работоспособности спортсменов.

Гематологические показатели спортсменов в начале и через 4 нед обследования представлены в табл. 2.

Как следует из представленных в табл. 2 данных, подавляющее большинство исследованных гематоло-

Таблица 1. Энерготраты и пищевая ценность рационов спортсменов ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа	Контрольная группа
Энерготраты, ккал/сут	3171 \pm 69	3027 \pm 81
Калорийность рациона, ккал/сут	2832 \pm 256	2948 \pm 365
Белок, г/сут (% калорийности рациона)	115,8 \pm 9,3 (16,3)	116,4 \pm 7,6 (15,8)
Жиры, г/сут (% калорийности рациона)	104,8 \pm 11,8 (33,3)	105,6 \pm 23,5 (32,2)
Углеводы, г/сут (% калорийности рациона)	356,4 \pm 4,0 (50,3)	386,3 \pm 12,5 (52,4)
Пищевые волокна, г/сут (% калорийности рациона)	16,2 \pm 2,1 (1,0)	18,3 \pm 3,7 (0,5)
Добавленный сахар, г/сут (% калорийности рациона)	93,4 \pm 19,6 (13,2)	98,6 \pm 23,5 (13,4)
Белки : жиры : углеводы	1,0 : 0,9 : 3,1	1,0 : 0,9 : 3,3

Таблица 2. Динамика гематологических показателей спортсменов ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		Норма [23]
	1-й день	28-й день	1-й день	28-й день	
Общее количество эритроцитов, $\times 10^{12}/л$	5,09 \pm 0,11	4,96 \pm 0,16	5,10 \pm 0,06	5,04 \pm 0,07	4,0–5,1
Концентрация гемоглобина, г/л	150 \pm 6	150 \pm 4	148 \pm 2	151 \pm 3	132–164
Гематокрит, %	45,3 \pm 1,2	44,3 \pm 0,4	45,9 \pm 0,6	45,2 \pm 0,8	40–48
Средний объем эритроцита, мкм ³	91,2 \pm 1,2	90,0 \pm 3,1	90,0 \pm 0,6	89,4 \pm 0,6	80–94
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	29,0 \pm 0,7	30,4 \pm 0,4	29,0 \pm 0,2	30,0 \pm 0,3*	27–34
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	332 \pm 3	338 \pm 3	323 \pm 1	334 \pm 2*	320–360
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,58 \pm 0,54	6,60 \pm 0,70	6,36 \pm 0,40	6,34 \pm 0,29	4,0–8,8
Базофилы, %	0,61 \pm 0,03	0,69 \pm 0,12	0,69 \pm 0,05	0,54 \pm 0,05*	0–1,0
Эозинофилы, %	3,93 \pm 0,29	3,57 \pm 0,46	4,37 \pm 1,0	4,14 \pm 1,1	0,5–5,0
Нейтрофилы, %	50,7 \pm 1,6	49,3 \pm 0,9	47,3 \pm 2,3	46,3 \pm 2,0	48–78
Лимфоциты, %	35,4 \pm 2,8	37,6 \pm 1,5	35,6 \pm 1,6	37,5 \pm 1,2	19–37
Моноциты, %	10,63 \pm 0,31	9,68 \pm 0,81	12,1 \pm 0,7	11,5 \pm 0,5	3–11
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	215 \pm 11	226 \pm 12	202 \pm 11	233 \pm 21	180–320
Средний объем тромбоцита, мкм ³	8,73 \pm 0,38	8,65 \pm 0,64	8,99 \pm 0,21	8,39 \pm 0,44	7,4–10,4
Тромбокрит, %	0,196 \pm 0,06	0,198 \pm 0,013	0,180 \pm 0,09	0,270 \pm 0,06	0,15–0,4

Примечание. * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя в 1-й день обследования.

гических показателей спортсменов основной и контрольной групп находились в пределах референтных значений [23]. В группе спортсменов, потреблявших в течение 4 нед ВСАА, обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) повышение содержания гемоглобина в эритроците – важного гематологического показателя для спортсменов, особенно при аэробных физических нагрузках. Содержание базофильных лейкоцитов у спортсменов основной группы статистически значимо ($p < 0,05$) снизилось к концу периода наблюдения (табл. 3), что свидетельствует о повышении иммунной резистентности.

Показатели клеточного иммунитета спортсменов. Определение субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток и экспрессии мембранных и внутриклеточных маркеров иммуноцитов является важным диагностическим критерием, позволяющим оценить состояние иммунной системы и ее нарушения при различных патологических состояниях, в том числе при спортивных нагрузках. Исследованные показатели кле-

точного иммунитета у спортсменов основной и контрольной групп в начале исследования и в конце наблюдения представлены в табл. 3.

Все исследованные показатели клеточного иммунитета у спортсменов основной и контрольной групп в начале и в конце исследования находились в пределах референтных значений (см. табл. 3) [24, 25].

Цитокиновый профиль сыворотки крови спортсменов в начале и в конце периода наблюдения. Цитокины представляют собой биологически активные пептиды, обеспечивающие взаимодействие клеток иммунной, кровеносной, нервной и эндокринной систем. Они являются медиаторами при иммунном ответе, гемопоэзе и развитии воспаления и обладают аутокринной, паракринной и эндокринной активностью. Цитокины подразделяются на несколько групп: интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухолей, колониестимулирующие факторы и др. [24, 25]. Продуцентами цитокинов являются стромальные соединительнотканые клетки, которые преимущественно вырабатывают цитокины,

Таблица 3. Показатели клеточного иммунитета (в %) спортсменов в динамике ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа		Основная группа		Норма [24, 25]
	1-й день	28-й день	1-й день	28-й день	
В-лимфоциты CD19+	13,3 \pm 1,8	14,7 \pm 1,8	14,6 \pm 1,3	16,0 \pm 1,5	5–19
Т-лимфоциты CD3+	68,2 \pm 4,5	73,8 \pm 3,4	64,1 \pm 2,2	64,8 \pm 1,9	61–84
Т-хелперы CD3+CD4+	39,8 \pm 2,7	41,4 \pm 2,5	33,8 \pm 1,5	35,9 \pm 1,0	32–58
Т-цитотоксические лимфоциты CD3+CD8+	28,7 \pm 4,5	27,9 \pm 1,8	24,9 \pm 1,6	24,2 \pm 1,5	11–36
Т-активированные лимфоциты CD3+HLA-DR+	3,82 \pm 0,61	4,28 \pm 0,91	3,37 \pm 0,62	2,68 \pm 0,40	0–12
ИРИ CD4/CD8	1,57 \pm 0,31	1,56 \pm 0,28	1,40 \pm 0,09	1,53 \pm 0,10	1,0–2,0
NK-клетки CD3-CD16+CD56+	16,5 \pm 4,8	15,2 \pm 3,8	18,2 \pm 1,1	16,9 \pm 1,1	7–31
NKT-клетки CD3+CD16+CD56+	6,21 \pm 2,38	7,33 \pm 2,65	4,78 \pm 0,78	4,38 \pm 0,70	1–10
CD25-лимфоциты CD3+CD25+	4,45 \pm 0,58	4,93 \pm 0,59	3,41 \pm 0,10	3,30 \pm 0,28	1–12
CD95-клетки CD45+CD95+	4,19 \pm 0,72	4,33 \pm 1,48	4,72 \pm 0,72	4,41 \pm 0,76	2–12

участвующие в процессах кроветворения, моноциты и макрофаги, являющиеся продуцентами медиаторов воспаления, и лимфоциты, обеспечивающие развитие антигенспецифической составляющей иммунного ответа. Функциональная специализация CD4⁺ Т-лимфоцитов в процессе развития иммунного ответа обеспечивается их дифференцировкой на Т-лимфоциты-хелперы 1-го (Th1) и 2-го (Th2) типов, которые характеризуются различным спектром цитокинов [26, 27]. Установлено, что лимфоциты Th1 вырабатывают IL-2, IFN- γ , TNF- α и β , осуществляя развитие преимущественно клеточного иммунного ответа. Субпопуляция Th2 продуцирует IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 и IL-13 и ответственна за развитие гуморального иммунного ответа [28]. Как правило, соотношение Th1- и Th2-лимфоцитов изменяется при различных типах иммунного ответа, и данный эффект может быть непосредственно как причиной, так и следствием иммунного нарушения.

Спектр исследованных в работе цитокинов можно разделить на следующие группы: регуляторы дифференцировки Th1/Th2-клеточных популяций (IL-4, IFN- γ , IL-12p70, IL-13, IL-18); регуляторы гемопоэза (GM-CSF, IL-2, IL-5, IL-6); воспалительные факторы и индукторы апоптоза (TNF- α , IL-1 β).

В результате изучения цитокинового профиля сыворотки крови у спортсменов, потреблявших в течение 4 нед ВСАА, выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня IL-4 и тенденция ($p < 0,10$) к повышению содержания IL-18. В контрольной группе спортсменов содержание исследованных цитокинов в сыворотке крови статистически значимо не изменилось. Основными продуцентами IL-4 являются Th2-лимфоциты. IL-4 вызывает пролиферацию тимоцитов и активированных зрелых Т-клеток, действуя сильнее на CD8⁺, чем на CD4⁺-лимфоциты; среди последних на IL-4 реагируют только Th2, т.е. его продуценты. Он обуславливает также пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, способствует развитию аллергических реакций, усиливая выработку IgE, IgG1 [29]. IL-4 оказывает противовоспалительное действие, подавляя функции макрофагов и секрецию ими IL-1, TNF- α и IL-6. IL-18 принадлежит к семейству IL-1, синтезируется макрофагами и другими клетками организма, играет значительную роль в инфекционных и аутоиммунных заболеваниях, является IFN- γ -индуцирующим фактором [30].

Обогащение рациона спортсменов ВСАА оказывает иммуностропное действие за счет влияния на окислительный стресс, синтез белков, РНК и ДНК в ответ на стимулирующее воздействие [31]. ВСАА используются в метаболизме практически всех клеток, принимающих участие в регуляции иммунного ответа [32]. В настоящее время доказано, что клетки иммунной системы (лимфоциты, моноциты, нейтрофилы и т.д.) экспрессируют дегидрогеназу и декарбоксилазу, которые участвуют в процессах окисления ВСАА. Повышение уровня ВСАА, индукция окислительных процессов в клетках вызывают активацию mTORC1 (серин/треонинкиназа

Таблица 4. Уровень цитокинов Th1/Th2 (пг/мл) в сыворотке крови спортсменов в начале исследования и в конце периода наблюдения (Me, min–max)

Цитокин	Контрольная группа		Основная группа	
	1-й день	28-й день	1-й день	28-й день
GM-CSF	0,4 0,0–0,72	0,5 0,0–0,71	0,5 0,20–1,49	0,5 0,0–0,92
IFN- γ	19,7 12,36– 35,62	20,3 33,17– 10,22	21,3 3,27– 55,62	29,41 10,2– 52,1
IL-1 β	3,0 0,0–3,73	2,8 0,0–5,45	2,9 0,0–5,74	2,8 1,15–5,45
IL-12p70	2,2 0,0–3,83	2,1 0,0–3,71	2,2 1,29–3,33	2,1 0,0–3,71
IL-13	1,3 0,81–4,46	1,5 0,98–5,13	1,4 0,48–6,15	1,4 1,11–5,13
IL-18	72,2 37,01– 247,39	71,5 34,05– 242,57	89,0 40,81– 247,39	133,9 56,16– 241,89
IL-2	4,6 0,0–8,21	3,9 0,0–7,98	4,6 1,54–30,17	3,1 0,0–16,42
IL-4	1,6 1,58–1,75	1,6 0,87–1,74	1,6 0,0–2,62	1,3* 0,0–1,75
IL-5	3,5 0,0–7,54	3,3 0,0–7,48	3,5 0,98–7,48	3,5 1,97–7,48
IL-6	3,4 0,0–6,75	3,6 0,0–6,69	5,9 0,0–23,63	5,8 0,0–13,88
TNF- α	2,9 0,90–5,74	2,7 0,82–5,20	2,7 0,91–12,64	2,4 0,0–3,83

Примечание. * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя в 1-й день обследования.

комплекс 1) [33]. mTOR-сигнальный путь, в частности mTORC1, играет ключевую роль в регуляции клеточного роста, дифференцировке и выживаемости клеток, а также многих метаболических процессов [34]. Дальнейшая модуляция TGF- β 1/SMAD сигнального пути способствует снижению уровней TGF- β 1, IL-6, IL-10 [35]. Этот механизм может объяснить снижение уровня IL-4 при добавлении ВСАА в рацион по сравнению с началом обследования и тенденцию к росту IL-18. Активация указанных сигнальных путей способствует переключению Th2-иммунного ответа на преимущественную продукцию цитокинов Th1 [36]. Следовательно, иммуностропное действие ВСАА заключается в подавлении активации лимфоцитов Th2 и стимуляции Th1-клеток, обеспечивая активность клеточного иммунитета.

Таким образом, в результате проведенного комплексного обследования спортсменов-единоборцев, употреблявших в течение 4 нед тренировочного периода ВСАА в дополнение к основному рациону, установлено:

- повышение величины фазового угла, характеризующего состояние клеток организма, уровень общей работоспособности и интенсивности обмена веществ, и тенденция к увеличению мышечной массы к концу периода наблюдения;
- повышение содержания гемоглобина в эритроците;

- снижение содержания в сыворотке крови базофильных лейкоцитов, что свидетельствует о повышении резистентности организма к аллергическим реакциям;
- биомаркером иммуотропного влияния ВСАА является супрессия продукции IL-4, синтезируемого лимфоцитами Th2, с переключением ответа на клеточный иммунитет.

Результаты настоящего исследования представляют доказательную базу эффективности использования ВСАА в спортивной нутрициологии для поддержания спортивной

работоспособности, иммунной резистентности и адаптационного потенциала спортсменов-единоборцев.

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

Трушина Элеонора Николаевна (Trushina Eleonora N.) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Россия)

E-mail: trushina@ion.ru

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

Выборнов Василий Дмитриевич (Vybornov Vasily D.) – начальник отдела медико-биологического обеспечения ГБОУ «Центр спорта и образования «Самбо-70»» Департамента спорта г. Москвы (Москва, Россия)

E-mail: v.vybornov84@gmail.com

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

E-mail: riger@ion.ru

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

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

E-mail: mustafina@ion.ru

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

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

E-mail: t_solntseva@mail.ru

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

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

E-mail: andrey8407@mail.ru

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

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

E-mail: zilova@ion.ru

Раджаббадиев Раджаббади Магомедович (Radzhabkadiyev Radzhabkadi M.) – младший научный сотрудник лаборатории иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Россия)

E-mail: 89886999800@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3634-8354>

Литература

1. Дмитриев А.В., Гунина Л.М. Основы спортивной нутрициологии. СПб., 2018. 213 с.
2. Shimomura, Y. Nutritional effects of branched-chain amino acids on skeletal muscle // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. P. 529S–532S.
3. Шейбак В.М. Регуляция и патофизиологическое значение метаболизма аминокислот с разветвленной углеводородной цепью // *Здравоохранение.* 1999. № 6. С. 25–27.
4. Baquet A., Lavoinne A., Hue L. Comparison of the effects of various amino acids on glycogen synthesis, lipogenesis, and ketogenesis in isolated rat hepatocytes // *Biochem. J.* 1991. Vol. 273. P. 57–62.
5. Calder P.C., Newsholme P. Glutamine and the immune system // *Nutrition and Immune Function* / eds P.C. Calder, C.J. Field, H.S. Gill. Wallingford, New York : CABI Publishing; 2002. P. 109–132.
6. Meijer A.J. Amino acid regulation of autophagosome formation // *Methods Mol. Biol.* 2008. Vol. 445. P. 89–109.
7. Marc Rhoads J., Wu G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine // *Amino Acids.* 2009. Vol. 37. P. 111–122.
8. Potier M., Darcel N., Tome D. Protein, amino acids, and the control of food intake // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2009. Vol. 12. P. 54–58.
9. Vary T.C., Lynch C.J. Nutrient-signaling components controlling protein synthesis in striated muscle // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137. P. 1835–1843.
10. Rennie M.J., Bohe J., Smith K. et al. Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136. P. 264–268.
11. Shimomura Y. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise // *J. Nutr.* 2004. Vol. 134. P. 1583S–1587S.

12. Kim D.H., Kim S.H., Jeong W.S., Lee H.Y. Effect of BCAA intake during endurance exercises on fatigue substances, muscle damage substances, and energy metabolism substances // *J. Exerc. Nutr. Biochem.* 2013. Vol. 17. P. 169–180.
13. Contro V., Mancuso E.P., Proia P. Delayed onset muscle soreness (DOMS) management: present state of the art // *Trends Sport Sci.* 2016. Vol. 3. P. 121–127.
14. Avruch J., Long X., Ortiz-Vega S. et al. Amino acid regulation of TOR complex 1 // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2009. Vol. 296. P. 592–602.
15. Valovka T., Verdier F., Cramer R. et al. Protein kinase C phosphorylates ribosomal protein S6 kinase beta II and regulates its subcellular localization // *Mol. Cell. Biol.* 2003. Vol. 23. P. 852–863.
16. Wolfe R.R. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2017. Vol. 14. P. 30–41.
17. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Феоктисова А.И., Свяховская И.В. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания: утв. зам. главного государственного санитарного врача РФ Г.Г. Онищенко 26 февраля 1996 г. № CI-19/14-17. М. : Минздрав России, 1996. 124 с.
18. Сорвачева Т.Н., Мартинчик А.Н., Пырьева Е.А. Комплексная оценка фактического питания и пищевого статуса детей и подростков: утв. Решением Ученого совета ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава России 28 января 2014 г.
19. Мартинчик А.Н., Батурин А.К., Баева В.С., Пескова Е.В., Ларина Т.И., Забуркина Т.Г. Альбом порций продуктов и блюд. М. : Институт питания РАМН, 1995. 64 с.
20. Химический состав российских пищевых продуктов : справочник / под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. М. : ДеЛи принт, 2002. 236 с.
21. Frankenfield D., Roth-Yousey L., Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy nonobese and obese adults: a systematic review // *J. Am. Diet. Assoc.* 2005. Vol. 105. P. 775–789.
22. Никитюк Д.Б., Мирошникова Ю.В., Бурляева Е.А., Выборнов В.Д., Баландин М.Ю., Тимошенко К.Т. Методические рекомендации по питанию юных спортсменов / ФГБУН Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи. М., 2017. 133 с.
23. Зборовский А.Б., Зборовская И.А. Внутренние болезни в таблицах и схемах : справочник. 3-е изд. / под ред. Ф.И. Комарова. М. : Медицинское информационное агентство, 2011. 668 с.
24. Хаитов Р.М. Иммунология. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. 311 с.
25. Земсков А.М., Земсков В.М., Караулов А.В. Клиническая иммунология. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. 319 с.
26. Хайдуков С.В., Зурочка А.В. Цитометрический анализ субпопуляций Т-хелперов (Th1, Th2, Treg, Th1, Т-хелперы активированные) // *Мед. иммунология.* 2011. Т. 13, № 1. С. 7–16.
27. Кепшинский С.А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // *Иммунология.* 2002. № 2. С. 77–79.
28. Ярилин А.А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // *Иммунология.* 2001. № 4. С. 16–20.
29. Ярилин А.А. Основы иммунологии. М. : Медицина, 1999. 607 с.
30. Sugama S., Conti B. Interleukin-18 and stress // *Brain Res. Rev.* 2008. Vol. 58. P. 85–95.
31. Cruzat V.F., Krause M., Newsholme P. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2014. Vol. 11. P. 61–68.
32. Calder P.C. Branched-chain amino acids and immunity // *J. Nutr.* 2006. Vol. 136, N 1. P. 288S–293S.
33. Samuelsson H., Moberg M., Apró W., Ekblom B., Blomstrand E. Intake of branched-chain or essential amino acids attenuates the elevation in muscle levels of PGC-1 α mRNA caused by resistance exercise // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 311. P. E246–E251.
34. Maida A., Chan J.S.K., Sjoberg K.A., Zota A., Schmolli D., Kiens B. et al. Repletion of branched chain amino acids reverses mTORC1 signaling but not improved metabolism during dietary protein dilution // *Mol. Metab.* 2017. Vol. 6. P. 873–881.
35. Khedr N.F., Khedr E.G. Branched chain amino acids supplementation modulates TGF- β 1/Smad signaling pathway and interleukins in CCl4-induced liver fibrosis // *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2017. Vol. 31. P. 534–545.
36. Monirujjaman M., Ferdouse A. Metabolic and physiological roles of branched-chain amino acids // *Adv. Mol. Biol.* 2014. Vol. 2014. Article ID 364976. 6 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/364976>

References

1. Dmitriev A.V., Gunina L.M. Fundamentals of sports nutrition. Saint Petersburg, 2018: 213 p. (in Russian)
2. Shimomura Y. Nutritional effects of branched chain amino acids on skeletal muscle. *J Nutr.* 2006; 136: 529S–32S.
3. Sheybak V.M. Regulation and pathophysiological importance of metabolism of amino acids with branched hydrocarbon chain. *Zdravookhraneniye [Public Health].* 1999; (6): 25–7. (in Russian)
4. Baquet A., Lavoigne A., Hue L. Comparison of the effects of various amino acids on glycogen synthesis, lipogenesis, and ketogenesis in isolated rat hepatocytes. *Biochem J.* 1991; 273: 57–62.
5. Calder P.C., Newsholme P. Glutamine and the immune system. In: P.C. Calder, C.J. Field, H.S. (eds). *Gill Nutrition and Immune Function.* Wallingford, New York: CABI Publishing; 2002: 109–132.
6. Meijer A.J. Amino acid regulation of autophagosome formation. *Methods Mol Biol.* 2008; 445: 89–109.
7. Marc Rhoads J., Wu G. Glutamine, arginine, and leucine signaling in the intestine. *Amino Acids.* 2009; 37: 111–22.
8. Potier M., Darcel N., Tome D. Protein, amino acids, and the control of food intake. *Curr Opin. Clin Nutr Metab Care.* 2009; 12: 54–8.
9. Vary T.C., Lynch C.J. Nutrient-signaling components controlling protein synthesis in striated muscle. *J Nutr.* 2007; 137: 1835–43.
10. Rennie M.J., Bohe J., Smith K., et al. Branched-chain amino acids as fuels and anabolic signals in human muscle. *J Nutr.* 2006; 136: 264–8.
11. Shimomura Y. Exercise promotes BCAA catabolism: effects of BCAA supplementation on skeletal muscle during exercise. *J Nutr.* 2004; 134: 1583S–7S.
12. Kim D.H., Kim S.H., Jeong W.S., Lee H.Y. Effect of BCAA intake during endurance exercises on fatigue substances, muscle damage substances, and energy metabolism substances. *J Exerc Nutr Biochem.* 2013; 17: 169–80.
13. Contro V., Mancuso E.P., Proia P. Delayed onset muscle soreness (DOMS) management: present state of the art. *Trends Sport Sci.* 2016; 3: 121–7.
14. Avruch J., Long X., Ortiz-Vega S., et al. Amino acid regulation of TOR complex 1. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2009; 296: 592–602.
15. Valovka T., Verdier F., Cramer R., et al. Protein kinase C phosphorylates ribosomal protein S6 kinase beta II and regulates its subcellular localization. *Mol Cell Biol.* 2003; 23: 852–63.
16. Wolfe R.R. Branched-chain amino acids and muscle protein synthesis in humans: myth or reality? *J Int Soc Sports Nutr.* 2017; 14: 30–41.
17. Martinchik A.N., Baturin A.K., Feoktissova A.I., Svyakhovskaya I.V. Methodical recommendations for assessing the amount of food consumed by the method of 24-hour (daily) reproduction of food. Approved Deputy Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation G.G. Onishchenko February 26, 1996 No. CI-19/ 14-17. Moscow: Ministry of Health of the Russian Federation, 1996: 124 p. (in Russian)

18. Sorvacheva T.N., Martinchik A.N., Pyrieva E.A. Comprehensive assessment of the actual nutrition and nutritional status of children and adolescents: approved by the decision of the Academic Council of the Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Russia on January 28, 2014. (in Russian)
19. Martinchik A.N., Baturin A.K., Bayeva V.S., Peskova E.V., Larina T.I., Ziburkina T.G. Album portions of products and dishes. Moscow: Institut Pitaniya RAMN, 1995: 64 p. (in Russian)
20. The chemical composition of Russian food: a handbook. I.M. Skurikhina, V.A. Tutelyan (eds). Moscow: DeLi Print, 2002: 236 p. (in Russian)
21. Frankenfield D., Roth-Yousey L., Compher C. Comparison of predictive equations for resting metabolic rate in healthy non-obese and obese adults: a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2005; 105: 775–89.
22. Nikityuk D.B., Miroshnikova Yu.V., Burlyaeva E.A., Vybornov V.D., Balandin M.Yu., Timoshenko K.T. Methodical recommendations on nutrition for young athletes. Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety. Moscow, 2017: 133 p. (in Russian)
23. Zborovsky A.B., Zborovskaya I.A. Internal diseases in tables and diagrams. Handbook. 3rd edition. In: F.I. Komarov (ed.). Moscow: Meditsinskoe Informatsionnoe Agentstvo, 2011: 668 p. (in Russian)
24. Khaitov R.M. Immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2006: 311 p. (in Russian)
25. Zemskov A.M., Zemskov V.M., Karaulov A.V. Clinical immunology. Moscow: GEOTAR-Media, 2005: 319 p. (in Russian)
26. Khaidukov S.V., Zurochka A.V. Cytometric analysis of T-helper subpopulations (Th1, Th2, Treg, Th17, T-helper activated). *Meditsinskaya immunologiya [Medical Immunology]*. 2011; 13 (1): 7–16. (in Russian)
27. Kepshtinsky C. A. The role of T-helper types 1 and 2 in the regulation of cellular and humoral immunity. *Immunologiya [Immunology]*. 2002; (2): 77–9. (in Russian)
28. Yarilin A.A. Symbiotic relationships of cells of the immune system. *Immunologiya [Immunology]*. 2001; (4): 16–20. (in Russian)
29. Yarilin A.A. Basics of immunology. Moscow: Meditsina, 1999: 607 p. (in Russian)
30. Sugama S., Conti B. Interleukin-18 and stress. *Brain Res Rev.* 2008; 58: 85–95.
31. Cruzat V.F., Krause M., Newsholme P. Amino acid supplementation and impact on immune function in the context of exercise. *J Int Soc Sports Nutr.* 2014; 11: 61–8.
32. Calder P.C. Branched-chain amino acids and immunity. *J Nutr.* 2006; 136 (1): 288S–93S.
33. Samuelsson H., Moberg M., Apró W., Ekblom B., Blomstrand E. Intake of branched-chain or essential amino acids attenuates the elevation in muscle levels of PGC-1 α mRNA caused by resistance exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 311: E246–51.
34. Maida A., Chan J.S.K., Sjöberg K.A., Zota A., Schmoll D., Kiens B., et al. Repletion of branched chain amino acids reverses mTORC1 signaling but not improved metabolism during dietary protein dilution. *Mol Metab.* 2017; 6: 873–81.
35. Khedr N.F., Khedr E.G. Branched chain amino acids supplementation modulates TGF- β 1/Smad signaling pathway and interleukins in CCl₄-induced liver fibrosis. *Fundam Clin Pharmacol.* 2017; 31: 534–45.
36. Monirujjaman M., Ferdouse A. Metabolic and physiological roles of branched-chain amino acids. *Adv Mol Biol.* 2014; 2014: ID 364976. 6 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/364976>

Для корреспонденции

Рахманов Рафаиль Салыхович – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина, д. 10/1
 Телефон: (831) 465-46-42
 E-mail: raf53@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1531-5518>

Рахманов Р.С., Богомолова Е.С., Хайров Р.Ш.

Характеристика рационов питания хоккеистов с различной массой тела и показателей их метаболического статуса

Estimation of the diet and metabolic status of hokkey players with different body mass

Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Khayrov R.Sh.

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия
 Privolzhsky Research Medical University, Nizhniy Novgorod, Russia

Интенсивные физические нагрузки могут приводить к эндогенной интоксикации организма спортсменов. Возникает метаболический стресс, обусловленный ускорением пластического и энергетического обмена и накоплением продуктов неполного метаболизма, активизируются процессы перекисного окисления липидов, происходят изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе организма. Одним из первых и мощных средств восстановления является питание.

Цель работы – оценка биохимических показателей крови, характеризующих метаболические процессы организма, у спортсменов с различной массой тела (МТ) при организованном питании.

Материал и методы. Обследованы 3 группы хоккеистов в возрасте $26,4 \pm 0,8$ года, играющие в Континентальной хоккейной лиге, с различной МТ: ниже 25-го квартиля – 1-я группа ($n=7$), выше 75-го квартиля – 3-я ($n=9$) и в зоне 25–75-го квартиля – 2-я ($n=17$). Проанализированы меню-раскладки для оценки потребления пищевых веществ и энергии за сутки. Биохимические показатели крови, характеризующие метаболический статус организма (концентрацию общего белка, мочевины, креатинина, глюкозы, общего холестерина, холестерина липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, активность креатинкиназы-МВ, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, уровень тестостерона и кортизола), определяли через 2,5 и 4 мес игр. Рассчитывали индексы анаболизма, коэффициенты атерогенности и де Ритиса.

Результаты и обсуждение. Энергетическая ценность рациона ($6693,5$ ккал/сут) в целом соответствовала суточным потребностям спортсменов (от $5953,2$ до $6494,4$ ккал/сут). Его калорийность у лиц 1-й группы была выше рекомендованной на 13,5%, 2-й – на 3,1%, у спортсменов 3-й группы соответствовала потребности в расчете на 1 кг МТ. Содержание белка превышало норму

Для цитирования: Рахманов Р.С., Богомолова Е.С., Хайров Р.Ш. Характеристика рационов питания хоккеистов с различной массой тела и показателей их метаболического статуса // Вopr. питания. 2019. Т. 88, № 4. С. 57–65. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10042

Статья поступила в редакцию 24.04.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Rakhmanov R.S., Bogomolova E.S., Khayrov R.Sh. Estimation of the diet and metabolic status of hokkey players with different body mass. Vopr. pitaniia [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 57–65. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10042 (in Russian)

Received 24.04.2019. **Accepted** 15.07.2019.

для лиц 1–3-й групп на 51,4–27,0%; жиров – на 34,0–12,4%. Количество углеводов соответствовало норме только для лиц 1-й группы. Спортсмены 2-й и 3-й групп недополучали углеводы соответственно на 6,7 и 13,8%. Концентрация тестостерона была в пределах нормы, кортизола – значительно выше нормы. Индекс анаболизма свидетельствовал о перетренированности лиц 1-й и 2-й групп на всех этапах наблюдения, а 3-й группы – через 4 мес игр. Уровень мочевины при повторном обследовании статистически значимо повысился и превышал норму соответственно на 30,4; 27,4 и 25,3%, возрастало содержание креатинина. Через 2,5 мес игр уровень общего холестерина у лиц 2-й и 3-й групп был выше, чем в 1-й группе, но не выходил за пределы референтных границ; через 4 мес он превысил норму. Концентрация липопротеинов высокой плотности была ниже или на нижней границе нормы; низкой плотности в динамике наблюдения в 1-й группе незначительно повысилась, во 2-й и 3-й группах выходила за пределы нормы. Индекс атерогенности увеличился, превысив возрастную норму во всех группах наблюдения. Активность креатинкиназы-MB выходила за пределы нормы у хоккеистов всех групп, а активность аспартатаминотрансферазы возросла у спортсменов 2-й и 3-й групп, превысив норму. Коэффициент де Ритиса у спортсменов всех групп при каждом исследовании был выше нормы.

Заключение. У хоккеистов признаки катаболизма были более выражены в 1-й группе, менее – в 3-й (уровень кортизола). О системном метаболическом сдвиге в сторону усиления катаболизма белка в такой же последовательности свидетельствовали концентрация мочевины и креатинина и коэффициент де Ритиса. Нарушения липидного обмена были более выражены у лиц 2-й и 3-й групп. Биохимические показатели свидетельствовали о наличии перетренированности, гипоксии в клетках сердечной мышцы и об активизации биохимических процессов в сторону глюконеогенеза, что подтверждается данными о недостаточном потреблении с рационом углеводов.

Ключевые слова: хоккей с шайбой, рацион питания, масса тела, биохимические показатели, метаболический статус

Intense physical activity can lead to endogenous intoxication of the organism of athletes. Metabolic stress occurs due to the acceleration of plastic and energy exchanges and the accumulation of products of incomplete metabolism, lipid peroxidation processes are activated, changes occur in the hypothalamic-pituitary-adrenal system of the organism. One of the first and most powerful means of recovery is nutrition.

The aim of the work is to evaluate biochemical blood parameters characterizing the metabolic processes in athletes with different body weight under organized nutrition.

Material and methods. Three groups of hockey players aged 26.4 ± 0.8 years old were examined, playing in the Continental Hockey League, with different body mass (BM): below the 25th quartile – 1st (n=7), above 75th quartile – 3rd (n=9) and in the zone of 25–75 quartile – 2nd (n=17). For the assessment of the consumption of nutrients and energy per day, menu layouts have been analyzed. Blood biochemical parameters (total protein, urea, creatinine, glucose, total cholesterol, high and low density lipoprotein cholesterol, triglycerides, creatine kinase-MB, alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase (AST), testosterone and cortisol), characterizing the metabolic status of the organism, have been determined through 2.5 and 4 months of games. The anabolism index, atherogenic index and De Ritis Ratio have been calculated.

Results and discussion. The energy value of the diet (6693.5 kcal/day), in general, corresponded to the daily needs of athletes (from 5953.2 to 6494.4 kcal/day). Daily calorie intake in the individuals of group 1st was higher than recommended by 13.5%, 2nd – by 3.1%, 3rd – corresponded to the need per 1 kg of BM. Protein level exceeded the norm for individuals of groups 1–3 by 51.4–27.0%; fats – by 34.0–12.4%. The amount of carbohydrates complied with the norm only for persons of group 1st. Athletes of groups 2nd and 3rd received less carbohydrates, respectively by 6.7 and 13.8%. Testosterone level was within the normal range, while cortisol level was significantly higher than norm. The anabolism index indicated that individuals from groups 1st and 2nd were overtraining at all stages of observation, and group 3rd – after 4 months of games. Urea level in the re-examination significantly increased and exceeded the norm by 30.4, 27.4 and 25.3%, respectively, creatinine level also elevated. After 2.5 months of games, total cholesterol in individuals of groups 2nd and 3rd was higher than in group 1st, but did not go beyond the reference limit; after 4 months it exceeded the norm. High-density lipoproteins were lower or within low norm limit; low-density lipoproteins in group 1st slightly increased, and in group 2nd and 3rd exceeded the norm. Atherogenic index increased, exceeding the age norm in all groups. Creatine kinase-MB went beyond the normal range in hockey players of all groups. AST increased in groups 2nd and 3rd, exceeding the norm. De Ritis Ratio in athletes of all groups in each study was above the norm.

Conclusion. In hockey players, signs of catabolism were more pronounced in group 1st, less than in 3rd (cortisol level). The systemic metabolic shift towards an increase in protein catabolism in the same sequence was indicated by the level of urea and creatinine and De Ritis Ratio. Lipid metabolism disorders were more pronounced in individuals of groups 2nd and 3rd. Biochemical indicators showed the presence of overtraining, hypoxia in the heart muscle cells and the activation of biochemical processes in the direction of gluconeogenesis, which was confirmed by the data on insufficient consumption of diet carbohydrates.

Keywords: ice hockey, diet, body weight, biochemical parameters, metabolic status

Правильно организованное питание и проводимая фармакологическая поддержка являются важными компонентами подготовки спортсмена, в том числе и хоккеиста, для поддержания его оптимальной спортивной формы, быстрого восстановления и реабилитации после травм и переутомления. Средства и способы восстановления физической работоспособности спортсменов должны вытекать из характера выполняемой работы. Одним из первых и мощных средств восстановления является питание. Именно оно в первую очередь способ-

но расширить границы адаптации организма спортсмена к экстремальным физическим нагрузкам [1]. Однако интенсивные нагрузки могут приводить к эндогенной интоксикации организма спортсменов. Возникает так называемый метаболический стресс, обусловленный ускорением пластического и энергетического обмена и накоплением продуктов неполного метаболизма [2], активизируются процессы перекисного окисления липидов, происходят изменения в гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе организма [3–5]. Продукты

неполного метаболизма выступают в качестве токсикантов и негативно воздействуют на детоксикационные и антиокислительные процессы в организме. Физические нагрузки оказывают влияние на состояние системы глутатиона [6]. Длительные физические нагрузки приводят к изменениям в микробиоте толстого кишечника: бактерии вырабатывают эндотоксины, которые при попадании в кровоток запускают системный воспалительный ответ иммунных клеток организма [7, 8].

В связи с этим актуальна разработка профилактических мероприятий по сохранению и восстановлению работоспособности спортсменов при значительных нагрузках [2]. В этом перечне и адекватное питание. Сбалансированная диета играет ключевую роль в обеспечении максимальной работоспособности организма и влияет на результат в спортивных состязаниях [9]. Благодаря хорошо подобранным стратегиям питания обеспечивается эффективность спортивных занятий и восстановление организма [10, 11].

Цель работы – оценка биохимических показателей крови, характеризующих метаболические процессы организма, у спортсменов с различной массой тела (МТ) при организованном питании.

Задачи исследования: оценить адекватность организованного питания хоккеистов по содержанию макронутриентов; сравнить поступление белков, жиров и углеводов в группах хоккеистов с различной МТ; оценить метаболический статус спортсменов в ходе игрового сезона на основе биохимических маркеров крови.

Материал и методы

Объектом наблюдения были профессиональные хоккеисты с шайбой, играющие в Континентальной хоккейной лиге, принявшие участие в исследовании на основе информированного добровольного согласия. Их возраст составил $26,4 \pm 0,8$ года. До 80,0% времени хоккейного сезона они проводили за пределами домашнего региона. В это время питание было организованным, а размеры порций основных блюд (салат, первое, второе) одинаковыми.

С использованием метода анализа меню-раскладок оценили потребление пищевых веществ и энергии за сутки (рассчитывали среднюю величину на человека) с применением таблиц химического состава пищевых продуктов [11, 12]. Проанализировано 6 вариантов суточных рационов: по два в дни до игры и по одному – в день игры.

На завтрак предлагали: овощную нарезку, 3 варианта каш на молоке (геркулесовая, манная, рисовая), омлет или яичницу-глазунью, сосиски молочные или говяжьи, творог полужирный 9,0%. На общем столе были сметана, мед, молоко сгущенное с сахаром 8,5% жирности, варенье из клубники, из вишни, паста «Нутелла», масло сливочное, чернослив, курага, изюм, сыр российский, сыр плавленый, буженина, ветчина, колбаса варено-копченая, кукурузные хлопья, мюсли, шоколад-

ные шарики, молоко пастеризованное 2,5%, кефир 1%, йогурт творожный, круассаны, торт «Медовик», чизкейк, блины, киви, нектарины, бананы, груши, сок яблочный, сок апельсиновый, нектар вишневый, кофе с сахаром и сливками, булочки французские, багет французский, тостовый хлеб.

В дни без игр чередовали 2 варианта обедов. Они включали по 3 разных салата, первых и вторых блюд, гарниров использовали гречу, рис, овощи на гриле, спагетти. Третьим блюдом были чай, кофе, морс, вода минеральная. В рационе были фрукты (бананы, груши, яблоки), йогурт питьевой, штрудель с яблоками или ассорти песочного пирожного. На общем столе выставляли сметану, хрен, горчицу, оливковое масло, бальзамический и соевый уксусы, зелень (укроп, петрушка), лук репчатый, чеснок зубчиками, томатный соус.

В день игр обед из расчета на 40 человек включал: морс ягодный (15 л), воду минеральную без газа (по 0,5 л – № 40), салат греческий с моцареллой или витаминный из капусты; рулеты с курагой и язык отварной (500/500 г); суп-лапшу куриную (без лука и зелени) или бульон куриный с яйцом и гренками; куриную грудку с шампиньонами под сливочным соусом, бедра куриные запеченные или стейк семги на гриле. Гарнирами служили спагетти, греча, овощи на гриле, рис. Соусы – болоньезе и карбонара. Напитки – чай, кофе со сливками и фрукты. Вместо сладкого блюда предлагали бутерброды с красной икрой.

В дни без игр было 2 варианта ужинов. В один из них входили салат (греческий, с отварным языком, овощной с тунцом), семга слабосоленая или сельдь тихоокеанская слабосоленая, суп (куриный бульон с яйцом, зеленью и гренками, крем-суп из шампиньонов), второе блюдо (филе бедра индейки, запеченное с сыром и черносливом, судак, запеченный с овощами в духовке, окорочка куриные запеченные, котлеты мясные, куриная печень, тушенная в сливках), рис с морепродуктами или лазанья мясная, соус (болоньезе, карбонара), гарнир (спагетти, греча), хлеб (ржаной из муки обойной, пшеничный 1-го сорта), морс ягодный, йогурт питьевой, мучные изделия (вареники с вишней и с творогом, сырники творожные со сметаной и сгущенкой, блины, пирог с курагой, капустой, мясом и картошкой), паста «Нутелла», сыр гауда, бананы, арбуз, дыня, гранат.

Во второй вариант ужина входили такие блюда, как салаты (овощная нарезка, селедка под шубой, винегрет), семга слабосоленая, куриный бульон с яйцом, зеленью и гренками, куриное филе с грибами в сливочном соусе, палтус на пару, окорочка куриные жареные, капуста тушенная с уткой, пельмени из говядины, различные гарниры, соусы, напитки и фрукты.

Кроме того, хоккеисты ежедневно принимали специализированные пищевые продукты для питания спортсменов (СПППС) и спортивные напитки (СН): «BCAA-Pro» (содержит аминокислоты L-лейцин, L-изолейцин и L-валин, а также L-глутамин, витамин С, витамин B₆ и 5-метил-7-метоксиизофлавонол); «VP Laboratory

Daily» (содержит витамины, минеральные вещества, ферменты); «Арбуз» (содержит L-лейцин, изолейцин, L-валин, L-цитруллин, L-анилин, таурин, яблочную и лимонную кислоту, бикарбонат натрия и холекальциферол), «Банан» (содержит белки, углеводы, пищевые волокна, сахар, насыщенные жиры, холестерин, витамины А и С, минеральные вещества); напитки «Isostar Reload» и «EFS First Endurance», препарат, содержащий магний «Multipower Magnesium Liquid». В день игр они принимали углеводный напиток: перед игрой и после нее – изотонический напиток «Hypotonic Sport Drink», во время игры – изотонический раствор «Olimp Sport Nutrition».

Для исследования выделили 3 группы лиц с различной МТ: ниже 25-го квартиля ($n=7$) – 1-я группа, выше 75-го квартиля ($n=9$) – 3-я группа и входящие в зону от 25-го до 75-го квартиля ($n=17$) – 2-я группа. Рассчитали калорийность рациона (с учетом приема СПППС и СН), содержание и соотношение в нем белков, жиров и углеводов. Сравнили калорийность рациона и потребность в энергии и пищевых компонентах, определили поступление макронутриентов в расчете на 1 кг МТ хоккеистов в каждой группе [13].

Для оценки состояния метаболических процессов организма брали пробы крови после периода отдыха, исходя из положения о том, что при нормальном функционировании организма величины биохимических показателей возвращаются в пределы своих референтных границ [14, 15]. Всего было проведено 2 отбора проб: через 2,5 и 4 мес от начала игр после возвращения на базу. Первый отбор проб крови провели после проведения 8 встреч в сезоне игр, второй – после 24 встреч. Кровь брали утром натощак посредством венопункции локтевой вены. Обработку крови и получение сыворотки проводили стандартными методами. Образцы сыворотки крови анализировали с помощью стандартизованных коммерческих наборов реагентов на биохимическом автоматическом анализаторе «Konelab-20» (Thermo Fisher Scientific Inc., Финляндия) на содержание общего белка, мочевины, мочевой кислоты, креатинина, глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов высокой (ХС ЛПВП) и низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицеридов, креатинкиназы-МВ (КК-МВ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ). Тестостерон и кортизол определяли при помощи ИФА-диагностикумов (Вектор-Бест, РФ). Рас-

считывали индекс атерогенности. Для интегральной оценки состояния организма спортсменов рассчитывали индекс анаболизма (ИА) по формуле:

$$\text{ИА (\%)} = (\text{тестостерон/кортизол}) \times 100\%.$$

ИА \leq 3% свидетельствует о перетренированности организма спортсмена и о преобладании в нем катаболических процессов [16, 17]. Эти показатели определяли в каждой группе исследования.

Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программы статистической обработки данных StatEX-2004.2. Рассчитывали среднюю величину оцениваемых показателей, определяли достоверность различий по критерию Вилкоксона (для зависимых выборок) и Манна-Уитни (для независимых выборок).

Результаты и обсуждение

Калорийность рациона питания составила 6054 \pm 19 ккал/сут. Усредненные данные о количествах основных пищевых веществ, потребляемых спортсменами, представлены в табл. 1.

С учетом принимаемых СПППС и СН калорийность рациона питания увеличилась на 10,6% и составила 6693,5 ккал/сут (табл. 2).

Суммарное содержание белка в рационе составило 322,4 \pm 1,1 г, жиров – 241,4 \pm 0,7 г, углеводов – 808,0 \pm 3,7 г. Квота белка в энергетической ценности рациона достигала 19,3%, жиров – 32,5%, углеводов – 48,3%, т.е. доля белка и жира в калорийности рациона превышала рекомендуемый уровень, а углеводов была снижена.

Распределение по приемам пищи составило: на завтрак – 2002 \pm 17 ккал, на обед – 2234 \pm 41 ккал, на ужин – 2458 \pm 34 ккал, т.е. по калорийности доля завтрака составляла 29,9%, обеда – 33,4% и ужина – 36,7%. Калорийность обеда была меньше рекомендуемой при 3-разовом питании (норма – 35–40%), а ужин был несколько больше нормы (20–25%).

У 48,5% хоккеистов МТ выходила за границы 25–75-го квартилей. Из них 21,2% входили в группу ниже 25-го квартиля, 27,3% – выше 75-го квартиля. У лиц 1-й группы МТ составила 81,9 \pm 0,9 кг (78,0 \div 86,0 кг), 2-й группы – 90,16 \pm 1,16 кг (86,1 \div 93,9 кг), 3-й – 97,6 \pm 1,1 кг (94,0 \div 103 кг).

Таблица 1. Характеристика профиля потребления основных пищевых веществ хоккеистами

Макронутриенты	<i>M</i> \pm <i>m</i>	Витамины	<i>M</i> \pm <i>m</i>	Минеральные вещества	<i>M</i> \pm <i>m</i>
Белки, г:	–	Каротин, мг	11,4 \pm 0,1	Натрий, мг	5995,5 \pm 20,0
животные	184,0 \pm 0,6	А, мкг	3896 \pm 22	Калий, мг	5469 \pm 20
растительные	116,9 \pm 0,4	В ₁ , мг	6,0 \pm 0,04	Кальций, мг	962 \pm 3
Жиры, г:	–	В ₂ , мг	8,2 \pm 0,04	Фосфор, мг	2519 \pm 8
животные	141,2 \pm 0,5	В ₆ , мг	4,2 \pm 0,02	Магний, мг	301 \pm 1
растительные	82,1 \pm 0,2	РР, мг	148,2 \pm 0,6	Железо, мг	8,2 \pm 0,1
Углеводы, г	710,4 \pm 3,7	С, мг	287,6 \pm 1,7	–	–

Таблица 2. Потребление нутриентов со специализированными пищевыми продуктами для питания спортсменов и спортивными напитками

Витамины		Минеральные вещества		Другие нутриенты	
А, мг	3	Натрий, мг	1096	Аминокислоты, мг:	
С, мг	260	Калий, мг	809	Л-глутамин	1000
Е, мг	20	Кальций, мг	453	Л-лейцин	1000
В ₁ , мг	1,5	Железо, мг	37	Л-изолейцин	600
В ₂ , мг	1,7	Фосфор, мг	149	Л-валин	600
Ниацин, мг	35	Магний, мг	470	Смесь аминокислот (Л-лейцин, Л-изолейцин, Л-валин, L-цитруллин, L-аланин, L-таурин), г	
В ₆ , мг	12	Йод, мкг	514	Органические кислоты: яблочная, лимонная, г	
Фолиевая кислота, мкг	200	Цинк, мг	5	Смесь ферментов: папаин, диастаза, липаза, мг	
В ₁₂ , мкг	21	Медь, мг	2	Холестерин, мг	
Биотин, мкг	15	Марганец, мг	1	Ультрафильтрованный концентрат сывороточного белка, микрофильтрованный изолят сывороточного белка, казеинат кальция, α- и β-казеины, изолят молочного белка, яичный белок, пептиды с высоким содержанием глутамина, г	
Пантотеновая кислота, мг	10	Селен, мкг	3	Пищевые волокна, г	
D, МЕ	1100 (27,5 мкг)	Хром, мкг	2	Жиры, г	
–	–	Молибден, мкг	1	Углеводы, г	
					97,6

У хоккеистов 1-й группы на 1 кг МТ поступление макро-нутриентов было на 10,1% больше, чем у лиц 2-й группы, и на 19,2 %, чем у лиц 3-й группы.

Калорийность рациона питания у лиц 1-й группы превышала рекомендуемую на 13,5% (норма – 5405,4–5896,8 ккал/сут), для лиц 2-й группы – была выше на 3,1% (5953,2–6494,4 ккал/сут), а для лиц 3-й группы калорийность соответствовала потребности на 1 кг МТ (6441,6–7027,2 ккал/сут).

Содержание белка в рационе (322,4 г) превышало норму для лиц 1-й группы на 51,4%, 2-й группы – на 37,5%, 3-й группы – на 27,0%. При общем содержании жиров 241,4 г их количество превышало норму для лиц 1-й группы на 34,0%, 2-й группы – на 21,6%, 3-й группы – на 12,4%. Содержание углеводов (808,0 г) соответствовало норме только для лиц 1-й группы (786,2–851,8 г). Спортсмены 2-й и 3-й групп недополучали углеводы соответственно на 6,7% (при норме от 865,9 до 938,1 г) и 13,8% (при норме 937,0–1015,0 г).

При расчете на 1 кг МТ хоккеисты получали дозы белков и жиров, значительно превышающие рекомендуемые (табл. 3). Потребление углеводов соответствовало рекомендуемому уровню только для лиц 1-й группы. Энергетическая ценность рациона у лиц 1-й группы значительно превышало норму, 2-й группы – была несколько выше, а 3-й группы – в пределах границы нормы.

Оценивая биохимические показатели по группам наблюдения в динамике, остановились лишь на тех показателях, которые имели изменения. Так, уровень тестостерона в каждой группе по этапам наблюдения не изменился и был в пределах нормы. Однако у лиц с большей МТ он к 4-му месяцу игр превышал показатели у лиц в 1-й и 2-й группах. Уровень кортизола ни в динамике наблюдения, ни по группам достоверных различий не имел. При этом он был значительно выше нормы (табл. 4). Эти данные свидетельствовали, с одной стороны, о состоянии стресса у хоккеистов, с другой –

о превалировании катаболических процессов в организме. ИА свидетельствовал о перетренированности лиц 1-й и 2-й групп как на этапе 2,5 мес после игр, так и через 4 мес. Только лица 3-й группы на первом этапе наблюдения имели ИА, свидетельствующий об удовлетворительном состоянии организма, но через 4 мес игр он также снизился и свидетельствовал о перетренированности хоккеистов.

Статистически значимо нарастал уровень общего белка в крови спортсменов в 1-й и во 2-й группах (табл. 5). У лиц 3-й группы такие изменения не установлены. Уровень мочевины к 4-му месяцу наблюдения возрос во всех группах и выходил за пределы верхней границы нормы. Наиболее значимо он вырос у лиц в 1-й группе (на 30,4%), во 2-й и в 3-й группах – соответственно на 27,4 и 25,3%. У лиц всех 3 групп достоверно возрастал уровень креатинина. У лиц 1-й группы он практически достигал верхней границы нормы, во 2-й группе был незначительно ниже этой границы, а в 3-й группе рост отмечался в пределах референтных границ.

Определены сдвиги в состоянии липидного обмена (табл. 6). Например, уже через 2,5 мес игрового сезона концентрация ОХС у лиц 2-й и 3-й групп была статистически значимо выше, чем в 1-й группе, но не выходила в среднем за пределы референтных границ. Через 4 мес уровень ОХС у лиц 2-й и 3-й групп (несмотря на то

Таблица 3. Характеристика профиля потребления макронутриентов и суточной энергии в расчете на 1 кг массы тела у хоккеистов в зависимости от массы тела

Показатель	Рекомендованная норма [14]	Группа наблюдения		
		1-я	2-я	3-я
Белок, г	2,4–2,6	3,94	3,57	3,30
Жиры, г	2,0–2,2	2,95	2,68	2,47
Углеводы, г	9,6–10,4	9,87	8,96	8,28
Энергия, ккал	66–72,0	81,73	74,21	68,58

Таблица 4. Характеристика профиля гормонов у хоккеистов в динамике наблюдения ($M \pm m$)

Группа обследованных	Период наблюдения		p
	2,5 мес	4,0 мес	
<i>Тестостерон, нмоль/л (норма: 4,5–35,4)</i>			
1-я	20,2±2,9	22,6±2,8	0,297
2-я	22,4±1,4	21,7±1,6	0,34
3-я	25,8±2,5	24,3±4,4	0,29
	$p_{1-2}=0,363$	$p_{1-2}=0,358$	
	$p_{1-3}=0,055$	$p_{1-3}=0,043$	
	$p_{2-3}=0,057$	$p_{2-3}=0,046$	
<i>Кортизол, нмоль/л (норма: 190–690)</i>			
1-я	879,5±61,7	1003,3±78,7	0,12
2-я	1001,9±32,9	937,4±26,6	0,068
3-я	794,8±101,1	896,0±45,5	0,16
	$p_{1-2}=0,069$	$p_{1-2}=0,198$	
	$p_{1-3}=0,261$	$p_{1-3}=0,231$	
	$p_{2-3}=0,029$	$p_{2-3}=0,281$	
<i>ИА (норма >3,0)</i>			
1-я	2,3	2,25	0,001
2-я	2,2	2,31	0,003
3-я	3,25	2,71	0,22

что во 2-й группе достоверно не отличался от предыдущих показателей) выходил за верхнюю границу нормы.

Уровень ОХ ЛПВП у лиц 1-й группы во все периоды наблюдения был ниже нормы, а у лиц 2-й и 3-й групп – соответствовал ее нижней границе. При первичном

Таблица 6. Показатели липидного обмена организма хоккеистов в динамике наблюдения

Группа обследованных	Период наблюдения		p
	2,5 мес	4,0 мес	
<i>ОХС, ммоль/л (норма <5,2)</i>			
1-я	4,28±0,34	4,96±0,31	0,136
2-я	5,07±0,11	5,49±0,21	0,128
3-я	5,14±0,19	5,60±0,25	0,05
	$p_{1-2}=0,018$	$p_{1-2}=0,123$	
	$p_{1-3}=0,037$	$p_{1-3}=0,087$	
	$p_{2-3}=0,058$	$p_{2-3}=0,337$	
<i>ОХ ЛПВП, ммоль/л (норма: 1,55–5,55)</i>			
1-я	1,31±0,03	1,34±0,02	0,204
2-я	1,50±0,04	1,44±0,07	0,252
3-я	1,51±0,07	1,59±0,07	0,185
	$p_{1-2}=0,006$	$p_{1-2}=0,23$	
	$p_{1-3}=0,043$	$p_{1-3}=0,005$	
	$p_{2-3}=0,47$	$p_{2-3}=0,113$	
<i>ОХ ЛПНП, ммоль/л (норма <3,37)</i>			
1-я	3,03±0,28	3,37±0,24	0,206
2-я	3,49±0,15	3,46±0,17	0,449
3-я	3,59±0,15	3,53±0,15	0,468
	$p_{1-2}=0,045$	$p_{1-2}=0,318$	
	$p_{1-3}=0,08$	$p_{1-3}=0,338$	
	$p_{2-3}=0,455$	$p_{2-3}=0,479$	
<i>Коэффициент атерогенности (возрастная норма <2,5)</i>			
1-я	2,27±0,23	2,69±0,21	0,045
2-я	2,40±0,14	2,86±0,21	0,31
3-я	2,45±0,16	2,53±0,07	0,004

Здесь и в табл. 7: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 5. Показатели белкового обмена организма хоккеистов в динамике наблюдения ($M \pm m$)

Группа обследованных	Период наблюдения		p
	2,5 мес	4,0 мес	
<i>Общий белок, г/л (норма: 64–83)</i>			
1-я	74,8±1,2	78,9±1,1	0,03
2-я	76,4±0,8	78,2±0,9	0,05
3-я	77,1±1,3	77,6±1,7	0,4
	$p_{1-2}=0,205$	$p_{1-2}=0,458$	
	$p_{1-3}=0,077$	$p_{1-3}=0,265$	
	$p_{2-3}=0,327$	$p_{2-3}=0,356$	
<i>Мочевина, ммоль/л (норма: 2,2–7,2)</i>			
1-я	6,58±0,62	8,58±0,65	0,04
2-я	6,34±0,52	8,08±0,53	0,017
3-я	6,24±0,41	7,82±0,20	0,006
	$p_{1-2}=0,402$	$p_{1-2}=0,376$	
	$p_{1-3}=0,238$	$p_{1-3}=0,232$	
	$p_{2-3}=0,455$	$p_{2-3}=0,437$	
<i>Креатинин, мкмоль/л (норма: 62–115)</i>			
1-я	85,2±4,6	113,4±2,3	0,004
2-я	82,4±3,4	108,8±3,0	0,0005
3-я	78,9±5,6	97,0±3,4	0,05
	$p_{1-2}=0,255$	$p_{1-2}=0,123$	
	$p_{1-3}=0,177$	$p_{1-3}=0,008$	
	$p_{2-3}=0,263$	$p_{2-3}=0,018$	

исследовании сывороток уровень ОХ ЛПВП у лиц 2-й и 3-й групп был статистически значимо выше, чем у лиц 1-й группы, но затем достоверные различия выявлялись только между показателями обследованных лиц 1-й и 3-й групп. Уровень ОХ ЛПНП при первом исследовании только у лиц 1-й группы был в пределах нормы, во 2-й и в 3-й группах – превышал норму. В динамике наблюдения содержание в сыворотке крови ОХ ЛПНП у лиц 1-й группы незначительно повысилось, но оно не превысило верхнюю границу нормы, во 2-й и 3-й группах – оставалось на прежнем уровне, выходящем за пределы нормы. Эти изменения приводили к увеличению ИА, который через 4 мес игр превышал возрастную норму во всех группах наблюдения.

В начале сезона активность КК-МВ у лиц 3-й группы выходила за пределы верхней референтной границы (табл. 7). В дальнейшем уровни КК-МВ выходили за пределы границ нормы у хоккеистов всех групп, хотя средние показатели достоверно не различались. Обращал внимание рост АСТ у лиц во 2-й и 3-й группах. При первом исследовании сыворотки крови у лиц 3-й группы АСТ выходила за пределы нормы, а через 4 мес игр превышающие референтную границу уровни отмечены и у спортсменов 2-й и 3-й групп. Коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) у спортсменов всех групп при каждом исследовании был выше нормы.

Ранее нами были изучены показатели, характеризующие метаболические процессы организма хоккеистов без разделения на группы по МТ [18]. Данные определения кортизола показали, что хоккейный сезон осуществлялся на фоне психоэмоционального напряжения. Превалировали катаболические процессы. Энергетические потребности компенсировались за счет белкового

(снижение общего белка, повышение концентраций мочевины и мочевой кислоты до патологических значений) и липидного обмена (разбалансировка нормальных метаболических механизмов обмена липидов). Уровень магния колебался в пределах нижней референтной границы, уменьшалось депо железа, что подтверждалось снижением уровня ферритина к концу сезона игр на 37%. Активность КК-МВ превышала верхнюю границу референтных значений, что доказывало неблагоприятное влияние нагрузок на сердечную мышцу. Снижалась активность щелочной фосфатазы. Вместе с тем особенности состояния метаболических процессов организма у лиц с различной МТ не были оценены.

При оценке биохимических показателей крови у хоккеистов по выделенным нами трем группам был определен ряд особенностей, связанных с питанием. Например, более выраженные признаки катаболизма в 1-й группе, менее – в 3-й (концентрация кортизола). О системном метаболическом сдвиге в сторону усиления катаболизма белка в такой же последовательности свидетельствовали концентрация мочевины и креатинина и коэффициент де Ритиса [19].

Нарастали признаки нарушения обмена жиров, более выраженные у хоккеистов 2-й и 3-й групп. Дислипидемия – важнейший фактор сердечно-сосудистого риска. Подобный дисбаланс в метаболизме жиров, по всей видимости, вызван тем, что повышенный уровень кортизола для усиления энергетических процессов вызывает мобилизацию липидов и жирных кислот, следствием чего может являться гиперхолестеринемия [20].

У лиц всех 3 групп уже в начале сезона определялись явления перетренированности, причем и у лиц 3-й группы эти признаки нарастали, что подтверждалось индексом анаболизма. О гипоксии в клетках сердечной мышцы уже в начале сезона игр свидетельствовали данные об активности КК-МВ. Позже признаки гипоксии нарастали у хоккеистов 1-й и 2-й групп. Рост активности АСТ свидетельствовал об активизации биохимических процессов в организме, обеспечивающих глюконеогенез (процесс синтеза глюкозы не из углеводов). Это подтверждает полученные нами данные о недостаточном потреблении углеводов хоккеистами 2-й и 3-й групп. Однако наиболее выражено эта недостаточность определена в 3-й группе.

Таким образом, энергетическая ценность рациона в целом соответствовала суточным потребностям спортсменов, специализирующихся в игровых видах спорта (от 5953,2 до 6494,4 ккал/сут). Однако питание наблюдаемой группы хоккеистов не было сбалансировано по основным нутриентам за счет превалирования белков в целом и животных в частности, а также жиров. Квота углеводов была недостаточной. Это обуславливает необходимость повышения квоты углеводов, снижения белка и жиров для обеспечения оптимального соотношения макроэлементов в рационе.

Использованный нами дифференцированный подход к оценке биохимических показателей крови хоккеистов

Таблица 7. Характеристика профиля состояния сердечной мышцы хоккеистов в динамике наблюдения

Группа обследованных	Период наблюдения		p
	2,5 мес	4,0 мес	
<i>КК-МВ, Ед/л (норма <25)</i>			
1-я	24,88±1,29	27,48±2,20	0,264
2-я	23,76±1,10	27,53±1,90	0,099
3-я	25,47±1,23	25,34±2,05	0,435
	$p_{1-2}=0,171$	$p_{1-2}=0,356$	
	$p_{1-3}=0,334$	$p_{1-3}=0,232$	
	$p_{2-3}=0,369$	$p_{2-3}=0,23$	
<i>АСТ, Ед/л (норма <35)</i>			
1-я	33,67±3,78	34,20±1,24	0,427
2-я	30,93±1,93	37,75±2,08	0,05
3-я	36,43±3,98	44,00±3,95	0,042
	$p_{1-2}=0,268$	$p_{1-2}=0,337$	
	$p_{1-3}=0,284$	$p_{1-3}=0,338$	
	$p_{2-3}=0,09$	$p_{2-3}=0,437$	
<i>Коэффициент де Ритиса (норма: 0,9–1,3)</i>			
1-я	1,65±0,16	1,76±0,10	0,017
2-я	1,56±0,17	1,81±0,20	0,03
3-я	1,54±0,09	1,69±0,09	0,06

с различной МТ при организованном питании позволил выявить особенности в метаболическом статусе организма. Значительные физические нагрузки (что подтверждалось ИА) способствовали катаболическим процессам. При этом наиболее значимые донозологические признаки нарушения здоровья определены у лиц с меньшей МТ, вероятно, за счет более значимых для их организма нагрузок. Результаты работы указывают на важность организации рационального питания с учетом МТ спортсменов.

Выводы

1. Рацион питания для хоккеистов с различной МТ не адекватен по макроэлементам: для всех спортсменов отмечено превышение поступления белков и жиров; для хоккеистов с МТ, входящей в диапазоны от 25-го до 75-го квартиля и более 75-го квартиля, – недостаточно углеводов. Высокий уровень кортизола, рост активности АСТ в динамике наблюдения свидетельствовали о преобладании катаболических процессов в организме, обеспечивающих глюконеогенез.

2. Негативные сдвиги в обмене липидов были более выражены у хоккеистов с МТ, входящей в диапазоны от 25-го до 75-го квартиля и >75-го квартиля.

3. Негативное влияние на сердечную мышцу в более ранние сроки определено у лиц с меньшей МТ, что также отражает неблагоприятное влияние нагрузок на организм. Явления гипоксии миокарда в ходе игрового сезона нарастали у хоккеистов всех групп.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России (Нижний Новгород, Россия):

Рахманов Рафаиль Салыхович (Rakhmanov Rofail S.) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены

E-mail: raf53@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1531-5518>

Богомолова Елена Сергеевна (Bogomolova Elena S.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гигиены

E-mail: olenabgm@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1573-3667>

Хайров Рашид Шамильевич (Khairov Rashid Sh.) – клинический ординатор кафедры гигиены

E-mail: hairword@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6007-2036>

Литература

1. Медведев И.Б., Тарасов Б.А., Алехнович А.В., Штейнердт С.В., Бородин М.А. Организация спортивного питания в континентальной хоккейной лиге // Спортивная медицина: наука и практика. 2013. № 2. С. 46–48.
2. Кручинский Н.Г., Королевич М.П., Стаценко Е.А. Клинико-лабораторные проявления синдрома эндогенной интоксикации у высококвалифицированных спортсменов циклических видов спорта. Сообщение 1. Взаимосвязь с периодами годичного цикла подготовки // Здоровье для всех. 2015. № 1. С. 11–15.
3. Romain M., Duclos M., Foster C., Fry A., Gleeson M., Nieman D. et al. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome: Joint consensus statement of the European College of Sport Science (ECSS) and the American College of Sports Medicine (ACSM) // Med. Sci. Sports Exerc. 2013. Vol. 45, N 1. P. 186–205.
4. Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Разгулин С.А., Страхова Л.А., Чумаков Н.В., Бахмудов Н.Г. и др. Оценка адекватности восстановительного периода в профессиональной деятельности при физических и психозомональных нагрузках по гормональному статусу организма // Мед. альманах. 2017. № 2 (47). С. 146–150.
5. Рахманов Р.С., Груздева А.Е., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Сапожников М.А., Потапова И.А. и др. Изменение антиоксидантного статуса спортсменов при включении в рацион питания произведенных по криогенной технологии пищевых продуктов // Вопр. питания. 2017. Т. 86, № 4. С. 104–112.
6. Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Чумаков Н.В., Пискарев Ю.Г. Особенности функционирования системы глутатиона при физических нагрузках и влияние на нее алиментарных факторов // Спортивная медицина: наука и практика. 2017. Т. 7, № 2 (27). С. 39–45.
7. Gill S.K., Teixeira A., Rama L., Prestes J., Rosado F., Hankey J. et al. Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultra-marathon competition // Exerc. Immunol. Rev. 2015. Vol. 21. P. 114–128.
8. Gill S.K., Hankey J., Wright A., Marczak S., Hemming K., Allerton D.M. et al. The impact of a 24-h ultra-marathon on circulatory endotoxin and cytokine profile // Int. J. Sports Med. 2015. Vol. 36, N 8. P. 688–695.
9. Wierniuk A., Włodarek D. Estimation of energy and nutritional intake of young men practicing aerobic sports // Roczn. Panstw. Zakl. Hig. 2013. Vol. 64, N 2. P. 143–148.
10. Thomas D.T., Erdman K.A., Burke L.M. Joint Position of the American College of Sports Medicine, Academy of Nutrition and Dietetics, and Dietitians of Canada: nutrition and athletic performance // Med. Sci. Sports Exerc. 2016. Vol. 48, N 3. P. 543–568.
11. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских пищевых продуктов. М.: ДеЛи принт, 2002. 236 с.
12. Скурихин И.М., Волгарев М.Н. Химический состав пищевых продуктов: Справочные таблицы содержания основных пищевых веществ и энергетической ценности пищевых продуктов. Кн. 1. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Агропромиздат, 1987. 224 с.
13. Maughan R.J., Burke L.M., Dvorak J., Larson-Meyer D.E., Peeling P., Phillips S.M. et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete // Br. J. Sports Med. 2018 March 14. doi: 10.1136/bjsports-2018-099027
14. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Люблинский С.Л. Очерки спортивной фармакологии. Т. 4. Векторы энергообеспечения. М.; СПб.: Айсинг, 2014. 296 с.
15. Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Чумаков Н.В. Сывороточный оксид азота и адаптация к физическим нагрузкам на фоне приема продукта спортивного питания // Медицина труда и экология человека. 2017. № 1. С. 84–92.
16. Muhsin H., Aynur O., İlhan O., Mehmet S., Ozan S. Effect of increasing maximal aerobic exercise on serum muscles enzymes in professional field hockey players // Glob. J. Health Sci. 2015. Vol. 7, N 3. P. 69–74. doi: 10.5539/gjhs.v7n3p69
17. Фролова О.В., Кондакова Ю.А. Индекс анаболизма спортсменов высокой квалификации циклических видов спорта // Материалы VI Международной науч.-практ. конф. «Медицина: актуальные вопросы и тенденции развития», 2015. URL: <http://www.apriori-nauka.ru/media/med/6-2015/Frolova-Kondakova1.pdf>
18. Колесов С.А., Рахманов Р.С., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Хайров Р.Ш. Особенности метаболизма организма хоккеистов высшей квалификации в ходе соревновательного периода // Кубанский науч. мед. вестн. 2018. Т. 25, № 1. С. 82–87. doi: 10.25207/1608-6228-2018-25-1-82-97
19. Рослый И.М. Биохимические показатели в медицине и биологии. М.: МИА, 2015. 609 с.
20. Nasseu J.R., Ama Moor V.J., Takam R.D.M., Zing-Awona B., Azabji-Kenfack M., Tankeu F. et al. Cameroonian professional soccer players and risk of atherosclerosis // BMC Res. Notes. 2017. Vol. 10, N 1. P. 186. doi: 10.1186/s13104-017-2508-x

References

1. Medvedev I.B., Tarasov B.A., Alekhovich A.V., Shteynerdt S.V., Borodina M.A. Organization of sports nutrition in the Continental hockey league. Sportivnaya meditsina: nauka i praktika [Sports Medicine: Science and Practice]. 2013; (2): 46–8. (in Russian)

2. Kruchinskiy N.G., Korolevich M.P., Statsenko Ye.A. Clinical and laboratory manifestations of the endogenous intoxication syndrome in highly qualified athletes of cyclic sports. Report No. 1, Interrelation with the periods of the circannian cycle of training. *Zdorov'e dlya vsekh [Health for All]*. 2015; (1): 11–5. (in Russian)
3. Romain M., Duclos M., Foster C., Fry A., Gleeson M., Nieman D., et al. Prevention, diagnosis and treatment of the overtraining syndrome: Joint consensus statement of the European College of Sport Science (ECSS) and the American College of Sports Medicine (ACSM). *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45 (1): 186–205.
4. Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Razgulin S.A., Strakhova L.A., Chumakov N.V., Bakhmudov N.G., et al. Evaluation of the adequacy of the recovery period in professional activity in case of physical and psychoemotional stresses on the hormonal status of the organism. *Meditinskiy al'manakh [Medical Almanac]*. 2017; 47 (2): 146–50. (in Russian)
5. Rakhmanov R.S., Gruzdeva A.Ye., Blinova T.V., Strakhova L.A., Sapozhnikov M.A., Potapova I.A., et al. Change in the antioxidant status of athletes with the inclusion of cryogenic provision in the diet produced by cryogenic technology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (4): 104–12. (in Russian)
6. Kolesov S.A., Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Strakhova L.A., Chumakov N.V., Piskarev Yu.G. Features of the glutathione system functioning on exertion and the influence of nutritional factors on it. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika [Sports Medicine: Science and Practice]*. 2017; (2): 39–45. (in Russian)
7. Gill S.K., Teixeira A., Rama L., Prestes J., Rosado F., Hankey J., et al. Circulatory endotoxin concentration and cytokine profile in response to exertional-heat stress during a multi-stage ultra-marathon competition. *Exerc Immunol Rev*. 2015; 21: 114–28.
8. Gill S.K., Hankey J., Wright A., Marczak S., Hemming K., Allerton D.M., et al. The impact of a 24-h ultra-marathon on circulatory endotoxin and cytokine profile. *Int J Sports Med*. 2015; 36 (8): 688–95.
9. Wierniuk A., Włodarek D. Estimation of energy and nutritional intake of young men practicing aerobic sports. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013; 64 (2): 143–8.
10. Thomas D.T., Erdman K.A., Burke L.M. Joint Position of the American College of Sports Medicine, Academy of Nutrition and Dietetics, and Dietitians of Canada: nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 48 (3): 543–68.
11. Skurihin I.M., Tutelyan V.A. The chemical composition of Russian food. Moscow: DeLi print, 2002: 236 p. (in Russian)
12. Skurihin I.M., Volgarev M. N. The chemical composition of food: Reference tables, the content of basic nutrients and the energy value of food. Vol. I. 2nd ed. revised and additional. Moscow: Agropromizdat, 1987: 224 p. (in Russian)
13. Maughan R.J., Burke L.M., Dvorak J., Larson-Meyer D.E., Peeling P., Phillips S.M., et al. IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *Br J Sports Med*. 2018 March 14. doi: 10.1136/bjsports-2018-099027
14. Karkishchenko N.N., Uyba V.V., Karkishchenko V.N., Shustov Ye.B., Kotenko K.V., Lyublinskiy S.L. Reviews on sports pharmacology. Vol. 4. Energy Supply Vectors. Moscow; Saint Petersburg: Aysing, 2014: 296 p. (in Russian)
15. Kolesov S.A., Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Strakhova L.A. Serum nitric oxide and adaptation to physical exercises during the consumption of a sports nutrition product. *Meditcina truda i ekologiya cheloveka. [Occupational medicine and human ecology]*. 2017; (1): 84–92. (in Russian)
16. Muhsin H., Aynur O., İlhan O., Mehmet S., Ozan S. Effect of increasing maximal aerobic exercise on serum muscles enzymes in professional field hockey players. *Glob J Health Sci*. 2015; 7 (3): 69–74. doi: 10.5539/gjhs.v7n3p69
17. Frolova O.V., Kondakova Yu.A. Anabolism index of high qualification athletes of cyclic sports. In: Materials of the VI International Scientific and Practical Conference «Medicine: Topical Issues and Development Trends», 2015. URL: <http://www.apriori-nauka.ru/media/med/6-2015/Frolova-Kondakova1.pdf> (in Russian)
18. Kolesov S.A., Rakhmanov R.S., Blinova T.V., Strakhova L.A., Khayrov R.Sh. Features of metabolism of the highest qualification hockey players during a competition period. *Kubanskiy nauchniy meditsinskiy vestnik [Kuban Scientific Medical Bulletin]*. 2018; 25 (1): 82–7. (in Russian)
19. Rosliy I.M. Biochemical indicators in medicine and biology. Moscow: MIA. 2015: 609 p. (in Russian)
20. Nasseu J.R., Ama Moor V.J., Takam R.D.M., Zing-Awona B., Azabji-Kenfack M., Tankeu F., et al. Cameroonian professional soccer players and risk of atherosclerosis. *BMC Res Notes*. 2017; 10 (1): 186. doi: 10.1186/s13104-017-2508-x

Для корреспонденции

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

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

Телефон: (495) 698-53-30

E-mail: beketova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2810-2351>

Бекетова Н.А., Павловская Е.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Строкова Т.В.

Обеспеченность витаминами детей школьного возраста с ожирением

Biomarkers of vitamin status in obese school children

Beketova N.A., Pavlovskaya E.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Stroikova T.V.

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

Неадекватное потребление витаминов, отмечаемое у детей с ожирением, снижает активность иммунной системы, способствует усугублению обменных нарушений и развитию осложнений.

Цель работы – изучение обеспеченности витаминами и каротиноидами детей с ожирением.

Материал и методы. Оценена обеспеченность витаминами D, B₂, C, A, E и β-каротином по их содержанию в сыворотке крови 50 детей (из них 36% мальчики) в возрасте 11–17 лет [медиана (Me) – 14 лет] с ожирением [Z-score индекса массы тела (ИМТ) ≥ 2,0; Me – 2,86 SD].

Результаты и обсуждение. При отсутствии дефицита витамина C (аскорбиновая кислота > 0,4 мг/дл) и хорошей обеспеченности витамином A (ретинол < 30 мкг/дл у 8%) дефицит витаминов D [25(OH)D < 20 нг/мл], B₂ (рибофлавин < 5 нг/мл) и β-каротина (< 10 мкг/дл) выявлялся у 62, 39 и 74% детей. Сниженная концентрация токоферолов (< 0,8 мг/дл) обнаруживалась у 54% детей. Глубокий дефицит витамина D (< 10 нг/мл) выявлен у 24% детей с Z-score ИМТ ≥ 2,86 (медиана показателя) и не обнаружен у детей с более низкой массой тела, у которых концентрация β-каротина была выше в 1,5 раза (p < 0,05). Ни один ребенок не был обеспечен всеми 5 изученными витаминами и β-каротином. Полигиповитаминоз (сниженный уровень 3 витаминов и более) отмечен у 54% детей. Одновременно неоптимальный уровень в сыворотке крови аскорбиновой кислоты (< 50 мкмоль/л), β-каротина (< 0,4 мкмоль/л) и соотношения α-токоферол/холестерин (< 5,0 мкмоль/ммоль), ассоциированный с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, обнаружен у 28% детей. Между ИМТ и концентрацией 25(OH)D выявлена обратная связь (ρ = -0,313, p = 0,027), между уровнем β-каротина и атерогенного холестерина липопротеинов низкой плотности отмечена выраженная отрицательная корреляция (ρ = -0,514, p < 0,001).

Для цитирования: Бекетова Н.А., Павловская Е.В., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А., Строкова Т.В. Обеспеченность витаминами детей школьного возраста с ожирением // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 66–74. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10043

Статья поступила в редакцию 24.05.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Beketova N.A., Pavlovskaya E.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Sokolnikov A.A., Stroikova T.V. Biomarkers of vitamin status in obese school children. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 66–74. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10043 (in Russian)

Received 24.05.2019. **Accepted** 15.07.2019.

Заключение. Высокая частота сочетанной недостаточной обеспеченности детей с ожирением витамином D и антиоксидантами – токоферолом и каротиноидами – свидетельствует о важности коррекции витаминного статуса для снижения риска развития метаболического синдрома.

Ключевые слова: дети, ожирение, дефицит витаминов, сыворотка крови, 25-гидроксивитамин D, рибофлавин, токоферолы, ретинол, β-каротин, аскорбиновая кислота

Inadequate intake of vitamins, noted in children with obesity, reduces the immune system activity, contributes to the metabolic disorders aggravation and may result in comorbidity.

The aim of the work was to study sufficiency with vitamins and carotenoids of children with obesity.

Material and methods. Examination of vitamin D, B₂, C, A, E and β-carotene status in 50 children (male 36.0%) aged 11–17 years [median (Me) – 14 years] with obesity [Z-score body mass index (BMI) ≥2.0, Me=2.86] by determining serum biomarkers has been conducted.

Results and discussion. All of the children had an adequate supply with vitamin C (ascorbic acid level >0.4 mg/dL). Low vitamin A status (retinol <30 μg/dl) was revealed in 8% children. Deficiency of vitamin D [25(OH)D<20 ng/ml], vitamin B₂ (riboflavin <5 ng/ml) and β-carotene (<10 μg/dl) was detected in 62.0, 38.8 and 74.0% of obese children. The percentage of persons with reduced vitamin E serum level (<0.8 mg/dl) was amounted 54.0%. A severe vitamin D deficit (<10 ng/ml) has been detected in 24.0% of children with Z-score BMI ≥2.86 (median value) and has not been observed in children with lower body weight, whose serum β-carotene median was 1.5 fold higher (p<0.05). No one was adequately supplied with all 5 studied vitamins and β-carotene. The combined deficiency of 3 or more vitamins took place in 54.0% of obese children. Synchronously suboptimal serum level of ascorbic acid (<50 μmol/l), β-carotene (<0.4 μmol/l) and α-tocopherol/cholesterol ratio (<5.0 μmol/mmol) which is a cardiovascular disease risk factor, has been found in 28.0% of children. BMI was inversely associated with 25(OH)D serum concentration (ρ=-0.313, p=0.027). There was a pronounced negative correlation between serum level of β-carotene and atherogenic LDL cholesterol (ρ=-0.514, p<0.001).

Conclusion. The prevalence of combined vitamin D, tocopherol and carotenoids' inadequacy in obese children indicates the importance of vitamin status correction to reduce the risk of metabolic syndrome.

Keywords: obese children, vitamin deficiency, serum concentration, 25-hydroxy-vitamin D, riboflavin, tocopherols, retinol, beta-carotene, ascorbic acid

По данным мультицентрового обследования российских детей, распространенность ожирения, независимо от региона проживания, составляет в среднем 5,6% [1]. Наиболее выражен в последние годы был рост общей и первичной заболеваемости ожирением у подростков 15–17 лет, причем распространенность ожирения у мальчиков выше, чем у девочек [2, 3]. Ожирение в детском возрасте ассоциировано с нарушениями метаболизма углеводов и липидов, которые являются факторами риска развития сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2 типа, жирового гепатоза, бесплодия и других заболеваний [4].

Неадекватное потребление витаминов способствует усугублению обменных нарушений, снижает активность иммунной системы [5]. Исследование рациона более 2500 детей показало, что недостаточное потребление витаминов А, Е, РР, В₆ и В₁₂ достоверно коррелировало с повышенной массой тела [6]. Большинство исследований витаминного статуса детей с ожирением касается изучения взаимосвязи ожирения и наиболее распространенного среди российского на-

селения дефицита витамина D, метаболиты которого участвуют в регуляции иммунной системы, метаболических процессов, жировом обмене и взаимодействии с адипокинами жировой ткани [5, 7–9]. Показано, что недостаток витамина D у детей с ожирением является фактором риска развития инсулинорезистентности [5]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ожирение сопровождается снижением обеспеченности антиоксидантами – токоферолами и каротиноидами [10–12], что служит неблагоприятным фактором, существенно повышающим риск онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, особенно в старшем возрасте [13, 14].

Цель исследования – изучение обеспеченности детей с ожирением витаминами D, В₂, С, А, Е и β-каротином.

Материал и методы

В обсервационное поперечное исследование были включены 50 детей (мальчики – 36,0%) в возрасте

10–17 лет [медиана (*Me*) – 14 лет] с ожирением; *Z*-score индекса массы тела (ИМТ) $\geq 2,0$ (*Me* – 2,86), поступивших на лечение в отделение педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии».

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Все родители (или представители) детей подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: возраст младше 10 и старше 17 лет, *Z*-score ИМТ < 2 , ожирение вследствие других эндокринных заболеваний, ожирение вследствие травм гипоталамо-гипофизарной области, прием витаминных или витаминно-минеральных комплексов.

Длительность течения ожирения в группе обследованных детей варьировала от 5 до 10 лет. Для оценки соответствия ИМТ (ИМТ = масса, кг/рост, м²) нормальным значениям для конкретного возраста и пола определяли стандартное отклонение SD (*Z*-score) данного показателя от индивидуальных показателей нормы с использованием программы WHO AnthroPlus (<http://who.int/childgrowth/software/en/>).

Показатели липидного обмена: общий холестерин (ОХС), холестерин (ХС) липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицериды (ТГ), – определяли в сыворотке крови с использованием биохимического анализатора «Konelab 30i» (Thermo Clinical Labsystems, Финляндия).

Обеспеченность витаминами оценивали по их уровню в сыворотке крови, взятой натощак из локтевой вены. Концентрацию ретинола (витамин А), α - и γ -токоферолов (витамин Е), β -каротина определяли с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии, рибофлавина (витамина В₂) – флуориметрически с использованием рибофлавинсвязывающего апобелка, аскорбиновой кислоты (витамина С) – визуальным титрованием реактивом Тильманса [15], 25-гидроксивитамина D [25(OH)D] – иммуноферментным методом с использованием наборов «25-Hydroxy Vitamin D EIA» (Immunodiagnostic Systems Ltd, Великобритания).

Экспериментальные данные обрабатывали с помощью статистических пакетов SPSS Statistics 22.0 (IBM, США) и Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США). Количественные признаки имели распределение, отличное от нормального, в связи с этим для характеристики рассчитывали медиану (*Me*), 25-й и 75-й перцентиль. Для характеристики статистической взаимосвязи рассчитывали величину коэффициента корреляции Спирмена (ρ). Статистическую значимость различий выборок рассчитывали с помощью непараметрического *U*-критерия Манна–Уитни для независимых переменных, различий между процентными долями двух выборок – с помощью критерия Фишера. Различия между анализируемыми показателями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

У большинства обследованных детей ожирение сопровождалось осложнениями и сопутствующими заболеваниями. Метаболический синдром диагностирован у 11 (22%) детей; неалкогольная жировая болезнь печени – у 32 (64%), в том числе неалкогольный стеатогепатит – у 3 (6%) детей; артериальная гипертензия – у 10 (20%) детей. Наблюдалась высокая частота сопутствующей патологии желудочно-кишечного тракта: дисфункция билиарного тракта – у 86% детей, хронический гастродуоденит – у 10%, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – у 8%. Гипергликемия натощак и/или нарушение толерантности к глюкозе по результатам стандартного глюкозотолерантного теста были выявлены у 8 (16%) детей.

Медиана *Z*-score ИМТ составила 2,86 (2,50; 3,12), обхвата талии – 95 (88; 106) см, бедер – 113 (105; 122) см; абдоминальное ожирение диагностировано у всех обследованных пациентов.

Изменения в липидном спектре сыворотки крови были диагностированы у 30 (60%) детей. Наиболее частым проявлением дислипидемии оказалось снижение уровня ХС ЛПВП ($n=25$), которое является одним из критериев диагностики метаболического синдрома в детском и подростковом возрасте; реже отмечалось повышение ОХС ($n=6$), ХС ЛПНП ($n=3$) и гипертриглицеридемия ($n=4$).

Для оценки влияния тяжести ожирения на витаминную обеспеченность все обследуемые были разделены на 2 подгруппы с величиной *Z*-score ИМТ $< Me$ и $\geq Me$. Как видно из табл. 1, подгруппы были сопоставимы по полу, возрасту и показателям липидного обмена ($p > 0,05$). Гендерный фактор и тяжесть ожирения не влияли на показатели липидного обмена у обследованных подростков. Однако клиничко-лабораторные показатели у девочек имели более благоприятный профиль: *Z*-score ИМТ и уровень ТГ были ниже на 9,3 и 6,8%, а лица с ИМТ выше медианы, наоборот, имели концентрацию ТГ на 15% выше, однако различия не достигали уровня статистической значимости ($p < 0,10$).

Согласно рекомендациям Международного общества эндокринологов (2011), оптимальной обеспеченности организма витамином D соответствует концентрация в плазме крови его метаболита 25(OH)D 30,0–100,0 нг/мл, сниженной концентрации – диапазон 20,0–29,9 нг/мл, дефициту – 10,0–19,9 нг/мл, глубокому дефициту витамина – < 10 нг/мл [16].

Как видно из данных табл. 2, дети с меньшим ИМТ были лучше обеспечены витамином D: у них концентрация 25(OH)D была выше на 7,4%, чем у подростков с *Z*-score ИМТ $\geq 2,86$, не достигнув уровня статистической значимости ($p < 0,10$). У детей с *Z*-score ИМТ $\geq 2,86$ глубокий дефицит витамина D обнаруживался чаще ($p < 0,05$): примерно у каждого 4-го ребенка, в то время как у лиц с меньшим ИМТ глубокий дефицит не выявлялся (табл. 3). Девочки были обеспечены витамином хуже: сниженная концентрация 25(OH)D отмечена в 2,2 раза

Таблица 1. Антропометрические параметры и биохимические показатели липидного обмена у детей с ожирением, *Me* (25–75-й перцентиль)

Показатель	Подгруппа					
	пол обследуемых			Z-score ИМТ		
	мужской	женский	<i>p</i>	≤ <i>Me</i> #	> <i>Me</i> #	<i>p</i>
Количество обследованных (<i>n</i>), мальчики/девочки	18	32	–	6/19	12/13	>0,05
Возраст, годы	13,5 (12,0–15,0)	14,0 (12,0–15,8)	0,720	13,0 (12,0–15,0)	14,0 (12,0–16,0)	0,596
ИМТ, кг/м ²	34,2 (27,5–38,9)	31,7 (30,2–33,8)	0,245	29,2 (26,1–32,4)	35,7 (32,7–39,0)	<0,001
Z-score ИМТ	3,11 (2,58–4,00)	2,82 (2,41–2,98)	0,080	2,50 (2,14–2,73)	3,12 (2,98–4,07)	<0,001
ХС общий, ммоль/л	4,33 (4,12–5,00)	4,09 (3,74–4,53)	0,179	4,07 (3,61–4,63)	4,27 (4,06–4,57)	0,352
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,00 (0,90–1,13)	1,10 (0,90–1,30)	0,301	1,10 (0,90–1,30)	1,00 (0,90–1,15)	0,596
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,99 (2,47–3,30)	2,72 (2,32–3,18)	0,233	2,72 (2,25–3,12)	2,98 (2,58–3,26)	0,218
ТГ, ммоль/л	0,88 (0,80–1,42)	0,82 (0,57–1,03)	0,058	0,80 (0,62–0,96)	0,92 (0,68–1,38)	0,062

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: *Me*# – медиана Z-score ИМТ составила 2,86; расшифровка аббревиатур дана в тексте.

чаще ($p < 0,05$), а оптимальная – в 5,4 раза реже ($p < 0,05$), чем у мальчиков (см. табл. 3). Уровень 25(ОН)D соответствовал оптимальному лишь у каждого 10-го ребенка, был снижен (20,0–29,9 нг/мл) у каждого 3-го обследованного; дефицит (10,0–19,9 нг/мл) выявлен у половины пациентов; глубокий дефицит (<10,0 нг/мл) – у 12%. Высокая частота обнаруженной сниженной обеспеченности витамином D согласуется как с данными о его широком распространении среди детей и подростков, проживающих в регионе выше 60° северной широты, вне зависимости от массы тела [7], так и с данными литературы об эндемичном характере недостатка этого микронутриента при ожирении [5, 8, 9].

Между ИМТ и концентрацией 25(ОН)D в сыворотке крови обнаружена статистически значимая обратная связь: $r = -0,313$ ($p = 0,027$), что согласуется с данными об отрицательной корреляции между обеспеченностью детей этим витамином и жировой массой тела [7, 17].

Критерию оптимальной обеспеченности витамином В₂ соответствовала концентрация рибофлавина в сыворотке крови ≥ 10 нг/мл, сниженной – диапазон 5,0–9,9 нг/мл, дефициту – содержание <5,0 нг/мл [18]. Из данных табл. 2 и 3 видно, что мальчики были обеспечены витамином хуже: медиана концентрации рибофлавина была меньше примерно на 26,0% ($p = 0,06$), чем у девочек; оптимальная обеспеченность витамином отмечалась у 21,9% девочек и не выявлялась у мальчиков ($p < 0,05$). Хотя эпидемиологическое исследование рациона подростков 11–19 лет, по данным метода 24-часового воспроизведения питания, не выявило гендерных различий в потреблении витаминов В₁, В₂ и ниацина [6], представляло интерес изучить особенности рациона детей с ожирением, особенно в отношении частоты потребления молочных продуктов, которая, как отмечалось, положительно коррелировала с обеспеченностью детей витамином В₂, оцененной неинвазивным методом по уровню экскреции рибофлавина с мочой [19].

Таблица 2. Концентрация витаминов в сыворотке крови детей с ожирением, *Me* (25–75-й перцентиль)

Показатель	Группа					
	пол обследуемых			Z-score ИМТ		
	мужской	женский	<i>p</i>	≤ <i>Me</i> #	> <i>Me</i> #	<i>p</i>
25(ОН)D, нг/мл	21,1 (11,2–25,9)	17,9 (12,8–21,9)	0,407	19,0 (15,6–25,0)	17,6 (10,7–22,1)	0,087
Рибофлавин, нг/мл	4,7 (3,8–6,4)	5,9 (4,4–8,9)	0,060	5,4 (4,0–8,0)	5,6 (4,2–7,7)	0,696
Аскорбиновая кислота, мг/дл	1,05 (0,85–1,23)	1,00 (0,80–1,20)	0,451	1,00 (0,75–1,30)	1,00 (0,80–1,20)	0,428
Ретинол, мкг/дл	45,9 (38,4–53,7)	42,1 (33,8–54,9)	0,578	41,7 (33,8–51,8)	45,4 (35,7–58,1)	0,277
β-Каротин, мкг/дл	5,8 (3,9–10,3)	8,1 (6,0–10,7)	0,122	9,3 (6,4–11,5)	6,1 (4,3–8,8)	0,023
Токоферолы, мг/дл	0,76 (0,66–0,83)	0,78 (0,65–0,91)	0,992	0,76 (0,63–0,87)	0,76 (0,67–0,90)	0,741
α-токоферол	0,73 (0,64–0,81)	0,73 (0,61–0,89)	0,769	0,72 (0,61–0,84)	0,73 (0,65–0,88)	0,580
γ-токоферол	0,020 (0,020–0,029)	0,022 (0,020–0,035)	0,143	0,021 (0,020–0,034)	0,021 (0,020–0,032)	0,494
Токоферолы/ОХС, мкМ/ммМ	4,1 (3,4–4,5)	4,3 (3,9–4,7)	0,241	4,3 (3,8–4,7)	4,2 (3,6–4,7)	0,560
α-токоферол/ОХС	3,9 (3,3–4,4)	4,1 (3,8–4,5)	0,279	4,2 (3,8–4,4)	4,1 (3,5–4,6)	0,749
γ-токоферол/ОХС	0,12 (0,10–0,16)	0,14 (0,12–0,19)	0,075	0,14 (0,11–0,19)	0,12 (0,11–0,18)	0,295
Токоферолы/ТГ, мкМ/ммМ	20,1 (12,5–23,3)	22,1 (18,3–29,3)	0,074	22,1 (18,4–28,6)	19,9 (12,4–27,8)	0,138
α-токоферол/ТГ	19,5 (12,1–22,6)	20,9 (17,7–27,5)	0,113	20,8 (17,8–25,5)	19,4 (12,1–26,7)	0,207
γ-токоферол/ТГ	0,58 (0,36–0,83)	0,77 (0,52–1,04)	0,043	0,74 (0,57–0,99)	0,56 (0,35–0,87)	0,068

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 3. Частота обнаружения сниженной и оптимальной концентрации витаминов в сыворотке крови детей с ожирением, *n* (%)

Показатель	Пол		Z-score ИМТ	
	мужской	женский	≤Me#	>Me#
<i>25(OH)D, нг/мл</i>				
<10,0	3 (16,7)	3 (9,4)	0 (0,0)	6 (24,0)*
10,0–19,9	5 (27,8)	20 (62,5)*	15 (60,0)	10 (40,0)
20,0–29,9	7 (38,9)	8 (25,0)	7 (28,0)	8 (32,0)
≥30	3 (16,7)	1 (3,1)*	3 (12,0)	1 (4,0)
<i>Рибофлавин, нг/мл</i>				
<5,0	9 (52,9)	10 (31,2)	10 (41,7)	9 (36,0)
5,0–9,9	8 (47,1)	15 (46,9)	10 (41,7)	13 (52,0)
≥10,0	0	7 (21,9)*	4 (16,6)	3 (12,0)
<i>Аскорбиновая кислота, мг/дл</i>				
0,4–0,69	2 (11,1)	4 (12,5)	4 (16,0)	2 (8,0)
≥0,88	14 (77,8)	19 (59,4)	17 (68,0)	16 (64,0)
<i>Ретинол, мкг/дл</i>				
20,0–29,9	0	4 (12,5)*	3 (12,0)	1 (4,0)
≥30,0	18 (100)	28 (87,5)	22 (88,0)	24 (96,0)
<i>Токоферолы (сумма), мг/дл</i>				
0,50–0,79	11 (61,1)	16 (50,0)	13 (52,0)	14 (56,0)
≥0,80	7 (38,9)	16 (50,0)	12 (48,0)	11 (44,0)
<i>α-Токоферол/ОХС, мкмоль/ммоль</i>				
2,2–4,7	15 (83,3)	27 (84,4)	22 (88,0)	20 (80,0)
≥4,8	3 (16,7)	5 (15,6)	3 (12,0)	5 (20,0)
<i>β-Каротин, мкг/дл</i>				
<5,0	8 (44,4)	5 (15,6)*	3 (12,0)	10 (40,0)*
5,0–9,9	6 (33,3)	18 (56,3)	14 (56,0)	10 (40,0)
10,0–19,9	3 (16,7)	7 (21,9)	6 (24,0)	4 (16,0)
≥20,0	1 (5,6)	2 (6,3)	2 (8,0)	1 (4,0)

Примечание. * – статистически значимые различия ($p < 0,05$) между процентными долями двух выборок согласно критерию Фишера.

Согласно принятым критериям, оптимальной обеспеченности организма витамином С соответствует уровень аскорбиновой кислоты в сыворотке крови $\geq 0,70$ мг/дл, сниженной – диапазон 0,40–0,69 мг/дл, дефициту – $< 0,4$ мг/дл [20]; соответствующие градации для витамина А составили: концентрация ретинола ≥ 30 мкг/дл, 20,0–29,9 мкг/дл, $< 20,0$ мкг/дл [21].

Как видно из табл. 2 и 3, дети были хорошо обеспечены этими витаминами: медиана и межквартильный размах концентрации биомаркеров находились в диапазоне нормальных величин. Дефицит витамина С не выявлялся, что согласуется с данными о его высоком поступлении с рационом у детей с ожирением, превышающем 150 мг/сут [22]. При этом, однако, примерно у каждого 10-го ребенка уровни ретинола и аскорбиновой кислоты не достигали оптимальной величины (см. табл. 3). У 36,0% детей с ожирением содержание аскорбиновой кислоты в крови было < 50 мкмоль/л (0,88 мг/дл), что, по данным эпидемиологических исследований, повышает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [13].

Сниженный уровень ретинола выявлялся только у девочек. С учетом повышенной секреции адипоцитами жировой ткани ретинолсвязывающего белка RBP4, обеспечивающего транспорт ретинола в кровь и участвующего в формировании инсулинорезистентности [23], для адекватной оценки обеспеченности пациентов с ожирением витамином А перспективно использовать величину концентрации ретинола, соотношенную с уровнем RBP4.

Биохимическими критериями дефицита и сниженной обеспеченности витамином Е были, соответственно, концентрация в сыворотке крови токоферолов $< 0,5$ и $< 0,8$ мг/дл [24], соотношение α -токоферол/ОХС $< 2,2$ и $< 4,8$ мкм/мм [25]. Абсолютная концентрация в сыворотке крови α - и γ -токоферолов не зависела от пола детей и степени ожирения (см. табл. 2). Содержание γ -токоферола составило $< 3\%$ от уровня α -витамера, что значительно меньше показателя, отмечаемого у подростков за рубежом ($> 10\%$ [26]) и, по-видимому, связано с преимущественным потреблением россиянами подсолнечного масла, содержание в котором γ -токоферола примерно в 30–70 раз ниже по сравнению с таковым в традиционных для рациона жителей Европы, США и Японии маслах: рапсовом, кукурузном, соевом (30–60 мг/100 г) [27]. Благодаря этому дефицит витамина Е не выявлялся. При этом абсолютная концентрация токоферолов не достигала оптимальной у каждого 2-го ребенка (см. табл. 3), тогда как у взрослых пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями концентрация токоферолов находилась в пределах нормы [28].

Для адекватной оценки обеспеченности витамином Е дополнительно рассчитывали соотношение уровней токоферолов и ОХС в сыворотке крови. При выражении содержания токоферолов в расчете на ОХС недостаток витамина Е выявлялся в 1,5 раза чаще (см. табл. 3), чем по абсолютным величинам. По соотношенным с уровнем липидов показателям видно, что у мальчиков его концентрация, нормализованная по содержанию ОХС и ТГ, была ниже соответственно на 14,3 ($p < 0,10$) и на 24,7% ($p < 0,05$), чем у девочек (см. табл. 2). У детей с ожирением с увеличением ИМТ отмечалась тенденция снижения соотношенной с уровнем ТГ концентрации γ -токоферола, которая, как полагают, служит биомаркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [29].

В литературе имеются ограниченные сведения о критериях адекватного поступления с пищей β -каротина: оптимальным был уровень в плазме крови подростков > 40 мкг/дл [30], дефицитным – < 5 мкг/дл (0,09 мкмоль/л) [31]; по данным эпидемиологических обследований, снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний отмечается при достижении концентрации β -каротина 0,4 ммоль/л (21,5 мкг/дл) [13].

Лабораторная референсная граница оптимальной концентрации β -каротина составила ≥ 20 мкг/дл [15], сниженной концентрации соответствовал диапазон 10,0–19,9 мкг/дл, дефициту – 5,0–9,9 мкг/дл, глубокому дефициту – $< 5,0$ мкг/дл.

Как видно из табл. 2 и 3, медиана концентрации β -каротина находилась в диапазоне, соответствующем дефициту микронутриента. У детей с большим Z-score ИМТ ($\geq 2,86$) его уровень в крови был ниже на 34,4% ($p=0,023$), а количество пациентов с глубоким дефицитом, напротив, было в 3,3 раза больше ($p<0,05$). Глубоко сниженный уровень β -каротина выявлялся в 3 раза чаще ($p<0,05$) у мальчиков (у каждого 2-го обследованного). Лишь 3 из 50 детей были оптимально обеспечены этим микронутриентом. Между уровнем β -каротина и атерогенного ХС ЛПНП обнаружилась выраженная обратная связь (табл. 4).

Сниженная обеспеченность жирорастворимым витамином D и каротиноидами трактуется как результат их адсорбции жировой тканью [10, 11, 32, 33]. В то же время было показано, что ожирение сопровождается снижением уровня каротиноидов не только в сыворотке (плазме) крови, но и в жировой ткани [31, 33]. Содержание β -каротина в изолированных адипоцитах пациентов с избыточной массой тела и ожирением была в 2 раза меньше по сравнению с показателем у лиц с нормальной массой тела [34].

Как видно из данных табл. 4, между уровнем α -токоферола и ОХС, а также ТГ обнаруживается положительная корреляция, что отражает механизм его транспорта в составе липопротеидов крови. Для γ -токоферола такая связь отсутствовала, что объясняется большим родством токоферолсвязывающего белка к α -токоферолу [35].

Данные эпидемиологических обследований свидетельствуют, что одновременно оптимальные концентрации антиоксидантов в плазме крови (α -токоферол/ОХС $>5,0$ мкмоль/ммоль, β -каротин $>0,4$ мкмоль/л, аскорбиновая кислота >50 мкмоль/л) обеспечивают снижение риска сердечно-сосудистых заболеваний [13]. Только у 1 ребенка все показатели обеспеченности витаминами-антиоксидантами были оптимальными. Одновременно неоптимальный уровень аскорбиновой кислоты, α -токоферола/ОХС и β -каротина обнаруживался у 28,0% детей, двух этих показателей (в основном α -токоферола/ОХС и β -каротина) – у 60,0% пациентов, одного из антиоксидантов – у 10,0%, независимо от пола детей и Z-score ИМТ.

Среди детей с ожирением не оказалось ни одного ребенка, адекватно обеспеченного всеми витаминами. Сниженный уровень в сыворотке крови одновременно двух показателей витаминного статуса выявлялся у каждого 3-го ребенка, 3–4 (полигиповитаминоз) – у каждого 2-го подростка (см. рисунок).

Сравнить частоту выявления полигиповитаминозных состояний у детей с ожирением с частотой обнаружения сочетанного недостатка ≥ 3 витаминов среди здоровых детей того же возраста не представляется возможным, поскольку перечень определяемых витаминов у здоровых детей неинвазивными методами (витамин С и витамины группы В) не совпадает с таковым у детей с ожирением (витамины А, Е, В₂, D и β -каротин).

Таблица 4. Корреляция Спирмена (ρ) показателей обеспеченности витамином Е и липидного обмена детей с ожирением

Показатель витаминной обеспеченности	Показатель липидного обмена			
	ОХС	ХС ЛПНП	ХС ЛПВП	ТГ
α -Токоферол	0,481*	0,278	0,143	0,353**
γ -Токоферол	0,109	0,128	0,140	-0,221
β -Каротин	-0,006	-0,514*	-0,226	0,100

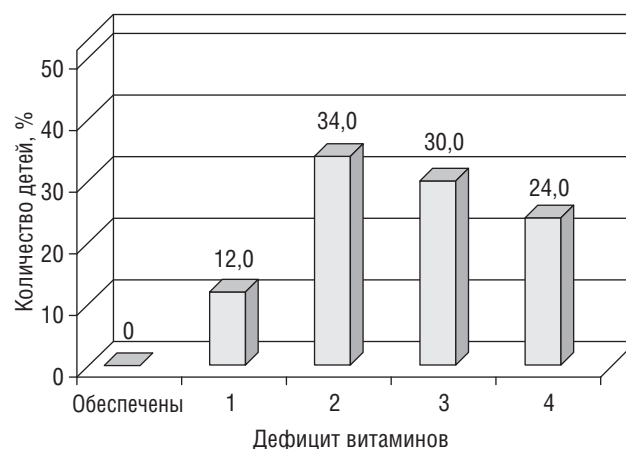
Примечание. * – $p<0,001$; ** – $p<0,05$. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Заключение

В целом результаты исследования свидетельствуют о широком распространении у детей с ожирением сниженной концентрации в крови не только витамина D, но и жирорастворимых антиоксидантов – витамина Е и β -каротина. Мальчики были хуже обеспечены витамином В₂ и β -каротином, девочки – витаминами А и D. Примерно такая же обеспеченность витаминами характерна и для здоровых детей-москвичей [36, 37].

Одной из причин недостатка витаминов у детей с ожирением может быть дисбаланс микронутриентов в рационе. Так, обследование рациона 117 детей с ожирением выявило сниженное потребление витаминов В₁, В₂, ниацина у 67,2; 46,1; 66,7% детей и избыточное – витамина С [22]. Отмечается, что потребление витаминов-антиоксидантов, как правило, низкое у детей с ожирением, может быть предиктором субклинического воспаления, которое коррелирует с компонентами метаболического синдрома [38].

Высокая частота выявления недостатка витамина Е и β -каротина у обследованных в совокупности с данными литературы об ухудшении показателей антиоксидантного статуса у детей с ожирением, триглицеридемией и инсулинрезистентностью [4, 10, 11] указывают на перспективность использования показателей сочетанной обеспеченности организма витамином D, токо-



Относительное количество (%) детей с ожирением, обеспеченных всеми витаминами и со сниженной концентрацией в сыворотке крови 1–4 витаминов

феролами и каротиноидами для оценки риска развития метаболического синдрома. Одновременно эти результаты указывают на необходимость оптимизации витаминного статуса детей, особенно на фоне применяемых редуцированных по калорийности диет, приводящих к снижению потребления жирорастворимых витаминов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований Президиума РАН.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Сведения об авторах

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

Бекетова Нина Алексеевна (Beketova Nina A.) – кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: beketova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2810-2351>

Павловская Елена Вячеславовна (Pavlovskaya Elena V.) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии

E-mail: elena_pavlovsky@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4505-397X>

Коденцова Вера Митрофановна (Kodentsova Vera M.) – доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: kodentsova@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

Вржесинская Оксана Александровна (Vrzhesinskaya Oksana A.) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: vr.oksana@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8973-8153>

Коселева Ольга Васильевна (Kosheleva Olga V.) – научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ

E-mail: kosheleva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5288-1132>

Сокольников Андрей Арнольдович (Sokolnikov Andrey A.) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник

E-mail: sa221260@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1808-652X>

Строкова Татьяна Викторовна (Strokovaya Tatyana V.) – доктор медицинских наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии

E-mail: strokova_tv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0762-0873>

Литература

1. Тутельян В.А., Батурич А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28–31.
2. Стародубова А.В., Стародубов В.И. Тенденции, возрастные и региональные особенности заболеваемости ожирением населения Российской Федерации в 1992–2012 гг // Профилактика. медицина. 2017. Т. 20, № 6. С. 32–40. doi: 10.17116/profmed201720632-40
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Бутрова С.А., Савельева Л.В., Бодавели О.В., Буйдина Т.А. и др. Ожирение у подростков в России // Ожирение и метаболизм. 2006. Т. 3, № 4. С. 30–34. doi: 10.14341/2071-8713-5141
4. Kelsey M.M., Zaepfel A., Bjornstad P., Nadeau K.J. Age-related consequences of childhood obesity // Gerontology. 2014. Vol. 60, N 3. P. 222–228. doi: 10.1159/000356023
5. Reyman M., Verrijn Stuart A.A., van Summeren M., Rakhshandehroo M., Nuboer R., de Boer F.K. et al. Vitamin D deficiency in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity // Int. J. Obes. (Lond.). 2014. Vol. 38, N 1. P. 46–52. doi: 10.1038/ijo.2013.75
6. Торшин И.Ю., Громова О.А., Лиманова О., Егорова Е.Ю., Сардарян И.С., Юдина Н.В. и др. Роль обеспеченности микронутриентами в поддержании здоровья детей и подростков: анализ крупномасштабной выборки пациентов посредством интеллектуального анализа данных // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 6. С. 68–78.
7. Тодиева А.М., Никитина И.Л., Каронова Т.Л., Васильева Е.Ю., Буданова М.В. Витамин D и метаболический статус у детей и подростков с ожирением // Вопр. детской диетологии. 2013. Т. 11, № 3. С. 15–21.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А., Гришина Т.Р., Громов А.Н. Обеспеченность витамином D и метаболические нарушения: систематический анализ фундаментальных и доказательных исследований по проблемам избыточной массы тела и сахарного диабета // Фарматека. 2014. № 20. С. 27–38.
9. Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M., Santos C.A., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis // Obes. Rev. 2015. Vol. 16, N 4. P. 341–349. doi: 10.1111/obr.12239
10. Strauss R.S. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample

- of obese and nonobese children (NHANES III). National Health and Nutrition Examination Survey // *J. Pediatr.* 1999. Vol. 134. P. 160–165.
11. Molnar D., Decsi T., Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome // *Int. J. Obes.* 2004. Vol. 28. P. 1197–1202. doi: 10.1038/sj.ijo.0802719
 12. Codoner-Franch P., Tavaréz-Alonso S., Simo-Jorda R., Laporta-Martin P., Carratala-Calvo A., Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children // *J. Pediatr.* 2012. Vol. 161, N 5. P. 848–854. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.046
 13. Gey K.F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer // *Biofactors.* 1998. Vol. 7, N 1–2. P. 143–174.
 14. Aune D., Keum N., Giovannucci E., Fadnes L.T., Boffetta P., Greenwood D.C. et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. Vol. 108, N 5. P. 1069–1091. doi: 10.1093/ajcn/nqy097
 15. Спиричев В.Б., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Харитончик Л.А., Алексеева И.А. и др. Методы оценки витаминной обеспеченности населения. М.: Алтекс, 2001. 68 с.
 16. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». М.: ПедиатрЪ, 2018. 96 с.
 17. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Багаева М.Э., Коденцова В.М., Сокольников А.А. Обеспеченность витамином D детей с ожирением // *Вопр. детской диетологии.* 2018. Т. 16, № 5. С. 16–22. doi: 10.20953/1727-5784-2018-5-16-22
 18. Спиричев В.Б. Обеспеченность витаминами детей в России // *Вопр. питания.* 1996. Т. 65, № 5. С. 45–53.
 19. Макарова С.Г., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Леоненко С.Н., Турти Т.В. и др. Экскреция водорастворимых витаминов (С, В₁, В₂ и В₆) с мочой у здоровых детей дошкольного и школьного возраста: одномоментное исследование // *Вопр. соврем. педиатрии.* 2018. Т. 17, № 1. С. 70–75. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1857
 20. 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.
 21. Sommer A., Davidson F.R. Assessment and control of vitamin A deficiency: the Annecy Accords // *J. Nutr.* 2002. Vol. 132, N 9. Suppl. P. 2845S–2850S. doi: 10.1093/jn/132.9.2845S
 22. Павловская Е.В., Строкова Т.В., Сурков А.Г., Зубович А.И., Багаева М.Э., Кутырева Е.Н. Характеристика фактического питания у детей с избыточной массой тела и ожирением // *Вопр. питания.* 2015. Т. 84, № 55. С. 58.
 23. Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F., Peroni O.D., Zabolotny J.M. et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes // *Nature.* 2005. Vol. 436. P. 356–362. doi: 10.1038/nature03711
 24. Péter S., Friedel A., Roos F.F., Wyss A., Eggersdorfer M., Hofmann K. et al. A systematic review of global alpha-tocopherol status as assessed by nutritional intake levels and blood serum concentrations // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2015. Vol. 85, N 5–6. P. 261–281. doi: 10.1024/0300-9831/a000281
 25. Thurnham D.I., Davies J.A., Crump B.J., Situnayake R.D., Davis M. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status // *Ann. Clin. Biochem.* 1986. Vol. 23, N 5. P. 514–520. doi: 10.1177/000456328602300505
 26. Chai W., Novotny R., Maskarinec G., Le Marchand L., Franke A.A., Cooney R.V. Serum coenzyme Q10, α -tocopherol, γ -tocopherol, and C-reactive protein levels and body mass index in adolescent and premenopausal females // *J. Am. Coll. Nutr.* 2014. Vol. 33, N 3. P. 192–197. doi: 10.1080/07315724.2013.862490
 27. Schwartz H., Ilainen V., Piironen V., Lampi A.-M. Tocopherol, tocotrienol and plant sterol contents of vegetable oils and industrial fats // *J. Food Compos. Anal.* 2008. Vol. 21, N 2. P. 152–161. doi: 10.1016/j.jfca.2007.07.012
 28. Кошелева О.В., Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Сокольников А.А., Ворожко И.В. и др. Оценка витаминного статуса пациентов с артериальной гипертензией и ожирением // *Вопр. диетологии.* 2016. Т. 6, № 2. С. 22–29. doi: 10.20953/2224-5448-2016-2-22-29
 29. Mathur P., Ding Z., Saldeen T., Mehta J.L. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease // *Clin. Cardiol.* 2015. Vol. 38, N 9. P. 570–576. doi: 10.1002/clc.22422
 30. Stenzel A.P., Carvalho R., Jesus P., Bull A., Pereira S., Saboya C. et al. Serum antioxidant associations with metabolic characteristics in metabolically healthy and unhealthy adolescents with severe obesity: an observational study // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, N 2. pii: E150. doi: 10.3390/nu10020150
 31. Palmer A.C., Siamusantu W., Chileshe J., Schulze K.J., Barffour M., Craft N.E. et al. Provitamin A-biofortified maize increases serum β -carotene, but not retinol, in marginally nourished children: a cluster-randomized trial in rural Zambia // *Am. J. Clin. Nutr.* 2016. Vol. 104, N 1. P. 181–190. doi: 10.3945/ajcn.116.132571
 32. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity // *Am. J. Clin. Nutr.* 2000. Vol. 72, N 3. P. 690–693. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690
 33. Öst M., Öst A., Kjolhede P., Stralfors P. The concentration of β -carotene in human adipocytes, but not the whole-body adipocyte stores, is reduced in obesity // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 1. Article ID e85610. doi: 10.1371/journal.pone.0085610
 34. Bonet M.L., Canas J.A., Ribot J., Palou A. Carotenoids and their conversion products in the control of adipocyte function, adiposity and obesity // *Arch. Biochem. Biophys.* 2015. Vol. 572. P. 112–125. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.022
 35. Traber M.G. Vitamin E regulatory mechanisms // *Ann. Rev. Nutr.* 2007. Vol. 27. P. 347–362. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819
 36. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминизированные пищевые продукты в питании детей: история, проблемы и перспективы // *Вопр. дет. диетологии.* 2012. Т. 10, № 5. С. 31–44.
 37. Берестовская В.С., Ларичева Е.С., Хлехлина Ю.В. Внесезонная недостаточность витамина D₃ у детей и подростков Москвы // *Клин. лаб. диагностика.* 2012. № 12. С. 5–7.
 38. Zimmermann M.B., Aeberli I. Dietary determinants of subclinical inflammation, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome in overweight children: a review // *Int. J. Obes. (Lond.).* 2008. Vol. 32, suppl. 6. P. S11–S18. doi: 10.1038/ijo.2008.202

References

1. Tutelyan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ya., Martinchik A.N., Uglitskikh A.K., Korosteleva M.M., et al. Prevalence of overweight and obesity in child population of Russia: multicenter study. *Pediatr. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2014; 93 (5): 28–31. (in Russian)
2. Starodubova A.V., Starodubov V.I. Obesity trends and age-related and regional features in the Russian Federation in 1992–2012. *Profilakticheskaya meditsina* [Preventive Medicine]. 2017; 20 (6): 32–40. doi: 10.17116/profmed201720632-40 (in Russian)
3. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Butrova S.A., Savel'eva L.V., Bodaveli O.V., Buydina T.A., et al. Obesity in adolescents in Russia. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2006; 3 (4): 30–4. doi: 10.14341/2071-8713-5141 (in Russian)
4. Kelsey M.M., Zaepfel A., Bjornstad P., Nadeau K.J. Age-related consequences of childhood obesity. *Gerontology.* 2014; 60 (3): 222–8. doi: 10.1159/000356023
5. Reyman M., Verrijn Stuart A.A., van Summeren M., Rakhshandehroo M., Nuboer R., de Boer F.K., et al. Vitamin D deficiency

- in childhood obesity is associated with high levels of circulating inflammatory mediators, and low insulin sensitivity. *Int J Obes (Lond)*. 2014; 38 (1): 46–52. doi: 10.1038/ijo.2013.75
6. Torshin I.Y., Gromova O.A., Limanova O.A., Egorova E.Y., Sardaryan I.S., Yudina N.V., et al. Role of micronutrients sufficiency in health maintaining of children and adolescents: analysis of a large scale sample of patients through data mining. *Pediatriya. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]*. 2015; 94 (6): 68–78. (in Russian)
 7. Todieva A.M., Nikitina I.L., Karonova T.L., Vasil'eva E.Yu., Budanova M.V. Vitamin D and the metabolic status in obese children and adolescent. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2013; 11 (3): 15–21. (in Russian)
 8. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A., Grishina T.R., Gromov A.N. Vitamin D concentrations and metabolic disorders: systematic analysis of the fundamental and evidence-based studies on the problem of overweight and diabetes mellitus. *Farmateka [Pharmateca]*. 2014; (20): 27–38. (in Russian)
 9. Pereira-Santos M., Costa P.R., Assis A.M., Santos C.A., Santos D.B. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2015; 16 (4): 341–9. doi: 10.1111/obr.12239
 10. Strauss R.S. Comparison of serum concentrations of alpha-tocopherol and beta-carotene in a cross-sectional sample of obese and nonobese children (NHANES III). *National Health and Nutrition Examination Survey. J Pediatr*. 1999; 134: 160–5.
 11. Molnar D., Decsi T., Koletzko B. Reduced antioxidant status in obese children with multimetabolic syndrome. *Int J Obes*. 2004; 28: 1197–202. doi: 10.1038/sj.ijo.0802719
 12. Codoner-Franch P., Tavaréz-Alonso S., Simo-Jorda R., Laporta-Martin P., Carratala-Calvo A., Alonso-Iglesias E. Vitamin D status is linked to biomarkers of oxidative stress, inflammation, and endothelial activation in obese children. *J Pediatr*. 2012; 161 (5): 848–54. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.04.046
 13. Gey K.F. Vitamins E plus C and interacting conutrients required for optimal health. A critical and constructive review of epidemiology and supplementation data regarding cardiovascular disease and cancer. *Biofactors*. 1998; 7 (1–2): 143–74.
 14. Aune D., Keum N., Giovannucci E., Fadnes L.T., Boffetta P., Greenwood D.C., et al. Dietary intake and blood concentrations of antioxidants and the risk of cardiovascular disease, total cancer, and all-cause mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108 (5): 1069–91. doi: 10.1093/ajcn/nqy097
 15. Spirichev V.B. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Haritonchik L.A., Alekseeva I.A., et al. Methods for evaluation of vitamin status. Moscow: Al'teks, 2001: 68 p. (in Russian)
 16. The national program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow: *Pediatr*, 2018: 96 p. (in Russian)
 17. Pavlovskaya Ye.V., Strokova T.V., Surkov A.G., Bagaeva M.E., Kodentsova V.M., Sokol'nikov A.A. Vitamin D status in obese children. *Voprosy detskoy dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]*. 2018; 16 (5): 16–22. doi: 10.20953/1727-5784-2018-5-16-22 (in Russian)
 18. Spirichev V.B. Vitamin provision of children in Russia. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 1996; 65 (5): 45–53. (in Russian)
 19. Makarova S.G., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Leonenko S.N., Turti T.V., et al. Urinary excretion of water-soluble vitamins (C, B₁, B₂, and B₆) in healthy children of preschool and school age: a cross-sectional study. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Problems of Modern Pediatrics]*. 2018; 17 (1): 70–5. doi: 10.15690/vsp.v17i1.1857 (in Russian)
 20. 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; 79 (3): 68–72. (in Russian)
 21. Sommer A., Davidson F.R. Assessment and control of vitamin A deficiency: the Anney Accords. *J Nutr*. 2002; 132 (9, suppl): 2845S–50S. doi: 10.1093/jn/132.9.2845S
 22. Pavlovskaja E.V., Strokova T.V., Surkov A.G., Zubovich A.I., Bagaeva M.Eh., Kuttyreva E.N. Characteristic of the actual nutrition of children with overweight and obesity. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2015; 84 (S5): 58. (in Russian)
 23. Yang Q., Graham T.E., Mody N., Preitner F., Peroni O.D., Zabolotny J.M., et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes. *Nature*. 2005; 436: 356–62. doi: 10.1038/nature03711
 24. Péter S., Friedel A., Roos F.F., Wyss A., Eggersdorfer M., Hoffmann K., et al. A systematic review of global alpha-tocopherol status as assessed by nutritional intake levels and blood serum concentrations. *Int J Vitam Nutr Res*. 2015; 85 (5–6): 261–81. doi: 10.1024/0300-9831/a000281
 25. Thurnham D.I., Davies J.A., Crump B.J., Situnayake R.D., Davis M. The use of different lipids to express serum tocopherol: lipid ratios for the measurement of vitamin E status. *Ann Clin Biochem*. 1986; 23 (5): 514–20. doi: 10.1177/000456328602300505
 26. Chai W., Novotny R., Maskarinec G., Le Marchand L., Franke A.A., Cooney R.V. Serum coenzyme Q10, α -tocopherol, γ -tocopherol, and C-reactive protein levels and body mass index in adolescent and premenopausal females. *J Am Coll Nutr*. 2014; 33 (3): 192–7. doi: 10.1080/07315724.2013.862490
 27. Schwartz H., Ilainen V., Piironen V., Lampi A.-M. Tocopherol, tocotrienol and plant sterol contents of vegetable oils and industrial fats. *J Food Compos Anal*. 2008; 21 (2): 152–61. doi: 10.1016/j.jfca.2007.07.012
 28. Kosheleva O.V., Beketova N.A., Kodentsova V.M., Pereverzeva O.G., Sokolnikov A.A., Vorozhko I.V., et al. Assessment of vitamin status in obese patients with arterial hypertension. *Voprosy dietologii [Problems of Dietology]*. 2016; 6 (2): 22–9. doi: 10.20953/2224-5448-2016-2-22-29 (in Russian)
 29. Mathur P., Ding Z., Saldeen T., Mehta J.L. Tocopherols in the prevention and treatment of atherosclerosis and related cardiovascular disease. *Clin Cardiol*. 2015; 38 (9): 570–6. doi: 10.1002/clc.22422
 30. Stenzel A.P., Carvalho R., Jesus P., Bull A., Pereira S., Saboya C., et al. Serum antioxidant associations with metabolic characteristics in metabolically healthy and unhealthy adolescents with severe obesity: an observational study. *Nutrients*. 2018; 10 (2). pii: E150. doi: 10.3390/nu10020150
 31. Palmer A.C., Siamusantu W., Chileshe J., Schulze K.J., Barffour M., Craft N.E., et al. Provitamin A-biofortified maize increases serum β -carotene, but not retinol, in marginally nourished children: a cluster-randomized trial in rural Zambia. *Am J Clin Nutr*. 2016; 104 (1): 181–90. doi: 10.3945/ajcn.116.132571
 32. Wortsman J., Matsuoka L.Y., Chen T.C., Lu Z., Holick M.F. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72 (3): 690–3. doi: 10.1093/ajcn/72.3.690
 33. Öst M., Öst A., Kjølhede P., Stralfors P. The concentration of β -carotene in human adipocytes, but not the whole-body adipocyte stores, is reduced in obesity. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85610. doi: 10.1371/journal.pone.0085610
 34. Bonet M.L., Canas J.A., Ribot J., Palou A. Carotenoids and their conversion products in the control of adipocyte function, adiposity and obesity. *Arch Biochem Biophys*. 2015; 572: 112–25. doi: 10.1016/j.abb.2015.02.022
 35. Traber M.G. Vitamin E regulatory mechanisms. *Ann Rev Nutr*. 2007; 27: 347–62. doi: 10.1146/annurev.nutr.27.061406.093819
 36. 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; 10 (5): 31–44. (in Russian)
 37. Berestovskaya V.S., Laritcheva Y.S., Khlekhlina Yu.V. The off-season vitamin D3 deficiency of in children and adolescents of Moscow. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika [Clinical Laboratory Diagnostics]*. 2012; (12): 5–7 (in Russian)
 38. Zimmermann M.B., Aeberli I. Dietary determinants of subclinical inflammation, dyslipidemia and components of the metabolic syndrome in overweight children: a review. *Int J Obes (Lond)*. 2008; 32 (suppl 6): S11–8. doi: 10.1038/ijo.2008.202

Для корреспонденции

Вильмс Елена Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 644099, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12
 Телефон: (3812) 650-654
 E-mail: wilms26@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0263-044X>

Вильмс Е.А.¹, Добровольская Е.В.², Турчанинов Д.В.¹, Быкова Е.А.², Сохошко И.А.¹

Обеспеченность взрослого населения Западной Сибири витамином D: данные популяционного исследования

Provision of vitamin D in the adult population of Western Siberia: a population-based study

Vilms E.A.¹, Dobrovolskaya E.V.², Turchaninov D.V.¹, Bykova E.A.², Sokhoshko I.A.¹

¹ ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск, Россия
² БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр», Омск, Россия
¹ Omsk State Medical University, Omsk, Russia
² Omsk Clinical Diagnostic Center, Omsk, Russia

Результаты исследований в последние годы свидетельствуют о низком потреблении витамина D, его дефиците или недостаточном статусе у населения многих стран мира. Вызывает интерес изучение обеспеченности витамином D населения, проживающего на разных географических широтах, и в зависимости от социально-демографических характеристик.

Цель исследования – анализ обеспеченности витамином D взрослого населения (старше 18 лет), проживающего на территории Омской области, в разные сезоны года.

Материал и методы. Оценена обеспеченность витамином D у 818 взрослых жителей (325 мужчин и 493 женщины) в возрасте от 18 до 92 лет, медиана возраста – 49 (35; 63) лет. Обеспеченность определяли по уровню содержания 25(ОН)D в сыворотке крови методом иммуно- или электрохемилюминесцентного анализа. Дизайн: поперечное (одномоментное) неконтролируемое эпидемиологическое исследование. Период исследования: с января по декабрь 2017 г.

Результаты и обсуждение. У 25,8±1,5% обследованных отмечена оптимальная обеспеченность витамином D, у 32,5±1,6% выявлено недостаточное содержание витамина D и у 41,4±1,7% – его дефицит. Медиана уровня 25(ОН)D у всех обследованных находилась в диапазоне субоптимальной обеспеченности и составила 22,17 (16,5; 30,3) нг/мл. Наименьший уровень метаболита зарегистрирован у обследованных в возрасте старше 80 лет – 16,5 (13,2–22,6) нг/мл, в возрасте 70–79 лет – 19,1 (12,9–26,9) нг/мл. У лиц 18–60 лет медианы концентрации были выше (22,2–24,8 нг/мл) и в возрастных группах между собой не различались. Дефицит различной степени оказался наиболее распространен

Для цитирования: Вильмс Е.А., Добровольская Е.В., Турчанинов Д.В., Быкова Е.А., Сохошко И.А. Обеспеченность взрослого населения Западной Сибири витамином D: данные популяционного исследования // Вопр. питания. 2019. Т. 88, № 4. С. 75–82. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10044

Статья поступила в редакцию 20.05.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Vilms E.A., Dobrovolskaya E.V., Turchaninov D.V., Bykova E.A., Sokhoshko I.A. Provision of vitamin D in the adult population of Western Siberia: a population-based study. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 75–82. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10044 (in Russian)

Received 20.05.2019. **Accepted** 15.07.2019.

в возрастных группах старше 80 лет, 70–79 и 50–59 лет. Выявлена несколько лучшая обеспеченность мужчин по сравнению с женщинами ($p=0,052$). Выявлены сезонные отличия в обеспеченности витамином D, характеризующиеся дефицитным состоянием с января по июнь [медиана 18,7 (13,9; 23,5) нг/мл] и состоянием недостаточности с июля по декабрь [медиана 24,8 (17,8; 32,0) нг/мл]. Не установлено зависимости уровня обеспеченности витамином D от количества дней солнечного сияния в периоды 15–90 сут, предшествующие взятию крови.

Заключение. Проблема недостаточной обеспеченности витамином D касается всех возрастных групп взрослого населения региона Западной Сибири, особенно лиц старше 70 лет. Для первого полугодия характерны преимущественно дефицитные состояния, для периода с июля по декабрь – состояния недостаточности витамина D в организме жителей.

Ключевые слова: витамин D, дефицит витамина D, популяционная характеристика, обеспеченность витамином D, сезонные изменения, Омская область, взрослое население

The results of research in recent years indicate a widespread low intake of vitamin D, its deficiency or lack among the population of many countries around the world. It is of interest to study vitamin D status of the population living at different geographic latitudes and depending on socio-demographic characteristics.

The aim of the research is to analyze vitamin D status of the adult population living in the Omsk Region over the age of 18 in different seasons of the year.

Material and methods. Evaluation of vitamin D status has been carried out in 818 adult residents (325 men and 493 women) aged 18 to 92 years, the median of age – 49 (35; 63) years. Vitamin D status was determined by the level of [25 (OH) D] in serum by the method of immuno-chemiluminescent or electrochemiluminescent analysis. Design: cross-section (simultaneous) uncontrolled epidemiological study. Research period: 2017, from January to December.

Results and discussion. $25.8 \pm 1.5\%$ showed optimal vitamin D provision, insufficient vitamin content was found in $32.5 \pm 1.6\%$ of studied participants, and deficit in $41.4 \pm 1.7\%$. The median level of 25(OH)D for all subjects was in the suboptimal sufficiency range and amounted to 22.17 (16.5; 30.3) ng/ml. The lowest level of the metabolite has been registered in patients over the age of 80 years – 16.5 (13.2–22.6) ng/ml, at the age of 70–79 years – 19.1 (12.9–26.9) ng/ml. In persons aged 18–60 years, the median concentrations were higher (22.2–24.8 ng/ml) and did not differ in the age groups. Deficiencies of varying degrees were most prevalent in age groups over 80, 70–79, and 50–59 years. Slightly better sufficiency of men compared with women has been revealed ($p=0.052$). Seasonal differences were found in the nature of vitamin D supply characterized by a deficit state from January to June [median 18.7 (13.9; 23.5) ng/ml] and a state of insufficiency from July to December [median 24.8 (17.8; 32.04) ng/ml]. The dependence of the level of vitamin D status on the number of sunshine days during the periods of 15–90 days preceding blood collection hasn't been established.

Conclusion. The problem of insufficiency of vitamin D applies to all age groups of the adult population of the region of Western Siberia, especially those over 70 years of age. For the first half of the year, predominantly deficient states are characteristic, and for the period from July to December – the state of vitamin D insufficiency in the residents.

Keywords: vitamin D, vitamin D deficiency, population characteristics, vitamin D status, seasonal changes, Omsk Region, adult population

Исследования витаминного статуса различных групп населения РФ актуальны и необходимы для установления региональных, возрастных, социально-экономических особенностей этой проблемы [1, 2]. В последние годы растет интерес к проблеме дефицита витамина D, происходит переосмысление его роли в метаболических процессах, открыто множество его новых функций. В частности, установлено, что этот витамин участвует в обеспечении деятельности практически всех органов и систем, в том числе системы иммунитета, а его дефицит существенно влияет на здоровье и качество жизни [3, 4].

В проведенных исследованиях доказано, что дефицит витамина D ассоциирован с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2 типа, нарушениями функций иммунной и репродуктивной систем, аутоиммунных заболеваний, туберкулеза, бронхиальной астмы, онкологических заболеваний [3–5]. В то же время в последние годы появляется все больше материалов, свидетельствующих о низком потреблении витамина D, его дефиците или недостаточном статусе у населения многих стран мира [4, 6, 7].

Одним из основных факторов, определяющих выраженность дефицита витамина D в Российской Феде-

рации, является географическое положение: известно, что географическая широта сопряжена с уровнем инсоляции и возможностью образования витамина D в коже только в определенные месяцы [5, 6]. Кроме интенсивности инсоляции в городах выраженность дефицита витамина определяется количеством дней солнечного сияния, уровнем загрязненности атмосферы за счет промышленных выбросов, пыли, количеством поступающего с пищей витамина D [8]. Анализ содержания витамина D в пищевых продуктах, в частности в рыбе жирных сортов, показал, что даже при употреблении ее в адекватных количествах невозможно удовлетворить суточные потребности в данном витамине или устранить его дефицит [5, 9].

В городах, находящихся на примерно одинаковых широтах, уровень обеспеченности групп населения может различаться из-за прочих условий, определяющих воздействие солнечного света и интенсивность эндогенного синтеза [8]. Омск находится на одной широте (55–56° с.ш.) со многими крупными российскими городами (Москва, Новосибирск, Екатеринбург, Казань, Красноярск), в ряде которых исследования D-витаминного статуса населения уже проводили. Принимая во внимание тот факт, что в Омске ежегодно отмечается большое количество дней солнечного сияния, получение аналогичных данных представляет интерес в сравнительном аспекте. Данные об обеспеченности популяции Западной Сибири витамином D в современной научной литературе крайне скудны, что определило актуальность и круг задач настоящего исследования.

Цель исследования – оценка обеспеченности витамином D жителей Омской области в зависимости от основных социально-демографических характеристик.

Материал и методы

Объектом проведенных исследований было взрослое население Омской области. Обеспеченность витамином D оценена у 818 взрослых жителей (325 мужчин и 493 женщины) в возрасте от 18 до 92 лет, медиана возраста – 49 (35; 63) лет. Выборка была стратифицированной, по полу, возрасту и климато-географическим характеристикам места жительства не отличалась от генеральной совокупности ($p > 0,05$), что обеспечило репрезентативность полученных данных.

Дизайн исследования: поперечное (одномоментное) неконтролируемое эпидемиологическое исследование.

Критерии включения в исследование: проживание обследованных лиц в Омской области, наличие информированного согласия на участие в исследовании, соответствие характеристик потенциального кандидата плану исследования (по полу, возрасту, территории проживания).

Исследование проводили с января по декабрь 2017 г. Обеспеченность витамином D определяли по уровню содержания метаболита витамина D кальци-

диола в сыворотке крови [25(OH)D], взятой натошак из локтевой вены. Определение проведено методом иммунохемилюминесцентного анализа на анализаторе Architect i2000 («Abbott Laboratories», США) или электрохемилюминесцентного анализа на анализаторе Cobas e601 (Roche Diagnostics, Германия) в аккредитованной лаборатории БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр».

Обеспеченность витамином D оценивали на основании следующих критериев. Содержание 25(OH)D в пределах 30,01–80 нг/мл считали нормальным, 20,01–30 нг/мл – недостаточным, 10,01–20 нг/мл – дефицитом, <10 нг/мл – глубоким дефицитом, >80 нг/мл – потенциально опасным состоянием [10].

В исследовании проанализирована концентрация кальцидиола в сыворотке крови в зависимости от суммарной продолжительности дней солнечного сияния за предшествующий период: 15, 30, 60 и 90 дней.

Для установления связи погодных условий и интенсивности воздействия на кожу ультрафиолетовых солнечных лучей типа В (УФ-В) собирали климатические ежедневные данные за 2017 г. для заданной локации, проанализировали данные дневника погоды (www.gismeteo.ru) и определили годовые изменения облачности и солнечного сияния за 2017 г.

Полученные данные обрабатывали с помощью пакета Statistica 6 и возможностей MS Excel. Нормальность распределения проверяли с использованием критерия Шапиро–Уилка. В связи с отсутствием нормального распределения количественных признаков для определения статистической значимости различий в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни. Различия между выборочными долями оценивали с помощью метода углового преобразования Фишера. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05. В табл. 1 приведены следующие параметры и их условные обозначения: M – среднее значение, SE – стандартная ошибка среднего, P_{16} , P_{25} , P_{50} , P_{75} , P_{84} – соответственно 16, 25, 50 (медиана), 75 и 84-й процентиля содержания витаминов в сыворотке крови. Удельный вес лиц с уровнями витаминов в крови ниже нормальных был выражен в процентах, рассчитана стандартная ошибка показателя.

Результаты и обсуждение

У 211 (25,8%) из 818 обследованных показатель кальцидиола был в пределах референсных значений, недостаточное содержание витамина D выявлено у 266 (32,5%) участников исследования, его дефицит отмечен у 339 (41,4%). Содержание метаболита >80 нг/мл выявлено лишь у 2 (0,24%) человек.

Медиана уровня 25(OH)D у всех обследованных составила 22,2 нг/мл, т.е. уровень обеспеченности витамином D характеризовался как неоптимальный и соответствовал недостаточности.

Таблица 1. Обеспеченность взрослого населения города Омской области витамином D, 2017 г.

Группа населения	Количественная оценка содержания витамина в организме								p*
	n	M	SE	P16	P25	P50	P75	P84	
<i>18–29 лет</i>									
Оба пола	116	23,49	0,9	13,3	15,6	22,2	31,1	34,2	0,961
Мужчины	43	23,43	1,5	13,4	15,4	22,4	30,0	33,7	
Женщины	73	23,52	1,2	13,0	15,7	22,1	31,6	34,4	
<i>30–39 лет</i>									
Оба пола	158	23,72	0,76	14,6	17,2	22,0	29,6	34,5	0,146
Мужчины	64	24,63	1,09	16,9	18,3	23,3	30,8	35,1	
Женщины	94	25,24	1,52	13,6	16,7	22,5	32,7	37,9	
<i>40–49 лет</i>									
Оба пола	132	26,37	1,1	15,8	18,5	24,2	31,8	35,8	0,147
Мужчины	52	28,37	2,1	17,8	20,6	26,7	31,5	37,0	
Женщины	80	25,07	1,3	14,5	17,9	22,8	31,8	35,0	
<i>50–59 лет</i>									
Оба пола	155	23,08	0,83	15,0	16,3	20,0	28,9	33,0	0,888
Мужчины	63	23,82	1,56	15,1	16,3	19,1	30,5	36,5	
Женщины	92	22,58	0,91	15,0	16,3	20,5	28,0	31,3	
<i>60–69 лет</i>									
Оба пола	143	26,50	1,24	16,0	18,2	24,8	31,6	35,0	0,870
Мужчины	60	27,43	2,52	16,5	18,1	25,1	29,9	34,3	
Женщины	83	25,83	1,12	15,3	18,2	24,8	32,9	36,7	
<i>70–79 лет</i>									
Оба пола	85	20,36	1,07	10,2	12,9	19,1	26,9	30,8	0,081
Мужчины	28	23,50	2,06	11,9	14,2	22,0	29,7	34,5	
Женщины	57	18,82	1,19	10,1	12,7	17,8	24,7	28,5	
<i>80 лет и старше</i>									
Оба пола	24	20,14	2,12	11,8	13,2	16,5	22,6	29,7	0,772
Мужчины	11	19,90	2,83	12,7	13,4	16,2	22,7	27,2	
Женщины	13	20,30	3,20	11,3	13,0	16,8	20,6	28,6	
<i>Все взрослое население</i>									
Оба пола	818	24,02	0,41	14,1	16,5	22,2	30,3	34,4	0,052
Мужчины	325	25,17	0,75	15,0	17,3	22,9	30,5	35,4	
Женщины	493	23,27	0,46	13,5	15,8	21,7	30,2	34,0	

Примечание. * – статистическая значимость различий по полу внутри соответствующей возрастной группы, U-критерий Манна–Уитни.

Факт дополнительного приема витамина D в профилактических целях (либо по клиническим показаниям) за месяц, предшествующий исследованию, не являлся условием исключения, но при этом в обязательном порядке документировался. Доля участников, дополнительно принимающих витамин D, в нашем исследовании составила 8,4±0,97%.

Количественная характеристика уровня 25(OH)D в сыворотке крови у участников исследования разного пола и возраста представлена в табл. 1.

Наименьший уровень метаболита зарегистрирован у обследованных старше 80 лет (16,5 нг/мл), другие возрастные группы демонстрировали состояния недостаточности и по уровню метаболита между собой не различались. Ни в одной из возрастных групп медианное значение уровня кальцидиола не достигало минимальных значений нормы (30 нг/мл), а в группе обследованных старше 70 лет находилось в диапазоне дефицита 16,5–19,1 нг/мл.

При сравнении мужского и женского населения отмечена несколько лучшая обеспеченность мужчин витамином D, выявленные различия соответствовали уровню статистической значимости $p=0,052$. Отмечена тенденция к различиям по полу в возрастной группе 70–79 лет (см. табл. 1).

Структура выявленного гиповитаминоза D в популяции жителей Омской области была представлена недостаточностью, состоянием дефицита и глубокого дефицита во всех группах (табл. 2). Дефицит различной степени наиболее распространен в возрастных группах старше 80 лет, 70–79 и 50–59 лет (62,5; 51,8 и 50,3% соответственно). Доля лиц с нормальной обеспеченностью была самой высокой в группе 40–49 лет и составляла 31,0%, среди обследуемых старше 80 лет таких людей было наименьшее количество – 16,7%.

При сравнении уровня витамина D в сыворотке у жителей Омской области в разные сезоны года выявлено

значимое отличие по этому показателю зимне-весеннего и летне-осеннего сезонов ($p=0,0001$). Характерно снижение 25(OH)D с января по июнь (первое полугодие) до уровня дефицита – 18,7 (13,9; 23,5) нг/мл и увеличение во втором полугодии до 24,8 (17,8; 32,04) нг/мл. Максимальный уровень метаболита 25(OH)D отмечен в осенний период: медиана в октябре составила 26,5 (18,4; 32,8) нг/мл (рис. 1).

Установлено, что сезонные колебания обеспеченности витамином обусловлены в большей степени различной интенсивностью синтеза эндогенного витамина D, нежели его алиментарным потреблением [11]. Продукция D в коже зависит от угла падения лучей солнца и, следовательно, от географической широты, времени года и времени суток. Максимальное количество витамина D образуется, когда солнце находится в зените, уплощение угла падения приводит к снижению образования витамина D [12]. С продвижением на Север и, соответственно, со снижением среднегодовой инсоляции прогрессивно увеличивается глубина дефицита витамина D [13].

Несмотря на то что период высокой инсоляции приходится на весенние и летние месяцы, существенный прирост концентрации сывороточного 25(OH)D происходит только в середине лета и сохраняется до начала зимы, когда солнечная активность значительно снижается. Вероятно, имеет место создание своего рода запасов витамина D, которые формируются при определенном уровне эндогенного синтеза этого метаболита.

Тем не менее даже в летние и осенние месяцы оптимальная по современным нормам концентрация витамина D (>30 нг/мл) в организме большинства жителей средней полосы все равно не достигается.

Отметим, что изучение сезонных колебаний уровня витамина D и степени обеспеченности им проводилось в нескольких исследованиях на примере разных популяций. В Дании было проведено исследование, в ходе которого выявлена лучшая обеспеченность кальцидиолом в летние месяцы, а также доказано, что при уровне 25(OH) D в 40 нг/мл летом последующей зимой уровень 25(OH)D достигнет 20 нг/мл [14]. В исследовании, проведенном в Великобритании, максимальное содержание витамина D в крови отмечалось в осенние месяцы [6]. При анализе обеспеченности витамином D детей, проживающих в Москве, отмечено отличие уровня витамина D между сезонами года с минимальным уровнем в зимний период [15].

Проанализирована концентрация 25(OH)D в сыворотке крови в зависимости от предшествующего количества дней солнечного сияния. Не установлено зависимости уровня в сыворотке от количества дней солнечного сияния и длительности светового дня в 15, 30, 60 и 90 дней, предшествующих забору крови для исследования. Лишь в одном случае установлена слабая статистически значимая прямая корреляционная связь уровня витамина D и количества дней солнечного сияния в период 60 дней, предшествующих за-

Таблица 2. Распределение участников исследования разных возрастных групп в зависимости от обеспеченности витамином D, %

Возраст, годы	Обеспеченность витамином D [по содержанию 25(OH)D, нг/мл]			
	<10	10-19	20-30	>30
18-29	7,7	31,9	32,8	27,6
30-39	6,7	36,8	31,9	24,6
40-49	3,8	25,8	39,4	31,0
50-59	6,5	43,9	26,4	23,2
60-69	3,5	28,7	37,0	30,8
70-79	15,3	36,5	29,4	18,8
>80	0,0	62,5	20,8	16,7
Всего	6,5	35,0	32,5	26,0

бору крови, для исследований, выполненных в августе ($r_s=+0,13$; $p=0,037$).

При сравнении первого и второго полугодия было отмечено, что период с января по июнь, когда среднее количество дней солнечного сияния составляет 18,3 (всего 110), характеризуется наиболее низкими уровнями обеспеченности, в то время как с июля по декабрь, когда количество дней солнечного сияния в среднем 11,5 (69), уровень обеспеченности гораздо лучше (рис. 2).

Тем не менее в подобных исследованиях [16] была установлена связь, в которой обнаружена ранговая корреляция Спирмена между концентрацией 25(OH)D в сыворотке и продолжительностью светового дня ($r_s=+0,396$). По мнению авторов исследования, колебания 25(OH)D связаны с продолжительностью светового дня даже в высокоширотных популяциях. Действительно, продолжительность солнечного сияния влияет на продукцию витамина D в коже, но для его синтеза важно не просто количество солнечных дней, а интенсивность инсоляции УФ-В открытой поверхности кожи человека [4]. В нашем исследовании применяли сопоставимый подход – учитывали продолжительность светового дня, но также дополнительно оценивали число часов солнечного сияния, которое далеко не всегда совпадало с длительностью светового дня.

В недавнем исследовании А.И. Блох и соавт. установили, что нахождение на солнце более 5 ч в день характерно в летний период для 36,4% жителей Омской области, а в зимний период – лишь для 8,9%. Выращивание растений в открытом грунте также довольно распространено, им занимаются более половины населения – 65,5%, притом что ведущим фактором среды, воздействующим на дачников, является именно инсоляция [17].

Однако, учитывая, что максимум дней солнечного сияния в Омске приходится на зимние месяцы, когда угол падения солнечных лучей низкий и поверхность кожи, доступная для УФ-В лучей, ограничивается кожей лица, можно прийти к заключению, что ориентироваться в полной мере на количество дней солнечного сияния

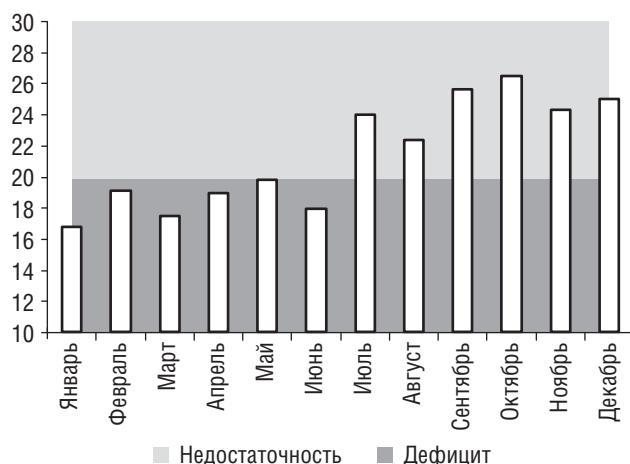


Рис. 1. Медианные значения концентрации 25(OH)D в сыворотке по месяцам года

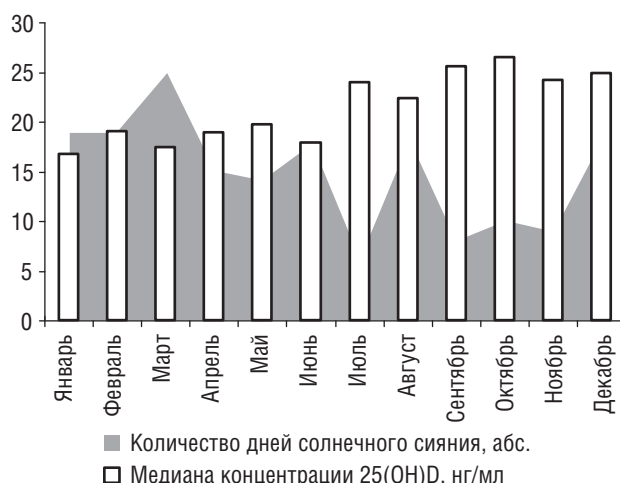


Рис. 2. Медианные значения концентрации 25(OH)D в сыворотке (нг/мл) и количество дней солнечного сияния в месяце, 2017 г.

как на показатель, свидетельствующий о благоприятных условиях для синтеза эндогенного синтеза витамина D, не стоит.

Выводы

1. Анализ обеспеченности витамином D, проведенный на примере жителей Омской области, показал его достаточный уровень у небольшой части населения – 25,8%, в то время как $\frac{3}{4}$ обследованной популяции демонстрировали гиповитаминоз D разной степени выраженности. Медианное значение концентрации 25(OH)D находилось в диапазоне недостаточности (22,2 нг/мл).

2. Высокая распространенность дефицита витамина D во всех возрастных группах указывает на необходимость проведения профилактических, диагностических и коррекционных мероприятий, направленных на лик-

видацию дефицита витамина D в рамках национальных программ.

3. Выявлены сезонные отличия в обеспеченности витамином D, характеризующиеся дефицитным состоянием с января по июнь и состоянием недостаточности с июля по декабрь. В осенние месяцы регистрируется самая высокая за весь год концентрация витамина D в сыворотке, однако и она не достигает оптимального уровня, что опять же указывает на необходимость круглогодичного приема витамина D в форме монопрепаратов или в составе витаминных комплексов.

4. Изменение уровня в сыворотке 25(OH)D в зависимости от сезона года в большей степени зависит от угла падения солнечных лучей, времени нахождения под солнцем и площади облучения, чем от облачности.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Сведения об авторах

Вильмс Елена Анатольевна (Vilms Elena A.) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, Россия)

E-mail: wilms26@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0263-044X>

Добровольская Евгения Владиславовна (Dobrovolskaya Evgenia V.) – врач-ревматолог, руководитель Центра профилактики и лечения остеопороза БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр» (Омск, Россия)

E-mail: superdok@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1515-872X>

Турчанинов Денис Владимирович (Turchaninov Denis V.) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, Россия)

E-mail: omskgsen@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6298-4872>

Быкова Елена Андреевна (Bykova Elena A.) – врач-эндокринолог БУЗ Омской области «Клинический диагностический центр» (Омск, Россия)

E-mail: medecolog@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3247-9354>

Сохошко Игорь Александрович (Sokhoshko Igor A.) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гигиены, питания человека ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России (Омск, Россия)
E-mail: sokho-igor@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2956-5692>

Литература

1. Вильмс Е.А., Турчанинов Д.В., Юнацкая Т.А., Сохошко И.А. Оценка витаминной обеспеченности населения крупного административно-хозяйственного центра Западной Сибири // Гиг. и сан. 2017. Т. 96, № 3. С. 277–280. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280
2. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. // Вопр. питания. 2018. № 4. С. 62–68. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10043
3. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation // *Nutrients*. 2013. Vol. 5. P. 111–148. doi: 10.3390/nu5010111
4. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D – смена парадигмы. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 576 с.
5. Коденцова В.М., Мендель О.И., Хотимченко С.А., Батурин А.К., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Физиологическая потребность и эффективные дозы витамина D для коррекции его дефицита. Современное состояние проблемы // Вопр. питания. 2017. № 2. С. 47–62. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00033
6. Jolliffe D.A., Hanifa Y., Witt K.D., Venton T.R., Rowe M., Timms P.M. et al. Environmental and genetic determinants of vitamin D status among older adults in London, UK // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2016. Vol. 164. P. 30–35. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.005
7. Jiang W., Wu D.B., Xiao G.B., Ding B., Chen E.Q. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors // *Med. Clin. (Barc.)*. 2019 May 24. doi: 10.1016/j.medcli.2019.03.019
8. Holick M.F. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D // *Am. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 61, N 3. P. 638–645. doi: 10.1093/ajcn/61.3.638S
9. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2017. Vol. 18, N 2. P. 153–165. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
10. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385
11. Maxwell J.D. Seasonal variation in vitamin D // *Proc. Nutr. Soc.* 1994. Vol. 53, N 3. P. 533–543. PMID: 7886053
12. Engelsen O. The Relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status // *Nutrients*. 2010. Vol. 2. P. 482–495. doi: 10.3390/nu2050482
13. Корчина Т.Я., Сухарева А.С., Корчин В.И., Лапенко В.В. Обеспеченность витамином D женщин Тюменского севера // *Экология человека*. 2019. № 5. С. 31–36. doi: 10.33396/1728-0869-2019-5-31-36
14. Andersen R., Brot C., Jakobsen J. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake // *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013. Vol. 67, N 3. P. 270–274. doi: 10.1038/ejcn.2013.3
15. Захарова И.Н., Творогова Т.М., Соловьева Е.А., Сугян Н.Г., Антоненко Н.Э., Балашова Н.Д. и др. Недостаточность витамина D у детей города Москвы в зависимости от сезона года // *Практ. медицина*. 2017. № 5. С. 28–31.
16. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Рыжаенков В.Г. Сывороточный 25-гидроксивитамин D у населения Пермского края // *Мед. альманах*. 2015. № 4. С. 219–222.
17. Блох А.И., Стасенко В.Л., Ширлина Н.Г., Ширинский В.А., Пасечник О.А. Распространенность факторов риска развития меланомы и других злокачественных новообразований кожи у мужского и женского населения Омской области // *Соврем. пробл. науки и образования*. 2017. № 6. С. 73.

References

1. Vilms E.A., Turchaninov D.V., Yunatskaya T.A., Sokhoshko I.A. Estimation of vitamin supply of the population of a large administrative and economic center of Western Siberia. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2017; 96 (3): 277–80. doi: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-277-280 (in Russian)
2. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Vitamin status of adult population of the Russian Federation: 1987–2017. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (4): 62–8. doi: 10.24411/0042-8833-2018-10043 (in Russian)
3. Wacker M., Holick M.F. Vitamin D-effects on skeletal and extraskeletal health and the need for supplementation. *Nutrients*. 2013; 5 (1): 111–48. doi: 10.3390/nu5010111
4. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D – a paradigm shift. Moscow: GEOTAR-Media, 2017: 576 p. (in Russian)
5. Kodentsova V.M., Mendel O.I., Hotimchenko S.A., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Physiological needs and effective doses of vitamin D for deficiency correction. Current state of the problem. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 47–62. doi: 10.24411/0042-8833-2017-00033 (in Russian)
6. Jolliffe D.A., Hanifa Y., Witt K.D., Venton T.R., Rowe M., Timms P.M., et al. Environmental and genetic determinants of vitamin D status among older adults in London, UK. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016; 164: 30–5. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.005
7. Jiang W., Wu D.B., Xiao G.B., Ding B., Chen E.Q. An epidemiology survey of vitamin D deficiency and its influencing factors. *Med Clin (Barc)*. 2019 May 24. doi: 10.1016/j.medcli.2019.03.019
8. Holick M.F. Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 1995; 61 (3): 638–45. doi: 10.1093/ajcn/61.3.638S
9. Holick M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2017; 18 (2): 153–65. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1
10. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A., Gordon C.M., Hanley D.A., Heaney R.P., et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (7): 1911–30. doi: 10.1210/jc.2011-0385
11. Maxwell J.D. Seasonal variation in vitamin D. *Proc Nutr Soc*. 1994; 53 (3): 533–43. PMID: 7886053
12. Engelsen O. The Relationship between ultraviolet radiation exposure and vitamin D status. *Nutrients*. 2010; 2: 482–95. doi: 10.3390/nu2050482

13. Korchina T.Y., Sukhareva A.S., Korchin V.I., Lapenko V.V. Serum concentrations of vitamin D in women living in the Tyumen north. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2019; (5): 31–6. doi: 10.33396/1728-0869-2019-5-31-36 (in Russian)
14. Andersen R., Brot C., Jakobsen J. Seasonal changes in vitamin D status among Danish adolescent girls and elderly women: the influence of sun exposure and vitamin D intake. *Eur J Clin Nutr.* 2013; 67 (3): 270–4. doi: 10.1038/ejcn.2013.3
15. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Solov'eva E.A., Sugyan N.G., Antonenko N.E., Balashova N.D., et al. Insufficiency of vitamin D in children in the city of Moscow depending on the year season. *Prakticheskaya meditsina* [Practical Medicine]. 2017; (5): 28–31. (in Russian)
16. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Ryzhaenkov V.G. Serum 25-hydroxyvitamin D in the case of population of Perm region. *Meditinskiy al'manakh* [Medical Almanac]. 2015; 39 (4): 219–22. (in Russian)
17. Blokh A.I., Stasenko V.L., Shirlina N.G., Shirinskiy V.A., Pasechnik O.A. Distribution of the factors of the risk of the development of melanoma and other malignant skin inductions in the men's and women population of the Omsk region. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education]. 2017; (6): 73. (in Russian)

Для корреспонденции

Степанова Евгения Михайловна – научный сотрудник
лаборатории физиологии экстремальных состояний
ФГБУН «Научно-исследовательский центр “Арктика”»
Дальневосточного отделения РАН
Адрес: 685000, Россия, г. Магадан, проспект Карла Маркса, д. 24
Телефон: (4132) 62-84-82
E-mail: at-evgenia@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2223-1358>

Степанова Е.М., Луговая Е.А.

Макро- и микроэлементный профиль плодов смородины черной (*Ribes nigrum* L.), произрастающей в Северо-Восточном регионе России

Mineral profile of black currant (*Ribes nigrum* L.), growing in the Far Northeast of Russia

Stepanova E.M., Lugovaya E.A.

ФГБУН «Научно-исследовательский центр “Арктика”»
Дальневосточного отделения РАН, Магадан, Россия
Scientific Research Center «Arktika», Far Eastern Branch,
Russian Academy of Sciences, Magadan, Russia

Цель исследования – оценить макро- и микроэлементный профиль плодов смородины черной (*Ribes nigrum* L.), произрастающей на Северо-Востоке России, на территории Магаданского региона.

Материал и методы. Пробы ягод собирали в пределах лесной зоны Магадана с дикорастущих растений. Методами атомной эмиссионной спектрометрии и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргоновой плазмой определяли содержание в исследуемых объектах 25 макро- и микроэлементов.

Результаты и обсуждение. Содержание макроэлементов – кальция (64,2 мг%), магния (21,6 мг%), натрия (0,3 мг%), фосфора (51,8 мг%) и микроэлементов – йода (1,0 мкг%), цинка (0,29 мг%) в плодах смородины черной (*Ribes nigrum* L.), произрастающей в лесной зоне Магадана, соответствовало данным таблиц химического состава, разработанных в Германии, Испании, Норвегии, России, США, Франции, Швеции и Эстонии. Содержание калия (180,3 мг%), меди (0,05 мг%), железа (0,4 мг%), марганца (0,1 мг%) было ниже справочных диапазонов. Порция (100 г) ягод черной смородины удовлетворяет суточную потребность взрослого человека в селене на 11%, калии на 7%, фосфоре на 6,5%, кальции, магнии, меди, марганце – на 5%, железе на – 3–4%, цинке – на 2%.

Заключение. Полученные данные о содержании макро- и микроэлементов в ягодах дикорастущей смородины черной на Северо-Востоке России могут стать дополнением и уточнением имеющейся в литературе информации и данных справочников о химическом составе пищевых продуктов разных стран.

Ключевые слова: смородина черная (*Ribes nigrum* L.), макро- и микроэлементы, Северо-Восточный регион России

Для цитирования: Степанова Е.М., Луговая Е.А. Макро- и микроэлементный профиль плодов смородины черной (*Ribes nigrum* L.), произрастающей в Северо-Восточном регионе России // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 83–87. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10045

Статья поступила в редакцию 12.11.2018. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Stepanova E.M., Lugovaya E.A. Mineral profile of black currant (*Ribes nigrum* L.), growing in the Far Northeast of Russia. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 83–7. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10045 (in Russian)

Received 12.11.2018. **Accepted** 15.07.2019.

*The aim of the study is to evaluate the mineral profile of black currant fruit (*Ribes nigrum* L.) growing in the North-East of Russia, on the territory of the Magadan region.*

Material and methods. Berry samples were collected within the forest zone of Magadan from wild plants. Atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry were used to determine the content of 25 minerals and trace elements in the objects under study.

Results and discussion. The content of minerals – calcium (64.2 mg%), magnesium (21.6 mg%), sodium (0.3 mg%), phosphorus (51.8 mg%) and trace elements – iodine (1.0 µg%), zinc (0.29 mg%) in black currant fruits (*Ribes nigrum* L.), growing in the forest zone of Magadan, corresponded to the database of chemical composition of Germany, Spain, Norway, Russia, USA, France, Sweden, Estonia. The content of potassium (180.3 mg%), copper (0.05 mg%), iron (0.4 mg%), manganese (0.1 mg%) was below the reference ranges. A portion (100 g) of black currant berries satisfies the daily requirement of an adult for selenium by 11%, potassium by 7%, phosphorus by 6.5%, calcium, magnesium, copper, manganese – by 5%, iron by 3–4%, zinc by 2%.

Conclusion. The obtained data on the content of minerals and trace elements in the berries of wild black currant growing in the North-East of Russia, can be an addition to and clarification of the information available in the literature and database on the chemical composition of foods.

Keywords: black currant (*Ribes nigrum* L.), minerals and trace elements, Northeastern region of Russia

Питание является одним из важнейших факторов, опосредующих связь человека с окружающей средой. Рациональное и сбалансированное питание создает условия для нормального физического и умственного развития, оказывает существенное влияние на возможность противостоять воздействию неблагоприятных факторов окружающей среды химической, физической и биологической природы, способствует профилактике заболеваний, увеличению продолжительности и повышению качества жизни населения [1].

Согласно разработанным Минздравом России в соответствии с современными требованиями здорового питания Рекомендациям по рациональным нормам потребления пищевых продуктов (приказ Минздрава России от 19.08.2016 № 614 «Об утверждении рекомендаций по рациональным нормам потребления пищевых продуктов, отвечающих современным требованиям здорового питания»), рекомендуемое потребление свежих фруктов составляет 100 кг в год на человека, в том числе на ягоды приходится 7 кг в год на человека. Однако статистика потребления фруктов в России показывает, что в действительности их потребление значительно ниже рекомендуемых значений. По данным Росстата, на долю потребления фруктов и ягод в домашних хозяйствах городской и сельской местности по Российской Федерации в среднем на потребителя в 2017 г. приходилось 73,0 кг в год, в Магаданской области – 82,5 кг в год [2].

Свежие ягоды – источник важнейших макро- и микронутриентов, способных опосредованно оказывать влияние на состояние здоровья человека [3–5]. Смородина черная (*Ribes nigrum* L.) относится к ягодным культурам, плоды которых обладают диетическими и лечебно-профилактическими свойствами [6].

В литературе немногочисленны работы, посвященные минеральному составу ягод черной смородины, главным

образом исследования касаются минорных биологически активных веществ и их эффектов [6–8]. Качественный и количественный минеральный состав плодов культурной смородины черной представлен по некоторым химическим элементам в основном в справочниках химического состава пищевых продуктов [9–16].

По данным С.Н. Петровой и соавт., ягоды черной смородины выделяются среди многих плодов и ягод высоким содержанием железа и калия, в них также относительно высокое содержание молибдена, меди и марганца [6].

Цель работы – оценить макро- и микроэлементный профиль плодов дикорастущей смородины черной (*Ribes nigrum* L.), произрастающей на Северо-Востоке России, на территории Магаданского региона.

Материал и методы

К анализу были представлены пробы ягод смородины черной (*Ribes nigrum* L., n=10), собранные с дикорастущих растений в пределах лесной зоны муниципального образования г. Магадана. Каждая проба была упакована в полипропиленовую тару и составляла 10 г. Из общей массы отобранного материала ягод отбирали 3 пробы (точечные). Из точечных проб составляли объединенную пробу, гомогенизируя и перемешивая ягоды, выделяли из объединенной пробы среднюю пробу. Определение проводили с 3-кратным повторением с фиксированием средней концентрации.

Методами атомной эмиссионной спектроскопии (АЭС-ИСП) и масс-спектрометрии с индуктивно связанной аргонной плазмой (МС-ИСП) на приборах Optima 2000 DV и NexION 300D (Perkin Elmer, США) согласно МУК 4.1.985-00 «Определение содержания токсичных элементов в пищевых продуктах и продовольственном

сырье. Методика автоклавной пробоподготовки» в рамках договора о научно-практическом сотрудничестве в ООО «Микронутриенты» (Москва, Россия) определяли содержание в исследуемых объектах следующих макро- и микроэлементов: алюминия (Al), мышьяка (As), бора (B), бериллия (Be), кальция (Ca), кадмия (Cd), кобальта (Co), хрома (Cr), меди (Cu), железа (Fe), ртути (Hg), йода (I), калия (K), лития (Li), магния (Mg), марганца (Mn), натрия (Na), фосфора (P), свинца (Pb), селена (Se), кремния (Si), ванадия (V), цинка (Zn).

Результаты и обсуждение

Содержание анализируемых эссенциальных химических элементов представлено в табл. 1. Полученные результаты сравнивали с информацией из справочников о содержании в ягодах смородины черной макро- и микроэлементов [9–16].

Согласно данным справочников, концентрация кальция в ягодах смородины черной лежит в диапазоне 36,0–72,0 мг/100 г [9–16]. Данные, полученные в результате проведенного исследования, показывают, что содержание кальция в плодах черной смородины, произрастающей в Магадане, соответствует приведенной в справочниках информации. При этом порция ягод массой 100 г удовлетворяет суточную потребность взрослого человека в кальции на 5%.

Измеренное содержание калия в ягодах черной смородины, произрастающей в Магадане, почти в 2 раза ниже содержания элемента по данным справочников (290–367 мг/100 г) [9–16]. При этом суточную потребность в калии для взрослого человека порция магаданской ягоды удовлетворяет на 7%.

В разных странах содержание магния в ягодах черной смородины составляет 17,0–31,0 мг/100 г [9–16], максимальное значение отмечено в российской ягоде. Концентрация элемента в магаданской ягоде укладывается

в справочный диапазон, при этом суточную потребность в магнии порция магаданской смородины удовлетворяет на 5%.

Несоизмеримо высокое значение концентрации натрия в смородине приводится в Справочнике химического состава и калорийности российских продуктов питания – 32 мг% [12]. В остальных проанализированных базах данных значение элемента колеблется от следовых значений в Норвегии [11] до 6,0 мг% в Испании [10]. По результатам нашего исследования, в смородине черной, собранной в пределах Магадана, практически не содержится натрия.

Концентрация фосфора в порции 100 г ягоды смородины, по данным справочной литературы, варьирует от 33,0 до 72,4 мг% [9–16]. Концентрация этого макроэлемента в магаданской ягоде укладывается в данный диапазон, при этом превышая среднее российское значение в 1,5 раза. Суточную потребность в фосфоре магаданская смородина удовлетворяет на 6,5%.

Согласно информации справочников, содержание цинка в плодах смородины черной составляет 0,13–0,43 мг% [9–16]. Данные, полученные в результате проведенного исследования, показывают, что содержание цинка в ягодах черной смородины, произрастающей в Магадане, соответствует приведенной в справочниках информации, однако порция ягоды в 100 г удовлетворяет суточную потребность взрослого человека всего на 2%.

Содержание меди и марганца в черной смородине, произрастающей в Северо-Восточном регионе, оказалось ниже справочных значений в 1,6–2,7, железа – в 1,8–4 раза (см. табл. 1). Суточную потребность взрослого человека в этих микроэлементах порция смородины удовлетворяет соответственно на 5 и 3–4%.

Средняя концентрация йода в магаданской смородине соотносима с аналогичным значением в других странах. Наши данные совпадают с данными табличных значений России [12], Германии [9], Испании [10], Эстонии [16],

Таблица 1. Содержание эссенциальных макро- и микроэлементов в ягодах смородины черной (*Ribes nigrum L.*)

Химический элемент	Полученные данные (Магадан, Россия)	Справочники химического состава продуктов питания								Адекватный уровень суточного потребления [17, 18]
		Германия [9]	Испания [10]	Норвегия [11]	Россия [12]	США [13]	Франция [14]	Швеция [15]	Эстония [16]	
<i>Макроэлементы</i>										
Ca, мг%	64,2	46,0	40,1	65,0	36,0	55,0	57,1	69,6	72,0	1250 мг
K, мг%	180,3	290,0	341,9	346,0	350,0	322,0	330,0	367,0	340,0	2500 мг
Mg, мг%	21,6	17,0	22,0	26,0	31,0	24,0	23,0	24,0	24,0	400 мг
Na, мг%	0,3	2,0	6,0	0	32,0	2,0	2,5	1,6	0,5	1300 мг
P, мг%	51,8	40,0	34,0	68,0	33,0	59,0	53,5	72,4	58,0	800 мг
<i>Микроэлементы</i>										
Cu, мг%	0,05	0,10	–	0,11	0,13	–	0,09	0,08	–	1,0 мг
Fe, мг%	0,4	1,3	0,9	1,3	1,3	1,5	1,2	0,7	1,2	10–15 мг
I, мкг%	1,0	1,0	1,0	0,5	1,0	–	1,5	1,5	1,0	150 мкг
Mn, мг%	0,11	0,3	–	–	0,18	–	0,3	–	0,3	2 мг
Se, мкг%	7,9	–	1,7	0	–	–	1,1	0	0	70 мкг
Zn, мг%	0,29	0,26	0,43	0,20	0,13	0,27	0,28	0,30	0,30	12 мг

Таблица 2. Содержание условно эссенциальных микроэлементов в ягодах смородины черной (*Ribes nigrum L.*)

Химический элемент	Полученные данные, мкг/г	Адекватный уровень суточного потребления*
B	1,21	2 мг
Co	0,005	10 мкг
Cr	<0,0069	50 мкг
V	0,002	15 мкг
Si	16,23	5 мг
Li	<0,0008	100 мкг
Ni	0,053	–

Примечание. * – Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (с изменениями на 10 мая 2018 г.; редакция, действующая с 1 июня 2019 г.).

в 2 раза превышают содержание микроэлемента в Норвегии [11] и в 1,5 раза ниже, чем во Франции и в Швеции [14, 15]. Суточная потребность в йоде для взрослого человека при употреблении порции магаданской ягоды 100 г покрывается на 0,7%.

Концентрация селена в черной смородине, произрастающей в Магадане, составила 7,9 мг%. Порция 100 г свежей ягоды способствует покрытию суточной потребности в элементе на 11%.

Содержание анализируемых условно эссенциальных химических элементов представлено в табл. 2. 100 г ягод смородины черной содержат 5% адекватного суточного потребления кобальта, бора и кремния, 1% – ванадия.

Полученные значения концентраций токсичных микроэлементов в ягоде сравнивали с Гигиеническими требованиями безопасности к пищевой продукции, согласно техническому регламенту Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011). Превышения допустимых уровней токсичных элементов в ягоде не обнаружено (табл. 3).

Сведения об авторах

Степанова Евгения Михайловна (*Stepanova Evgeniya M.*) – научный сотрудник лаборатории физиологии экстремальных состояний ФГБУН «Научно-исследовательский центр «Арктика»» Дальневосточного отделения РАН (Магадан, Россия)

E-mail: at-evgenia@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2223-1358>

Луговая Елена Александровна (*Lugovaya Elena A.*) – кандидат биологических наук, доцент, врио директора ФГБУН «Научно-исследовательский центр «Арктика»» Дальневосточного отделения РАН (Магадан, Россия)

E-mail: elena_plant@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6583-4175>

Литература

1. Государственная политика Российской Федерации в области здорового питания: доклад. М. : Федеральная служба по

Таблица 3. Содержание токсичных микроэлементов в ягодах смородины черной (*Ribes nigrum L.*)

Химический элемент	Полученные данные, мкг/г	Верхний допустимый уровень*
Al	0,731	–
As	0,001	0,2
Cd	0,0009	0,03
Hg	<0,0036	0,02
Pb	0,011	0,4
Sn	0,0058	–
Sr	1,73	–

Примечание. * – Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 0021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

Заключение

Результаты проведенного исследования позволяют сделать вывод о том, что содержание в плодах дикорастущей смородины черной (*Ribes nigrum L.*), произрастающей в лесной зоне Магадана, кальция, магния, натрия, фосфора, йода и цинка соответствовало данным таблиц химического состава, разработанных в Германии, Испании, Норвегии, России, США, Франции, Швеции, Эстонии [9–16]. Содержание калия, меди, железа, марганца, селена в магаданской ягоде отличалось от справочных диапазонов.

Порция (100 г) ягод черной смородины удовлетворяет суточную потребность взрослого человека в селене на 11%, калии – на 7%, фосфоре – на 6,5%, кальции, магнии, меди, марганце – на 5%, железе – на 3–4%, цинке – на 2% и содержит 5% адекватного суточного потребления кобальта, бора и кремния, 1% – ванадия.

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

надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. 89 с.

2. Потребление основных продуктов питания (в расчете на члена домашнего хозяйства в год, кг) (по итогам Выборочного обследования бюджетов домашних хозяйств). URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b18_101/Main.htm (дата обращения: 01.07.2019)
3. Yeung Andy Wai Kan, Tzvetkov N.T., Zengin Gokhan, Wang Dongdong, Xu Suowen, Mitrović Goranka et al. The berries on the top // *J. Berry Res.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 125–139. doi: 10.3233/JBR-180357
4. Paredes-López O., Cervantes-Ceja M.L., Vigna-Pérez M., Hernández-Pérez T. Berries: improving human health and healthy aging, and promoting quality life – a review // *Plant Foods Hum. Nutr.* 2010. N 65. P. 299–308. <https://doi.org/10.1007/s11130-010-0177-1/> (дата обращения: 01.07.2019)
5. Gramza-Michalowska A., Sidor A., Kulczynski B. Berries as a potential anti-influenza factor – a review // *J. Funct. Foods.* 2017. Vol. 37. P. 116–137.
6. Петрова С.Н., Кузнецова А.А. Состав плодов и листьев смородины черной *Ribes nigrum* (обзор) // *Химия растительного сырья.* 2014. № 4. С. 43–50. doi: 10.14258/jcprgm.201404221
7. Paunovic S.M., Maskovic P. Primary metabolites, vitamins and minerals in berry and leaf extracts of black currant (*Ribes nigrum* L.) under different soil management systems // *Compt. Rend. Acad. Bulg. Sci.* 2018. Vol. 71, N 2. P. 299–308.
8. Raudsepp P., Kaldmae H., Kikas A., Libek A.V., Pussa T. Nutritional quality of berries and bioactive compounds in the leaves of black currants (*Ribes nigrum* L.) cultivars evaluated in Estonia // *J. Berry Res.* 2010. N 1. P. 53–59.
9. German Nutrient Database (Germany). URL: <https://www.vitaminedb.com/lebensmittel/> (дата обращения: 01.07.2019)
10. Base de Datos Española de Composición de Alimentos (Spain). URL: <http://www.bedca.net> (дата обращения: 01.07.2019)
11. Norwegian Food Composition table (Norway). URL: <https://www.matvaretabellen.no> (дата обращения: 01.07.2019)
12. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания : справочник. М. : ДеЛи принт, 2008. 276 с.
13. USDA National Nutrient Database for Standard Reference (USA). URL: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/> (дата обращения: 01.07.2019)
14. Table Ciqual, Composition Nutritionnelle des aliments de ANSES (France). URL: <https://ciqual.anses.fr> (дата обращения: 01.07.2019)
15. The Swedish Food Composition Database, Livsmedelsverket (Sweden). URL: <https://www.livsmedelsverket.se> (дата обращения: 01.07.2019).
16. Estonian food composition database (Estonia). URL: <https://tka.nutridata.ee/et/> (дата обращения: 01.07.2019)
17. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: Методические рекомендации МР 2.3.1.1915-04. М. : Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 28 с.
18. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. М. : Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2008. 36 с.

References

1. State policy of the Russian Federation in the sphere of healthy diet: report M.: Federal Supervision Agency for Customer Protection and Human Welfare, 2015. 89 p.
2. Consumption of basic food products (per household member per year, kg) (based on the results of the Household Budget Survey). URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b18_101/Main.htm (date of access: 01.07.2019)
3. Yeung Andy Wai Kan, Tzvetkov N.T., Zengin Gokhan, Wang Dongdong, Xu Suowen, Mitrović Goranka, et al. The berries on the top. *J Berry Res.* 2019; 9 (1): 125–39. doi: 10.3233/JBR-180357
4. Paredes-López O., Cervantes-Ceja M.L., Vigna-Pérez M., Hernández-Pérez T. Berries: improving human health and healthy aging, and promoting quality life – a review. *Plant Foods Hum Nutr.* 2010; (65): 299–308. <https://doi.org/10.1007/s11130-010-0177-1/> (date of access July 01, 2019)
5. Gramza-Michalowska A., Sidor A., Kulczynski B. Berries as a potential anti-influenza factor – a review. *J Funct Foods.* 2017; 37: 116–37.
6. Petrova S.N., Kuznecova A.A. composition of fruits and leaves of black currant *Ribes Nigrum* (review). *Xhimija rastitel'nogo syr'ja* [Chemistry of Plant Raw Material]. 2014; (4): 43–50. doi: 10.14258/jcprgm.201404221 (in Russian)
7. Paunovic S.M., Maskovic P. Primary metabolites, vitamins and minerals in berry and leaf extracts of black currant (*Ribes nigrum* L.) under different soil management systems. *Comp Rend Acad Bulg Sci.* 2018; 71 (2): 299–308.
8. Raudsepp P., Kaldmae H., Kikas A., Libek A.V., Pussa T. Nutritional quality of berries and bioactive compounds in the leaves of black currants (*Ribes nigrum* L.) cultivars evaluated in Estonia. *J Berry Res.* 2010; (1): 53–9.
9. German Nutrient Database (Germany). URL: <https://www.vitaminedb.com/lebensmittel/> (date of access July 01, 2019).
10. Base de Datos Española de Composición de Alimentos (Spain). URL: <http://www.bedca.net> (date of access July 01, 2019)
11. Norwegian Food Composition table (Norway). URL: <https://www.matvaretabellen.no> (date of access July 01, 2019)
12. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. Tables of the chemical composition and caloric content of Russian food: Handbook. Moscow: DeLi print, 2007: 276 p. (in Russian)
13. USDA National Nutrient Database for Standard Reference (USA). URL: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/> (date of access July 01, 2019)
14. Table Ciqual, Composition Nutritionnelle des aliments de ANSES (France). URL: <https://ciqual.anses.fr> (date of access July 01, 2019)
15. The Swedish Food Composition Database, Livsmedelsverket (Sweden). URL: <https://www.livsmedelsverket.se> (date of access July 01, 2019)
16. Estonian food composition database (Estonia). URL: <https://tka.nutridata.ee/et/> (date of access July 01, 2019)
17. Methodical recommendations Rospotrebnadzor MR 2.3.1.1915-04 dated 02.07.2004 “Recommended levels of consumption of food and biologically active substances”. 2004: 28 p. (in Russian)
18. Methodical recommendations Rospotrebnadzor MR 2.3.1.2432-08 dated 18.12.2008 “Norms of physiological needs in energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation”. 2008: 36 p. (in Russian)

Для корреспонденции

Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 115446, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21

Телефон: (499) 794-35-16

E-mail: sharafandr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Назарова А.М., Кондратьева О.В., Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Воробьева В.М.

Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа

Effect of specialized product with modified carbohydrate profile on clinical and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes

Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Nazarova A.M., Kondratyeva O.V., Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Vorobyeva V.M.

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

Распространенность сахарного диабета (СД) 2 типа определяет необходимость разработки научно обоснованных методов лечения и профилактики этого заболевания, в том числе персонализированных подходов к диетической коррекции метаболических нарушений при СД 2 типа, включая использование специализированных пищевых продуктов.

Цель исследования – оценка влияния гипокалорийного рациона с включением специализированного пищевого продукта (СПП) с модифицированным углеводным профилем (сухой инстантной смеси) на показатели гликемического и метаболического контроля у больных СД 2 типа.

Материал и методы. В исследование были включены 30 пациентов с СД 2 типа с сопутствующим ожирением I–III степени, находящихся на пероральной сахароснижающей терапии. В течение 2 нед пациенты основной группы получали гипокалорийную диету (1550 ккал/сут) с включением СПП с модифицированным углеводным профилем (на основе мальтита и с содержанием подсластителей) со вкусом клубники в виде напитка (30 г сухой смеси на 150 мл воды) на 2-й завтрак вместо углеводсодержащего блюда, что обеспечивало поступление в организм 7,8 г белка, 6,1 г жира, 1,8 г углеводов, 5,6 г мальтита. Группа сравнения получала гипокалорийный рацион (1550 ккал/сут) без включения СПП. У всех пациентов на фоне комплексной терапии оценивали антропометрические показатели, компонентный состав тела, показатели углеводного, липидного и белкового обмена, функционирования печени, перекисного окисления липидов.

Для цитирования: Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Назарова А.М., Кондратьева О.В., Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Воробьева В.М. Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на клинико-метаболические показатели у больных сахарным диабетом 2 типа // *Вопр. питания.* 2019. Т. 88, № 4. С. 88–94. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10046

Статья поступила в редакцию 12.12.2018. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Nazarova A.M., Kondratyeva O.V., Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Vorobyeva V.M. Effect of specialized product with modified carbohydrate profile on clinical and metabolic parameters in patients with type 2 diabetes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2019; 88 (4): 88–94. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10046 (in Russian)

Received 12.12.2018. **Accepted** 15.07.2019.

Результаты. Показано, что включение в гипокалорийную диету СПП сопровождалось достоверным снижением уровня базальной гликемии в среднем на 17,4% исходного уровня ($p < 0,05$), содержания в сыворотке крови общего холестерина (ОХС) и холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в среднем на 26,9 и 36,2% исходного уровня соответственно ($p < 0,05$), в то время как у пациентов группы сравнения изменение уровня гликемии натощак было статистически незначимым (уменьшение на 8,1%), а снижение уровня ОХС и ХС ЛПНП составило в среднем 22,1 и 21,0% соответственно ($p < 0,05$). Одновременно на фоне комплексной терапии у пациентов основной группы отмечена положительная динамика показателей продуктов перекисного окисления липидов в сыворотке крови: уровень малонового диальдегида снизился в среднем на 25,3% исходных значений ($p < 0,05$).

Заключение. Включение в СПП с модифицированным углеводным профилем в гипокалорийный рацион сопровождается улучшением показателей гликемического контроля, липидного обмена и антиоксидантного статуса больных СД 2 типа, способствуя снижению риска развития системных сосудистых осложнений при данном заболевании.

Ключевые слова: гипокалорийный рацион, ожирение, сахарный диабет 2 типа, специализированный пищевой продукт

The prevalence of type 2 diabetes mellitus (DM2) determines the need to develop evidence-based methods for preventing this disease, including personalized approaches to the dietary correction of metabolic disorders in DM2, including the use of specialized foods.

Aim. To evaluate the effect of a low-calorie diet with the inclusion of a specialized product (SP) with a modified carbohydrate profile (dry instant mixture) on the glycemic and metabolic control indicators in patients with DM2.

Material and methods. The study included 30 patients with DM2 with concomitant obesity, grade I–III, who were on oral sugar-lowering therapy. Within 2 weeks, patients of the main group received a low-calorie diet (1550 kcal/day) with the inclusion of SP with a modified carbohydrate profile (based on maltitol and with sweeteners) with strawberry flavor in the form of a drink (30 g dry mix per 150 ml of water) for the second breakfast instead of a carbohydrate-containing dish, which provided the intake of 7.8 g of protein, 6.1 g of fat, 1.8 g of carbohydrates, 5.6 g of maltitol. The comparison group received a low-calorie diet (1550 kcal/day) without the inclusion of SP. In all patients, on the background of complex therapy, anthropometric indices, body composition, parameters of carbohydrate, lipid and protein metabolism, liver function, and lipid peroxidation were assessed.

Results and discussion. It was shown that SP inclusion into the hypocaloric diet was accompanied by a significant decrease in the level of basal glycemia by an average of 17.4% from the initial level ($p < 0.05$), serum total cholesterol (TC) and low density lipoproteins cholesterol (LDL-C) on average by 26.9 and 36.2% of baseline, respectively, $p < 0.05$, while in patients of the comparison group, the change in fasting blood glucose was not statistically significant (a decrease of 8.1%), and the decrease in TC and LDL-C was on average 22.1 and 21.0%, respectively ($p < 0.05$). At the same time, against the background of complex therapy, positive dynamic in lipid peroxidation in the main group was observed: the level of blood serum malondialdehyde decreased on average by 25.3% from the baseline values ($p < 0.05$).

Conclusion. The inclusion of SP with a modified carbohydrate profile in a low-calorie diet is accompanied by an improvement in glycemic control, lipid metabolism and antioxidant status of patients with DM2, helping to reduce the risk of developing systemic vascular complications in this disease.

Keywords: low-calorie diet, obesity, type 2 diabetes mellitus, specialized products

Сахарный диабет (СД) представляет собой важнейшую медико-социальную проблему, что определяется высокой распространенностью заболевания, сохраняющейся тенденцией к росту числа больных, хроническим течением, высокой частотой системных сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и высокой летальности.

По данным Международной диабетической федерации, только за последние 10 лет количество больных

СД в мире увеличилось более чем в 2 раза, достигнув в 2017 г. 425 млн человек. Прогнозируется, что к 2045 г. общая численность больных СД в мире увеличится на 48% и составит 629 млн человек. Российская Федерация занимает 7-е место среди 10 стран с наибольшей популярностью, страдающей СД [1].

По данным Федерального регистра сахарного диабета, в Российской Федерации на диспансерном учете к окончанию 2016 г. состояло 4,35 млн больных СД

(3,0% населения), из них 92% составляли больные СД 2 типа [2]. Однако реальное количество пациентов более чем в 3 раза превышает зарегистрированные случаи заболевания, что подтверждают результаты первого национального эпидемиологического кросс-секционного исследования NATION, проведенного в 8 федеральных округах РФ и охватившего 26 620 жителей страны [3]. **Цель и задачи** исследования NATION – оценка распространенности СД 2 типа у взрослого населения РФ, уровня компенсации и связи диабета с такими факторами, как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), курение, образ жизни, употребление алкоголя и др. [3].

В исследовании NATION показано, что распространенность СД 2 типа среди взрослого населения России составляет 5,4% (около 6 млн человек в данной возрастной группе), при этом более половины лиц, страдающих СД (54%), не знали о наличии у них заболевания. Среди пациентов с ранее не диагностированным СД 2 типа среднее значение гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) превышало 9% и было значительно выше, чем у пациентов, у которых СД 2 типа был выявлен ранее (7,4%). Наряду с этим данные NATION указывают на высокую распространенность предиабета: у каждого 5-го жителя (19,3%) был выявлен предиабет, что составляет 20,7 млн человек взрослого населения РФ. Рост показателей распространенности СД 2 типа отмечен по мере увеличения возраста пациентов (до 69 лет), с последующим небольшим снижением после 70 лет, а также по мере увеличения ИМТ, при этом у пациентов с ожирением ($ИМТ \geq 30$ кг/м²) распространенность СД 2 типа составила 12%, предиабета – 31,3% [3].

Общие тенденции к пандемическому распространению СД на территории РФ определяют необходимость проведения приоритетных научных исследований в области превентивной диабетологии с целью разработки научно обоснованных методов первичной, вторичной и третичной профилактики СД 2 типа, в том числе разработки персонализированных подходов к диетической коррекции метаболических нарушений при этом заболевании. Результаты многочисленных клинических исследований, в том числе рандомизированных контролируемых, свидетельствуют о том, что диетическая коррекция рационов питания способствует достижению целевых значений показателей углеводного и липидного обмена у пациентов с СД 2 типа, снижению риска развития сосудистых осложнений у этого контингента больных [4, 5].

Проведенные за последние годы клинические исследования показывают, что изменение углеводного профиля специализированных пищевых продуктов (СПП) за счет исключения рафинированных сахаров, использования смеси медленно перевариваемых и медленно всасываемых углеводов, обогащения фруктоолигосахаридами и растворимыми пищевыми волокнами благоприятно влияет на показатели углеводного и липидного обмена у больных СД 2 типа [6–8]. Так, использование в комплексной терапии СД 2 типа СПП с заданным

химическим составом сопровождается улучшением показателей гликемического и метаболического контроля, а также снижением избыточной массы тела у этих больных [6]. На фоне применения в комплексной терапии СД 2 типа СПП оптимизированного состава отмечается также снижение уровня артериального давления, улучшение физического состояния и качества жизни пациентов. Внедрение результатов научных исследований в пищевую промышленность и практическое здравоохранение позволит оптимизировать алгоритмы персонализированного лечения и профилактики СД 2 типа, открывая новые возможности для более эффективного использования лечебного питания в комплексной терапии СД 2 типа с целью снижения риска развития системных сосудистых осложнений и улучшения качества жизни пациентов.

Целью пилотного исследования была оценка влияния СПП с модифицированным углеводным профилем (сухой инстантной смеси) на показатели гликемического и метаболического контроля, а также на показатели перекисного окисления липидов у пациентов с СД 2 типа.

Материал и методы

Исследование проведено в отделении болезней обмена веществ клиники лечебного питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен Комитетом по этике ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». От всех участников исследования получено письменное информированное согласие.

Критерии включения: СД 2 типа; возраст от 35 до 69 лет; метаболическая субкомпенсация; отсутствие острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и других острых состояний.

Критерии исключения: СД 1 типа; возраст менее 35 лет и более 69 лет; метаболическая декомпенсация; инсулинопотребность; острые или обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и другие острые заболевания, когнитивные нарушения.

Обследованы 30 пациентов с СД 2 типа, которые были разделены на 2 однотипные по возрасту и длительности заболевания группы (по 15 человек в каждой): основная группа и группа сравнения. У всех пациентов было выявлено ожирение различной степени: I степень – у 18,5% пациентов, II степень – у 25,9%, III степень – у 55,6%.

92,5% пациентов получали комбинированную пероральную сахароснижающую терапию метформином, ингибиторами дипептидилпептидазы-4, ингибиторами натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа.

Сравнительная характеристика включенных в исследование пациентов СД 2 типа представлена в табл. 1.

Таким образом, в настоящее исследование включены пациенты с СД 2 типа, получающие пероральную сахароснижающую терапию, имеющие абдоминальную форму ожирения, сопоставимые по возрасту, продолжительности заболевания, ИМТ, показателям гликемического контроля и функциональному состоянию почек.

В течение 2 нед пациенты обеих групп на фоне комплексной сахароснижающей терапии получали стандартную гипокалорийную диету (1550 ккал/сут). Пациенты основной группы получали СПП с модифицированным углеводным профилем (на основе мальтита и с содержанием подсластителей) со вкусом клубники в виде напитка (30 г сухой смеси на 150 мл воды) на 2-й завтрак вместо углеводсодержащего блюда, что обеспечивало поступление в организм 7,8 г белка, 6,1 г жира, 1,8 г углеводов, 5,6 г мальтита. Для обеспечения антиоксидантного эффекта в состав СПП включен комплекс полифенолов листьев черники с суммарным содержанием полифенолов, составляющим 48% адекватного уровня их потребления, кроме того, продукт содержал 13 витаминов в дозе 14–46% рекомендуемого суточного потребления и 11 минеральных веществ в дозе 10–38% физиологической потребности.

Показатели компонентного состава тела определяли методом биоимпедансометрии с использованием мультипластинчатого анализатора «InBody 720» (Biospace, Южная Корея).

Биохимические показатели в сыворотке крови: концентрацию глюкозы, общего холестерина (ОХС), холестерина (ХС) липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, активность аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), а также уровень HbA_{1c}, – определяли на биохимическом анализаторе «KONELAB Prime 60i» (Thermo Scientific, Финляндия).

Активность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови [9].

Результаты исследования статистически обработаны с использованием программы SPSS 22.0. (IBM, США). Результаты представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Достоверность различий величин оценивали по критерию Стьюдента и *U*-критерию Манна–Уитни. Различия между показателями считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Таблица 2. Динамика антропометрических показателей и показателей состава тела у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комплексной терапии ($M \pm m$)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	1	2	1	2
Масса тела, кг	113,0±6,0	108,2±5,5*	114,1±6,5	109,7±6,5*
Индекс массы тела, кг/м ²	42,1±2,0	40,3±1,8*	42,4±1,9	40,8±1,9*
Жировая масса, кг	58,9±3,7	56,2±3,6*	59,0±4,5	56,5±4,5*
Мышечная масса, кг	30,7±1,8	29,7±1,9	30,2±1,4	29,4±1,4

Примечание. Здесь и в табл. 3: 1 – показатели до лечения, 2 – после курса лечения; * – изменение показателя ($p < 0,001$) по сравнению с исходным уровнем.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Основная группа	Группа сравнения
Возраст, годы	60,30±1,86	61,10±3,50
Длительность заболевания, годы	8,00±0,89	7,85±0,76
Масса тела, кг	113,00±5,96	114,10±6,53
ИМТ, кг/м ²	42,10±2,02	42,45±1,95
Гликемия натощак, ммоль/л	7,37±0,52	7,01±0,54
HbA _{1c} , %	6,13±0,17	6,10±0,19
Скорость клубочковой фильтрации, мл/мин на 1,73 м ²	89,40±4,48	89,10±4,74

Здесь и в табл. 2, 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Результаты

Переносимость СПП с модифицированным углеводным профилем была хорошая, при этом большинство пациентов отмечали приятный цвет и вкус напитка. Никаких побочных эффектов и признаков непереносимости СПП с модифицированным углеводным профилем не отмечено.

Динамика антропометрических показателей и показателей состава тела у больных СД 2 типа на фоне комплексной терапии с включением в гипокалорийную диету СПП с модифицированным углеводным профилем представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, на фоне комплексной терапии отмечалась положительная динамика антропометрических параметров без значимых различий между группами. Масса тела и ИМТ статистически значимо снизились у пациентов в основной группе в среднем на 4,3%, в группе сравнения – на 3,9% исходного уровня. Содержание жировой массы статистически значимо снизилось в основной группе пациентов в среднем на 4,6%, в группе сравнения – на 4,2%. Не отмечено существенного различия в изменении содержания мышечной массы у пациентов разных групп на фоне проводимого лечения. Таким образом, включение СПП с модифицированным углеводным профилем в гипокалорийный рацион сопровождается снижением массы тела у больных СД 2 типа с сопутствующим ожирением преимущественно за счет жировой массы, сопоставимым с динамикой массы тела при использовании стандартной гипокалорийной диеты.

Таблица 3. Изменение биохимических показателей в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комплексной терапии (M±m)

Показатель	Основная группа		Группа сравнения	
	1	2	1	2
Глюкоза, ммоль/л	7,37±0,52	6,09±0,28*	7,01±0,54	6,44±0,30
ОХС, ммоль/л	4,54±0,35	3,32±0,36*	4,85±0,30	3,78±0,30*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,21±0,08	1,23±0,11	1,30±0,07	1,20±0,06
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,40±0,29	2,17±0,21*	3,57±0,29	2,82±0,32*
Триглицериды, ммоль/л	1,90±0,21	1,40±0,15	2,03±0,19	1,70±0,011
Креатинин, мкмоль/л	68,40±3,68	62,10±3,31	66,00±4,42	73,90±4,87
Мочевина, ммоль/л	4,23±0,19	4,23±0,21	4,72±0,17	4,71±0,21
Мочевая кислота, мкмоль/л	331,0±20,4	352,2±29,4	374,0±30,1	383,0±36,3
Общий билирубин, мкмоль/л	10,30±1,77	8,90±0,99	9,80±1,16	10,40±1,13
АЛТ, МЕ/л	27,20±4,88	30,30±4,33	23,40±2,36	21,90±1,93
АСТ, МЕ/л	23,30±2,33	25,80±2,15	18,90±1,92	18,20±1,18

Примечание. * – изменение ($p < 0,05$) показателя по сравнению с исходным уровнем.

Динамика биохимических показателей крови у больных СД 2 типа на фоне комплексной терапии с включением в гипокалорийную диету СПП с модифицированным углеводным профилем представлена в табл. 3.

Из табл. 3 следует, что на фоне комплексного лечения у пациентов в основной группе отмечалось статистически значимое снижение уровня гликемии натощак в среднем на 17,4% исходного уровня ($p < 0,05$), в группе сравнения – тенденция ($p \leq 0,10$) к снижению содержания глюкозы в крови натощак (в среднем на 8,1% исходного уровня). На фоне проводимой терапии у пациентов основной группы и группы сравнения отмечалось достоверное снижение содержания в сыворотке крови ОХС (в среднем на 26,9 и 22,1% исходного уровня, $p < 0,05$), ХС ЛПНП (в среднем на 36,2 и 21,0%, $p < 0,05$). Статистически значимых различий в динамике показателей липидного

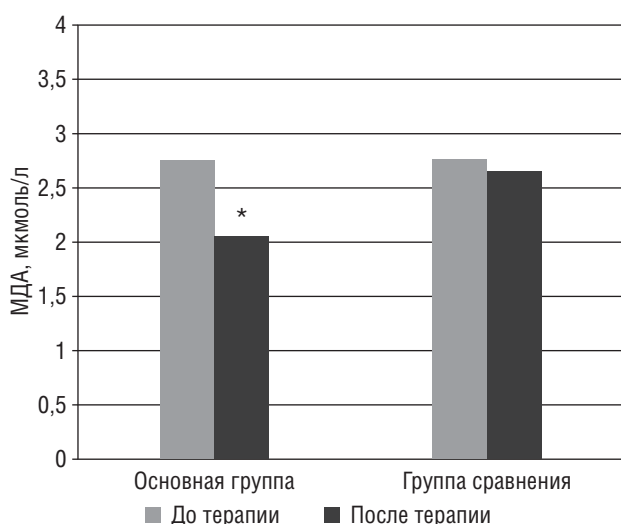
обмена между группами не отмечено. Исследование содержания маркеров белкового обмена и показателей, характеризующих состояние гепатобилиарной системы, не выявило статистически значимых различий как от исходных значений, так и между группами наблюдения.

Изменение активности процессов ПОЛ на фоне комплексной терапии у больных СД 2 типа представлено на рисунке.

Анализ полученных данных показал, что в основной группе на фоне комплексной терапии с включением в гипокалорийный рацион СПП с модифицированным углеводным профилем (сухой инстантной смеси) отмечено достоверное снижение содержания МДА в сыворотке крови в среднем на 25,3% исходного уровня ($p < 0,05$); тогда как в группе сравнения изменения содержания МДА в сыворотке крови не выявлено.

Как известно, оксидативный стресс играет ключевую роль в развитии макро- и микрососудистых осложнений, связанных с СД 2 типа [10–13]. На фоне проводимого лечения отмечен антиоксидантный эффект комплексной терапии у больных основной группы.

Снижение уровня МДА в сыворотке крови у больных основной группы, возможно, связано с включением в состав СПП с модифицированным углеводным профилем комплекса полифенолов, витаминов А и Е, обладающих антиоксидантным действием и оказывающих благоприятное влияние на факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [14–16]. В ранее проведенном исследовании показано, что включение в гипокалорийный рацион желеиногo мармелада, обогащенного полифенольными соединениями за счет экстракта листьев черники, сопровождается улучшением показателей ПОЛ (снижение диеновых конъюгатов и МДА) у больных СД 2 типа [17].



Динамика содержания малонового диальдегида в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне комплексной терапии

* – изменение ($p < 0,05$) показателя по сравнению с исходным уровнем.

Заключение

Проведенные исследования позволяют заключить, что включение СПП с модифицированным углеводным

профилем в гипокалорийный рацион сопровождается статистически значимым снижением уровня базальной гликемии, содержания ОХС, ХС ЛПНП и МДА в сыворотке крови у этого контингента больных. Улучшение показателей гликемического и метаболического контроля на фоне комплексной терапии СД 2 типа имеет ключевую роль в снижении риска развития системных сосудистых осложнений, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности больных при этом заболевании. Получение доказательств эффективности модифицированных по химическому составу и энергетической ценности рационов в комплексном лечении больных СД 2 типа представляется достаточно сложной задачей, учитывая влияние многочисленных факторов питания и их сочетания на показатели гли-

кемического контроля и сердечно-сосудистые факторы риска [18]. Необходимы дальнейшие исследования по разработке персонализированных подходов к питанию больных с нарушениями углеводного обмена, изучению эффективности СПП с модифицированным углеводным, жировым и белковым профилем в коррекции факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в долгосрочных программах по управлению СД 2 типа.

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

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

Сведения об авторах

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

Шарафетдинов Хайдер Хамзярович (Sharafetdinov Khaider Kh.) – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ

E-mail: sharafandr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6061-0095>

Плотникова Оксана Александровна (Plotnikova Oksana A.) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ

E-mail: plot_oks@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8232-8437>

Назарова Александра Михайловна (Nazarova Aleksandra M.) – врач-терапевт отделения болезней обмена веществ, младший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: doctor-sashulya@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8875-7507>

Кондратьева Ольга Валерьевна (Kondratyeva Olga V.) – аспирант очной формы обучения, врач-терапевт отделения болезней обмена веществ

E-mail: olgadoctor@gmail.com

Фролова Юлия Владимировна (Frolova Yulia V.) – научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: himic14@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6065-2244>

Кочеткова Алла Алексеевна (Kochetkova Alla A.) – доктор технических наук, профессор, заведующая лабораторией пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: kochetkova@ion.ru <https://orcid.org/0000-0001-9821-192X>

Воробьева Валентина Матвеевна (Vorobyeva Valentina M.) – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: vorobiova_vm@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8110-9742>

Литература

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. 2017.
- Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 8-й вып. / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1S. С. 1–121.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
- Evert A.B., Boucher J.L., Cypress M. et al. Nutrition Recommendation for the Management of Adults with Diabetes // Diabetes Care. 2014. Vol. 37, suppl. 1. P. S120–S143.
- Wheeler M.L., Dunbar S.A., Jaacks L.M. et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes. a systematic review of the literature, 2010 // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, N6. P. 434–445.
- Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1032 с.
- Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Инновационные подходы в лечении сахарного диабета 2 типа: роль специализированного продукта для энтерального питания «Глюцерна SR» // Фарматека. Эндокринология. 2010. № 3 (197). С. 73–78.
- Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Назарова А.М. и др. Специализированные пищевые продукты с модифицированным углеводным профилем в коррекции метаболических нарушений при сахарном диабете 2 типа // Вопр. питания. 2017. Т. 86, № 6. С. 56–66.

9. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // *Anal. Biochem.* 1978. Vol. 86, N 1. P. 271–278.
10. Аметов А.С., Владимиров Ю.А., Проскурина Е.В., Прудникова М.А. Клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетической нейропатией и сахарным диабетом 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение.* 2016. № 1 (14). С. 65–72.
11. Hurrle S., Hsu W.H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance // *Biomed. J.* 2017. Vol. 40, N 5. P. 257–262.
12. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes // *Circ. Res.* 2016. Vol. 118, N 11. P. 1808–1829.
13. Yan L.-J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress // *J. Diabetes Res.* 2014. Vol. 2014. Article ID 137919.
14. Джафарова Р.Э., Гараев Г.Ш., Джафаркулиева З.С. Действия экстракта листьев черники обыкновенной на течение патологического процесса аллоксан-индуцированного сахарного диабета // *Фундам. исслед.* 2010. № 4. С. 36–43.
15. Chong M.F.-F., Macdonald R., Lovegrove J.A. Fruit polyphenols and CVD risk: a review of human intervention studies // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104, suppl. 3. P. S28–S39.
16. Huang H.Y., Appel L.J., Croft K.D. et al. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 76, N 3. P. 549–555.
17. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Чуричева А.М. и др. Оценка эффективности специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем у больных сахарным диабетом 2 типа // *Вопр. питания.* 2016. Т. 86, № 6. С. 103–109.
18. Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Кочеткова А.А. Теоретические и практические аспекты диетотерапии при сахарном диабете 2 типа. М.: БИБЛИО-ГЛОБУС, 2016.

References

1. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th ed. 2017.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorova A.Yu. (eds). *Clinical recommendations. Algorithms of Specialized Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus*. 8th ed. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2017; 20 (1S): 1–121. (in Russian)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2016; 19 (2): 104–12. (in Russian)
4. Evert A.B., Boucher J.L., Cypress M., et al. Nutrition recommendation for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2014; 37 (suppl. 1): S120–43.
5. Wheeler M.L., Dunbar S.A., Jaacks L.M., et al. Macronutrients, Food Groups, and Eating Patterns in the Management of Diabetes. A systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care*. 2012; 35 (6): 434–445.
6. Ametov A.S. *Type 2 diabetes mellitus. Problems and solutions*. 2nd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2013: 1032 p. (in Russian).
7. Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A. Innovative approaches in the treatment of diabetes mellitus type 2: the role of a specialized product for enteral nutrition «Glucerna SR». *Farmateka. Endokrinologiya [Pharmateca. Endocrinology]*. 2010; 3 (197): 73–8. (in Russian)
8. Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Nazarova A.M., et al. Specialized food products with modified carbohydrate profile in the correction of metabolic disturbances in diabetes type 2 diabetes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (6): 56–66. (in Russian)
9. Uchiyama M., Mihara M. Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Anal Biochem.* 1978; 86 (1): 271–8.
10. Ametov A.S., Vladimirov Yu.A., Proskurina E.V., Prudnikova M.A. Fenofibrate clinical effectiveness in oxidative stress correction for patients with diabetic neuropathy and type 2 diabetes. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2016; 1 (14): 65–72. (in Russian)
11. Hurrle S., Hsu W.H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance. *Biomed J.* 2017; 40 (5): 257–2.
12. Shah M.S., Brownlee M. Molecular and cellular mechanisms of cardiovascular disorders in diabetes. *Circ Res.* 2016; 118 (11): 1808–29.
13. Yan L.-J. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: from reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res.* 2014; 2014: 137919.
14. Jafarova R.E., Garaev G.Sh., Dzhafarkuliyeva Z.S. Actions of bilberry leaf extract on the course of the pathological process of alloxan-induced diabetes mellitus. *Fundamental'nye issledovaniya [Fundamental Researches]*. 2010; (4): 36–43. (in Russian).
15. Chong M.F.-F., Macdonald R., Lovegrove J.A. Fruit polyphenols and CVD risk: a review of human intervention studies. *Br J Nutr.* 2010; 104 (suppl 3): S28–39.
16. Huang H.Y., Appel L.J., Croft K.D., et al. Effects of vitamin C and vitamin E on in vivo lipid peroxidation: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2002; 76 (3): 549–55.
17. Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Nazarova A.M., et al. Evaluation of the effectiveness of a specialized food product with a modified carbohydrate profile in patients with type 2 diabetes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2016; 85 (6): 103–9. (in Russian)
18. Tutelyan V.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Kochetkova A.A. Theoretical and practical aspects of dietotherapy for type 2 diabetes mellitus. Moscow: BIBLIO-GLOBUS, 2016: 244 p. (in Russian)

Для корреспонденции

Махова Анжелика Александровна – научный сотрудник
 ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем
 им. В.М. Горбатова» РАН
 Адрес: 190316, Россия, г. Москва, ул. Талалихина, д. 26
 Телефон: (495) 676-60-11
 E-mail: a.mahova@fncps.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2508-2888>

Махова А.А., Минаев М.Ю., Куликовский А.В., Вострикова Н.Л.

Изучение ферментативной активности рекомбинантной металлопептидазы, предназначенной для применения в мясной промышленности

Enzymatic activity of recombinant metallopeptidase for further using in meat industry

Makhova A.A., Minaev M.Yu., Kulikovskiy A.V., Vostrikova N.L.

ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН, Москва, Россия
 V.M. Gorbatov Federal Research Center for Food Systems of RAS, Moscow, Russia

Ферментная модификация мясного сырья с высоким содержанием соединительной ткани – перспективное направление мясной отрасли, позволяющее улучшить его свойства и расширить возможности использования. Для получения гидролизованных форм такого сырья активно используются ферментные препараты микробного происхождения. Необходимым условием применения этих препаратов в пищевой промышленности является соответствие требованиям безопасности в части прогнозирования развития различных рисков. В статье рассматривается способ получения рекомбинантной протеазы, применение которой перспективно в пищевой промышленности для обработки мясного сырья с целью его умягчения.

Цель работы – создание генетической конструкции на основе *Pichia pastoris* с высоким уровнем экспрессии в ней чужеродного гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida*.

Материал и методы. Объекты исследования: ген пептидазы M9 (GenBank: CP000644.1 ASA_3723) *Aeromonas salmonicida* (штамм лабораторной коллекции, выделен с поверхности мясного сырья), векторная плазмида pPic9K, компетентные клетки *E. coli* DH5α, компетентные клетки *Pichia pastoris* GS115, культуральная жидкость (КЖ) от рекомбинантных клонов *Pichia pastoris*, образцы говяжьей голяшки. Для получения рекомбинантного штамма использовали методы генетической инженерии, полимеразной цепной реакции, бактериологический метод. Для разделения и анализа компонентов культуральной жидкости использовали электрофорез в полиакриламидном геле. Ферментативную активность оценивали методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием искусственно синтезированных

Для цитирования: Махова А.А., Минаев М.Ю., Куликовский А.В., Вострикова Н.Л. Изучение ферментативной активности рекомбинантной металлопептидазы, предназначенной для применения в мясной промышленности // *Вопр. питания*. 2019. Т. 88, № 4. С. 95–104. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10047

Статья поступила в редакцию 07.02.2019. **Принята в печать** 15.07.2019.

For citation: Makhova A.A., Minaev M.Yu., Kulikovskiy A.V., Vostrikova N.L. Enzymatic activity of recombinant metallopeptidase for further using in meat industry. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (4): 95–104. doi: 10.24411/0042-8833-2019-10047 (in Russian)

Received 07.02.2019. **Accepted** 15.07.2019.

пептидов. Воздействие культуральной жидкости от рекомбинантных клонов на соединительную ткань мясного сырья оценивали гистологическим методом.

Результаты и обсуждение. Проведено встраивание гена пептидазы M9 длиной 2748 базовых пар нуклеотидов в вектор pPic9K. На электрофореграмме белков культуральной жидкости, полученной от рекомбинантных клонов *Pichia pastoris* со вставкой гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida*, выделен целевой белок в 120 кДа. В результате проведенных гистологических исследований образцов мясного сырья было установлено влияние полученной от рекомбинантных клонов культуральной жидкости на структуру соединительной ткани.

Заключение. Рекомбинантный штамм *Pichia pastoris*, продуцент рекомбинантной пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida*, обладает специфической ферментативной активностью в отношении коллагена – основного компонента соединительной ткани мяса. Полученная рекомбинантная пептидаза M9 может быть использована в качестве фермента-умячителя мясного сырья с повышенным содержанием соединительной ткани.

Ключевые слова: рекомбинантная протеаза, семейство M9, *Aeromonas salmonicida*, *Pichia pastoris*, биомодификация, умягчение мяса

Enzymatic modification of meat with a high content of connective tissue is an effective mean, allowing to improve its properties and expand its use. Microbial enzymes have been extensively investigated as meat tenderizers. Compliance with safety requirements in terms of forecasting the development of various risks is essential for the use of these enzymes in food industry. The method of producing recombinant protease as a potential candidate for applications on meat tenderization was described in the article.

The aim of this study was the production of recombinant *Pichia pastoris* with M9 peptidase gene from *Aeromonas salmonicida*.

Material and methods. Objects: peptidase gene M9 (GenBank: CP000644.1 ASA_3723) *Aeromonas salmonicida* (strain of laboratory collection, isolated from the surface of raw meat), the vector plasmid pPic9K, competent *E. coli* DH5α cells, competent *Pichia pastoris* GS115 cells, culture fluid (QOL) from recombinant *Pichia pastoris* clones, beef shank samples. To obtain a recombinant strain, genetic engineering methods, the PCR method, and the bacteriological method were used. Polyacrylamide gel electrophoresis was used to separate and analyze the components of the supernatant. Enzyme activity was evaluated by HPLC-MS/MS using synthesized peptides. The impact of the supernatant from recombinant clones on the connective tissue of raw meat was assessed by histological method.

Results and discussion. A metalloprotease M9 gene was cloned from the *Aeromonas salmonicida* (2748 bp) and expressed in *Pichia pastoris*. The molecular mass of the recombinant protein was estimated to be 120 kDa by SDS-PAGE. Histological analyses of the control and enzyme treated beef samples showed degradation intramuscular connective tissue, suggesting its effectiveness on meat tenderization.

Conclusion. The recombinant strain *Pichia pastoris*, which produces the recombinant M9 peptide of *Aeromonas salmonicida*, has a specific enzymatic activity against collagen, the main component of the connective tissue of meat. The obtained recombinant peptidase M9 can be used as an enzyme softener of raw meat with a high content of connective tissue.

Keywords: recombinant protease, M9 family, *Aeromonas salmonicida*, *Pichia pastoris*, bio modification, meat tenderization

Обработка мясного сырья протеолитическими ферментами растительного, животного и микробного происхождения до сих пор является актуальным направлением мясной отрасли [1, 2]. Так, для получения гидролизованных форм мясного сырья с высоким содержанием коллагена активно используются ферментные препараты щелочных протеаз *Vacillus licheniformis* и *Acremonium chrysogenum*. Критериями выбора протеаз в таких случаях часто служат оптимумы действия используемых ферментов, которые должны коррелировать с основными технологическими параметрами мясного производства (рН, температура) [3].

Необходимым условием применения ферментов микробного происхождения в пищевой промышленно-

сти является соответствие требованиям безопасности в части прогнозирования развития различных рисков. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) постоянно обновляет перечень микроорганизмов-продуцентов ферментов, имеющих статус «Квалифицирован предположительно как безопасный – Qualified Presumption of Safety (QPS)». При этом статус QPS обозначает факт того, что данный штамм прошел необходимую оценку его безопасности. К условно безопасным микроорганизмам относят многие молочнокислые бактерии (*Lactococcus* и *Lactobacillus*), бифидобактерии, дрожжи [4].

Многие протеазы могут интенсивно катализировать гидролиз целого ряда белков (в том числе белков мы-

шечной ткани) – обладать общим протеолитическим действием, но при этом слабо воздействовать на белки соединительной ткани. Поэтому не каждая протеаза, расщепляющая коллаген, может называться коллагеназой. Согласно современной классификации, представленной в базе данных MEROPS, ферменты подразделяются на кланы и семейства. Особый интерес для исследования коллагеназной активности представляет семейство металлопротеаз М9, типичными продуцентами которого являются патогенные микроорганизмы *Clostridium histolyticum* и *Vibrio alginolyticus* [5]. Именно они способны воздействовать на связь «Gly-Pro» (глицин-пролин) – специфическую аминокислотную последовательность коллагена [6].

Аминокислотная последовательность пептидазы М9 несет специфический HEXXH-мотив – цинк-связывающую последовательность, в которой 2 гистициновых цинковых лиганда хелатируют каталитический центр [7].

Аналогичный мотив HEYTH содержит пептидаза М9 *Aeromonas salmonicida*, по доменной организации схожая с пептидазой *Vibrio* класса II. Пептидазы *Vibrio* класса II имеют цинк-связывающий HEYTH-мотив, не содержат С-концевой последовательности и не обладают способностью гидролизовать казеин. VMC-коллагеназа *Vibrio mimicus* – представитель вибриозной пептидазы II класса подсемейства М9А, способная гидролизовать коллагены I, II, III типов, желатин, синтетические субстраты Cbz-GLPG [8, 9].

Проблемой использования в качестве продуцентов специфических пептидаз исходных штаммов-продуцентов является выработка ими целого пула ферментов, близких по молекулярной массе к искомому, что делает очистку и получение нужного фермента невозможным. За рубежом запатентована технология получения высокоочищенной коллагеназы *Clostridium histolyticum*, которая составляет основу медицинского препарата для лечения контрактуры Дюпюитрена [10]. Фермент отличается высокой степенью очистки, однако стоимость его получения делает невозможным применение данной технологии в пищевой промышленности.

Основным инструментом пищевой биотехнологии для производства рекомбинантных ферментов становятся клетки дрожжей [11, 12]. Дрожжи, являясь простыми эукариотами, обладают преимуществами в плане фолдинга и посттрансляционных модификаций белка [13]. Более того, дрожжи превосходно изучены биохимическими методами и методами молекулярной биологии, для них подобраны методы генетической инженерии [14]. Для *Pichia pastoris* хорошо отработаны методы интеграции в геном, трансформации с помощью электропорации и др. [15].

Цель исследования – получить рекомбинантную пептидазу М9 *Aeromonas salmonicida* и изучить ее ферментативную активность.

Материал и методы

Объектами исследований являлись ген пептидазы М9 (GenBank: CP000644.1 ASA_3723) *Aeromonas salmonicida* (штамм лабораторной коллекции, выделен с поверхности мясного сырья), векторная плаزمид рPic9K (Invitrogen, США), компетентные клетки *Escherichia coli* (*E. coli*) DH5 α (Invitrogen, США), компетентные клетки *Pichia pastoris* GS115 (Invitrogen, США), культуральная жидкость (КЖ) от рекомбинантных клонов *Pichia pastoris*, образцы говяжьей голяшки.

Анализ нуклеотидной последовательности, кодирующей ген пептидазы *Aeromonas salmonicida*, проводили с помощью базы данных NCBI [16].

Для анализа и сравнения нуклеотидных последовательностей использовали программу «BLAST», поиск гомологичных последовательностей осуществляли в базе данных GenBank [16].

Биоинформационный анализ последовательностей кодирующих генов пептидаз *Aeromonas salmonicida*, дизайн праймеров проводили с помощью программы Oligo-Analyzer Tool [17].

Для выделения плазмидной ДНК использовали набор для выделения плазмид QiAprep Spin Miniprep Kit (Qiagen, ФРГ). ДНК выделяли согласно протоколу производителя.

Амплификацию ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводили на приборе АНК-32 («Синтол», Росси) в реакционной смеси, содержащей HS-Fuzz буфер, дезоксинуклеозидтрифосфат (dNTP), 5'- и 3'-концевые праймеры, ДНК и HS-Fuzz ДНК-полимеразу¹ (NEB, Великобритания).

Праймеры, используемые для получения гена протеазы *Aeromonas salmonicida*:

ААСААТСТГГГТАСААААААААААА – форвард-праймер;

ТСАГТГГГГАААААААААААААААА – реверс-праймер.

Скрининг рекомбинантных клонов проводили с помощью ПЦР с использованием стандартных праймеров для вектора рPic9K.

Препаративное выделение фрагмента ДНК. Для выделения и очистки целевых ПЦР-продуктов использовали набор для выделения ДНК из агарозного геля и реакционных смесей Cleanup Standard («Евроген», Россия). Выделение выполняли согласно протоколу производителя.

Безлигазное клонирование. Встраивание полученных ПЦР-фрагментов в векторную плазмиду рPic9K проводили с использованием безлигазной системы для клонирования In-Fusion™ CF Dry-Down PCR Cloning Kit фирмы (Clontech Laboratories, Inc., США). ДНК фрагментов и векторную ДНК (в молярном соотношении 2:1) инкубировали в присутствии смеси белков для рекомбинации при 42 °С в течение 30 мин.

Трансформация *Escherichia coli*. Препарат ДНК добавляли к 100 мм³ химически компетентных клеток *E. coli*

¹ ДНК-полимераза, выделенная из рекомбинантного штамма *E. coli*, несущего ген химерной полимеразы *Pyrococcus furiosus*, катализирует полимеризацию нуклеотидов в направлении от 5'–3'.

и инкубировали на льду в течение 40 мин. После теплового шока (42 °С, 40 с) пробирки охлаждали на льду, затем добавляли 0,9 см³ среды SOC², содержащей 1% глюкозы, инкубировали (1 ч при 37 °С) и высевали на чашки Петри с агаризованной средой LB³, содержащей антибиотики, необходимые для селекции. Инкубировали чашки Петри до появления единичных клонов размером 1–2 мм при 37 °С.

Анализ рекомбинантных клонов *E. coli*. Скрининг рекомбинантных плазмид проводили методом ПЦР с использованием M13 праймеров. Ресуспендировали часть материала каждого клона в 10 мм³ ПЦР-смеси. После проведения ПЦР смесь наносили в лунки 0,8–1% агарозного геля в стандартном буфере для нанесения (глицерин 5%, бромфенол голубой 0,05%, ксиленцианол 0,05%). Электрофорез проводили в буфере TAE: 40 мМ Трис-ацетат, 2 мМ ЭДТА, pH 8,0. Агарозный гель в дальнейшем окрашивали этидиумбромидом и анализировали в ультрафиолетовом облучении. По результатам электрофореза отбирали клоны, содержащие плазмиды со вставками подходящего размера (по маркеру длины – 3000 пар нуклеотидов). Из отобранных клонов выделяли плазмидную ДНК.

Электропорация *Pichia pastoris*. Мягко размораживали компетентные клетки в ледяной бане. Добавляли 2–5 мм³ линеаризованной ДНК плазмид (1–5 мкг), инкубировали 5 мин во льду. Аккуратно перемешивали и переносили в охлажденную кювету (2 мм) для электропорации. Проводили электропорацию на электропораторе при следующих параметрах: напряжение = 1500 В, емкость = 25 Ф, сопротивление = 200 Ом. Добавляли сразу же 0,5 см³ охлажденного 1 М сорбитола и держали на льду. Перемешивали и переносили суспензию на чашку с селективной средой, растирали шпателем. Инкубировали 2–3 сут при 30 °С до появления колоний.

Анализ рекомбинантных клонов *Pichia pastoris* на продукцию целевых белков. Для анализа экспрессии клонированных генов проводили культивирование штаммов в малых объемах. Отдельные колонии рекомбинантных штаммов *Pichia pastoris*, отобранные на селективной среде, инокулировали в пробирки с 3 см³ жидкой среды BMSY⁴ и выращивали при 29 °С с сильной аэрацией в течение 48 ч. Затем в течение 5 дней проводили индукцию, ежедневно добавляя метанол до конечной концентрации 0,5%. Каждый раз перед добавлением метанола отбирали пробы для электрофоретического анализа.

Электрофорез в полиакриламидном геле (ПААГ). Для электрофореза белков использовали 12% ПААГ. Разделяющий гель содержал 1× буфер разделяющего геля, акриламид, бисакриламид, персульфат аммония и тетра-

метилэтилендиамин (TEMED). Концентрирующий гель (3%) содержал 1× буфер концентрирующего геля, акриламид, бисакриламид, персульфат аммония и TEMED – инициатор полимеризации акриламида. Концентрирующий гель наслаивали на заполимеризованный разделяющий гель. Гель окрашивали с применением 0,1% Кумасси бриллиантового синего G-250, растворенного в 7,5% уксусной кислоте. Электрофорез проводили в трис-глициновом буфере (SDS-электрофорезный буфер).

Клетки осаждали, удаляли супернатант в случае анализа внутриклеточных белков, ресуспендировали в воде и добавляли буфер для электрофореза белков (Samples Buffer). Для белков жидкой фракции к аликвоте добавляли Samples Buffer. После прогревания на кипящей водяной бане в течение 5 мин наносили образец на SDS-ПААГ. Использовали стандартные маркеры молекулярных масс.

Культивирование микроорганизмов. *E. coli* выращивали в жидких и на агаризованных средах LB при 37 °С. Агаризованная среда на основе LB содержала 15 г/дм³ бактоагара. Для селекции клонов, содержащих плазмиду pPic9K, использовали среду LB с ампициллином (100 мкг/см³).

Pichia pastoris культивировали при 29 °С на среде YPD⁵. Для селекции рекомбинантных клонов после трансформации использовали агаризованную среду MD⁶: 1,34% YNB⁷ без аминокислот (Sigma, США), 4×10⁻⁵% биотин, 2% глюкоза, 2% агар. Для продукции целевых белков рекомбинантные штаммы *Pichia pastoris* выращивали с интенсивной аэрацией в жидкой среде BMSY: 1% дрожжевой экстракт, 2% пептона (BD), 100 мМ калий фосфатный буфер, 1,34% YNB с аминокислотами (Sigma, США), 4×10⁻⁵% биотин, 1% сорбитол.

Оценка ферментативной активности методом ВЭЖХ-МС/МС с использованием искусственно синтезированных пептидов. Для анализа подобраны следующие параметры масс-спектрометрического детектирования:

- температура источника – 100 °С;
- температура газа десольвации – 320 °С;
- скорость потока газа десольвации – 8 дм³/мин;
- давление иглы распылителя – 30 psi.

Условия регистрации аналитических сигналов в режиме мониторинга множественных реакций (MRM) представлены в таблице. Условия детектирования оптимизировали в ручном режиме. Для этого используются растворы пептидов различных концентраций – 500, 100 и 10 нг/см³. При этом соотношение сигнал/шум (S/N) молекулярного иона должно быть не менее 1:10. Напряжение на фрагменторе оптимизировали с шагом 10 V по максимальному отклику протонированного мо-

² Super Optimal broth with Catabolite repression (SOC) – жидкая питательная среда (питательный бульон), используемая для выращивания трансформированных клеток *E. coli*.

³ Lysogeny broth, Luria-Bertani medium (agar) – питательная среда для роста культур бактерий.

⁴ Buffered minimal sorbitol-complex medium – питательная среда для ферментации *Pichia pastoris*.

⁵ Yeast extract peptone dextrose medium – питательная среда для выращивания *Pichia pastoris*.

⁶ Агар для селекции рекомбинантных клонов *Pichia pastoris* после трансформации.

⁷ Yeast nitrogen base – азотно-дрожжевой агар для селекции рекомбинантных клонов после трансформации.

лекулярного иона. Энергию диссоциации оптимизировали с шагом 5 V по максимальному отклику характерного дочернего иона.

Оценку ферментативной активности КЖ от клонов *Pichia pastoris* проводили гистологическим методом. Опытные образцы обрабатывали культуральной жидкостью путем шприцевания (опыт № 1) и погружения (опыт № 2), экспозиция – 24 ч при 8 °С. Контрольный образец мяса обрабатывали физиологическим раствором. Далее все образцы фиксировали в 10% забуференном растворе формалина в течение 72 ч. Срезы толщиной 16 мкм изготавливали на криостате «MICROM – HM525» (Thermo Scientific, США), монтировали на стекла Menzel-Glaser (Thermo Scientific, США) и окрашивали гематоксилином Эрлиха и 1% водно-спиртовым раствором эозина («БиоВитрум», Россия), далее заключали в глицерин-желатин. Изучение гистологических препаратов осуществляли на световом микроскопе «AxioImaiger A1» (Carl Zeiss, Германия) с применением компьютерной системы анализа изображений «AxioVision 4.7.1.0».

Сущность методики заключалась в возможности определения активности пептидазы в мультиплексной реакции с пептидами различной последовательности, что позволило определить специфичность изучаемой пептидазы в одной ферментативной реакции. По площади дочерних ионов искомого пептида определяли степень его деградации. По протонированным ионам определяли молярную массу продуктов распада пептида и идентифицировали их аминокислотную последовательность.

Результаты и обсуждение

Биоинформационный анализ, оптимизация гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida* (ASA_3723)

Генно-инженерные манипуляции часто связаны с использованием векторных систем *E. coli*; в данной работе был использован челночный вектор, способный реплицироваться как в бактериальных, так и в дрожжевых клетках. В качестве вектора для экспрессии в *Pichia pastoris* была использована плазмида pPic9K. Эта плазмида содержит репликон pBR322, позволяющий ей автономно реплицироваться в клетках *E. coli*. Благодаря этому первичный отбор рекомбинантных клонов производится в *E. coli*. В *Pichia pastoris* эта плазмида поддерживается за счет интеграции в хромосому. Экспрессия клонированных в этой плазмиде генов находится под контролем AOX1-промотора, эффективно индуцируемого метанолом. Для обеспечения эффективной секреции продукта вектор содержит нуклеотидную последовательность, кодирующую сигнальный пептид альфа-фактора. Полилинкер векторной молекулы содержит удобные сайты для клонирования (рис. 1).

Аминокислотная последовательность пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida* представлена последовательностями сигнального пептида и домена пептидазы. Последовательность сигнального пептида располагается на N-конце молекулы и разделена с доменом

Параметры воздействия на ионы в режиме SIM и MRM и условия ионизации распылением в электрическом поле (ESI) с регистрацией положительных ионов

Диапазон, m/z	Напряжение на фрагменторе, В	Энергия диссоциации, В
50–2000	70–150	0–40

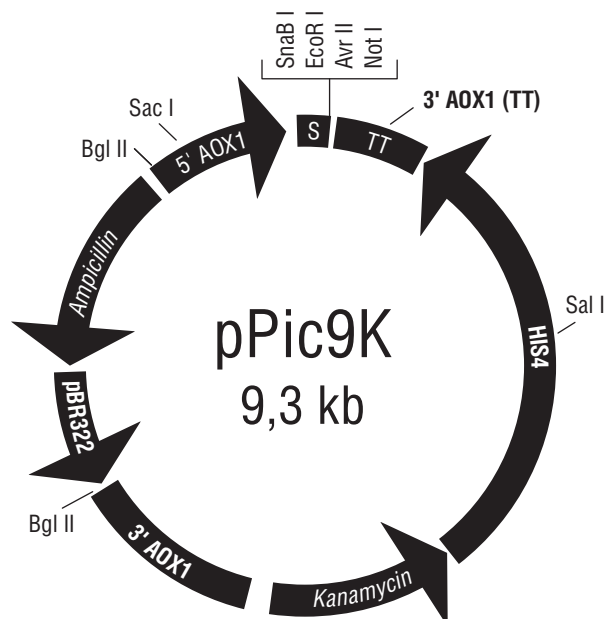


Рис. 1. Физическая карта плазмиды pPic9K

5'AOX1 – промотор; 3'AOX1 – терминатор транскрипции; Ampicillin – ген устойчивости к ампициллину; Kanamycin – ген устойчивости к канамицину; HIS4 – селективный маркер для выделения рекомбинантных штамов *Pichia pastoris*; pBR322 – репликон, позволяющий автономно реплицироваться в *E. coli*.

MNNLGRLLLLVARGLLATSALANYSPTDQWQAYRLNGESSRQLSDR
 VTEVTYEL SARNDAPYQQLRVYRRFDWNSDLSALAEQACGEPQL
 RIEQGWQIRYLSCEAGKAIPASSYDYGYLEQGRWEPLTGTPTAPRQD
 RMPLAERII LGHSEQELDRCELNAQGRCAEQVWQYQPQNWQQLSVL
 EETSNERDGRLEQIFFRLQVPVPGSQAASQVSEIHVWRKYSWQLDET
 TQQECDEPQTRQEGDKTISYRVCRTQLPAGSEVQVVLKDTGYQYVPG
 GSEWQTLPETDEWQESRVLNRPVIVLASKEEQDLCRRADGRACSEPE
 QPQGTDLDDAARIVQDASGQPALVWQENYGHDDTKLLAVSRGMQS
 LLAANQPAHPAMKLLLEYVRAHNYHNYGKHKEDGPAAAEALAEALT
 ALGAHPLLYPEQASDEVGAVMGAWSIALHGQFKSPAVQSRFGTLLGQ
 FNQMLAYSTRHASELNGQAWATGLFDLLNFLDFASDYSDFAADF
 RQDGLRQQLHALGMSLESLWQGRDQKDLFLLNNVLDAYTRLRYVT
 RYTRPDESENYRKLDDGSDVIDLRHHSVIPGGQSQDLDLMSLTLD
 YYLTYDRTSEACISGEFAGLCTPIRLDVLPEHTCSPTLRLRAQELS
 QDQADGICRELGAEEQFHFQMMETGWQPVADDNNEALELVFNSSAD
 WKRYGGALFGGVSTDNNGGIYEGDPA RPNQARFFAYEA EWK RPAFQ
 VVNL RHEYVHYLDGRFNQYGSFGHYPLNRTTWWSEGLAEFIAHGQC
 FARGMDNVVGRPATERPSLADILILDYDKGGEMVYSWSYTVIIRFLNE
 TGRGASWLAMAQALRNPQQQAMSAFEAELDQLIASDEAYQSWLS
 RDLLPWWEANKESDEC RANDSSH

Рис. 2. Аминокислотная последовательность пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida* (NCBI Reference Sequence WP_063639049.1)

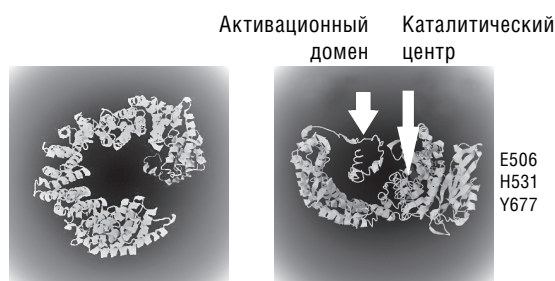


Рис. 3. Сравнение 3D-моделей пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida* (слева) и пептидазы M9 *Vibrio alginolyticus* (справа)

пептидазы 614 аминокислотами (рис. 2). Большинство охарактеризованных к настоящему времени протеиназ из различных источников первоначально синтезируются в виде лишенных активности предшественников – проферментов, в молекулах которых после секреторного лидера (сигнальный пептид) содержатся активационный и каталитический домены. Известно, что активация предшественников, приводящая к появлению протеолитической активности, сопровождается отщеплением и деградацией соответствующего активационного домена. Однако, как видно из описания к рис. 2, у изучаемой пептидазы отсутствует активационный домен, то есть фермент продуцируется сразу в свободной форме. Для подтверждения данного свойства изучаемого фермента была создана его 3D-модель (рис. 3).

В настоящее время определены укладки множества белков, поэтому почти для каждой новой белковой структуры уже есть аналог в банке PDB. Анализ укладки молекулярной модели фермента позволяет создавать новые и оптимизировать существующие белок-кодирующие последовательности.

Как видно из рис. 3, у фермента *Aeromonas salmonicida* действительно отсутствует N-концевой активационный домен, блокирующий активность каталитического центра.

При встраивании гена пептидазы M9 в чужеродную клетку отсутствие предшественника целевого белка может привести к сверхсинтезу токсичного продукта чужеродного гена и оказать губительное влияние на рост и деление микробной клетки. Это свойство наряду с токсичностью экспрессируемого белка может привести к плазмидной нестабильности или гибели микробной клетки-хозяина. Для минимизации этого эффекта был использован вектор, в который включены элементы, снижающие экспрессию базальной T7 РНК-полимеразы.

Было проведено встраивание нативного гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida* в вектор pPic9K. На электрофорезе была отмечена неяркая полоса на 120 кДа (предположительно целевой белок), что свидетельствует о наработке малого количества белка. Последнее может быть связано с длиной нативного гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida*, которая составляет 2748 базовых пар нуклеотидов. Это довольно крупный для генетических манипуляций фрагмент: его сложно безошибочно амплифицировать из ДНК хозяина, получить в больших количествах, очистить и удачно вставить в вектор.

На данном этапе работы было принято решение вычленив из нативного гена расположенную на С-конце молекулы аминокислотную последовательность домена собственно пептидазы M9 длиной 864 б.р, без сигнального пептида и предшествующей последовательности.

Праймеры, используемые для получения последовательности, кодирующей собственно домен протеазы:

GGCTGAAGCTTACGTAATGGGTCTCTGCACCCCGATAC – форвард-праймер;

TCAGTGGGAGGAGTCGTTG – реверс-праймер.

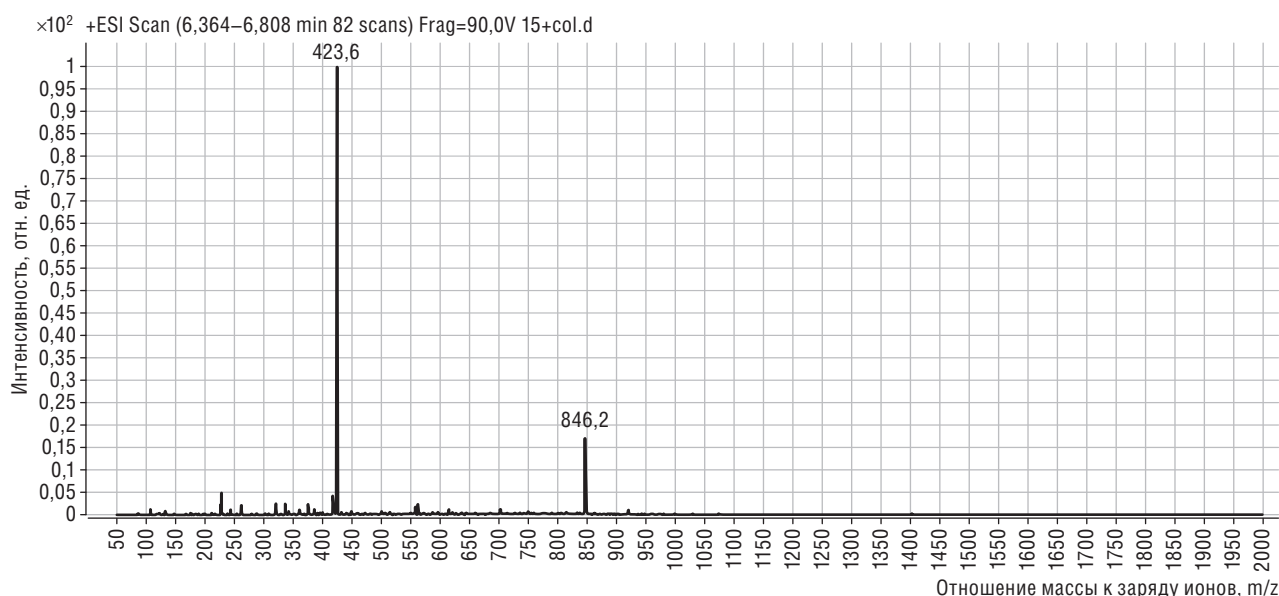


Рис. 4. Масс-спектр пептида в режиме селективного ионного мониторинга (SIM) с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) с регистрацией положительных ионов

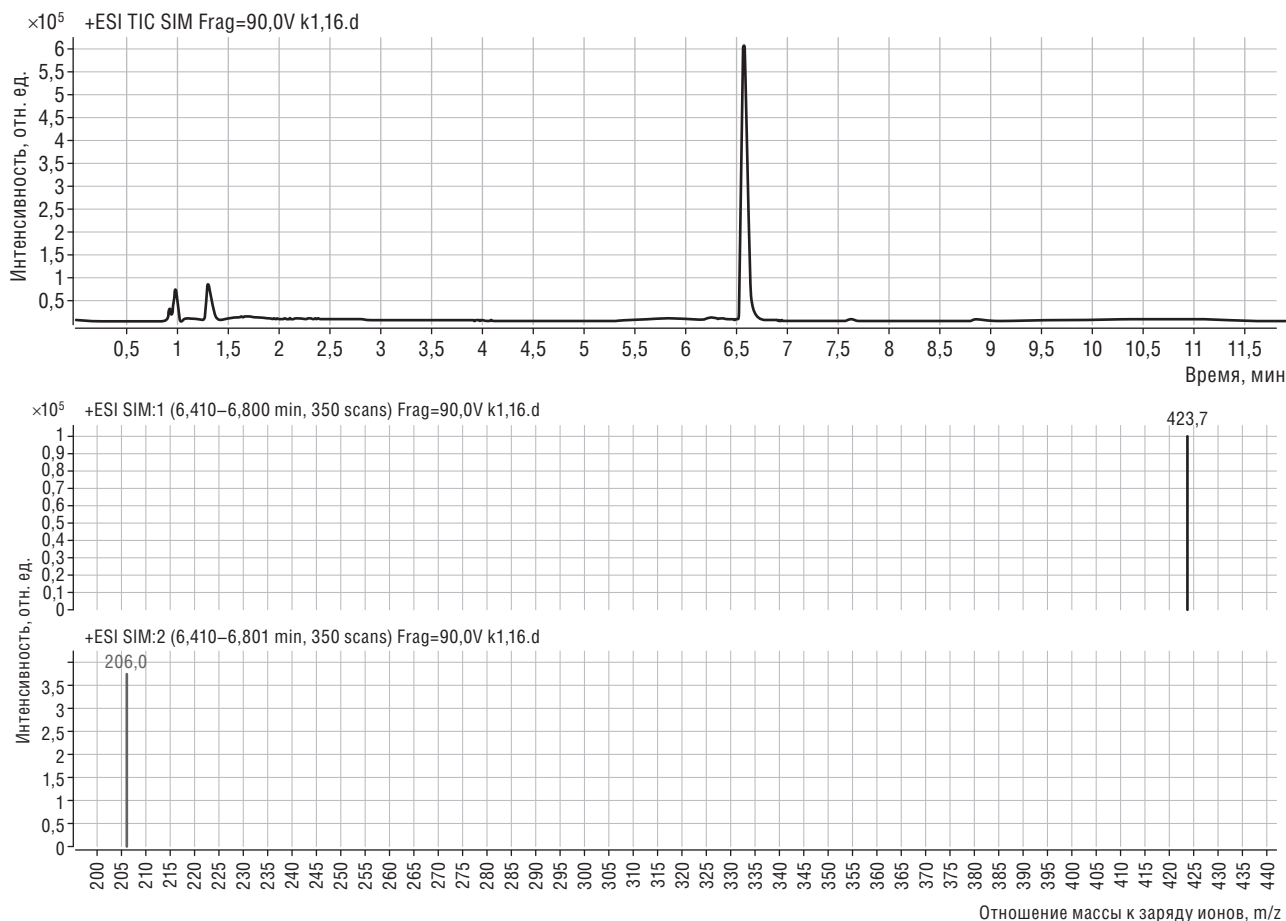


Рис. 5. Хроматограмма пробы после ферментного гидролиза (SIM: 1 – 423,7; 2 – 206,0)

Были проведены клонирование активного домена гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida* и трансформация клеток *Pichia pastoris*, наработана культуральная жидкость от рекомбинантных клонов.

Оценка ферментативной активности

На рис. 4 представлен масс-спектр чистого пептида Pro-Leu-Gly-Met-Trp-Ser-Arg в режиме селективного ионного мониторинга (SIM) с ионизацией распылением в электрическом поле (ESI) с регистрацией положительных ионов. Для построения градуировочной характеристики и расчета количественного содержания пептида в качестве молекулярного иона был выбран m/z 423,6; в качестве протонированного дочернего иона – m/z 846,2.

При воздействии на пептид фермента были получены продукты распада, один из них дал характерный пик с m/z 206,0. Расчетным путем было установлено, что этим продуктом являлся дипептид лейцин-глицин (Leu-Gly). Хроматограмма пробы после ферментного гидролиза представлена на рис. 5. Для количественного определения дипептида Leu-Gly были подобраны условия ионизации в режиме SIM.

Скорость гидролиза пептида Pro-Leu-Gly-Met-Trp-Ser-Arg была изучена по уменьшению площади основного пика с m/z 423,7. Для этого субстрат обрабатывали ферментом в различных соотношениях, масс-спектральный

анализ проводили через 1, 2, 3 ч. Реакцию ингибировали растворами EDTA и EGTA. Хроматограммы этих образцов представлены на рис. 6.

Через 2 ч воздействия рекомбинантной пептидазой M9 площадь специфического пика сократилась более чем 2 раза, через 3 ч – на порядок. В перерасчете на концентрацию пептида снижение составило 27,2 и 46,5% соответственно.

Результаты оценки деградации соединительной ткани говяжьей голяшки после обработки исследуемых образцов культуральной жидкости от рекомбинантных клонов *Pichia pastoris* со вставкой нативного гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida*

Результаты гистологического исследования образцов мясного сырья, обработанных культуральной жидкостью от рекомбинантных клонов *Pichia pastoris* со вставкой активного домена гена пептидазы M9 *Aeromonas salmonicida*, представлены на рис. 7 и 8.

В контрольном образце (обработан физиологическим раствором) мышечные волокна характеризовались спрямленной формой, хорошо выраженной поперечной исчерченностью и достаточно плотной компоновкой в пучке. Ядра овальной формы располагались непосредственно под сарколеммой волокна. Волнистые

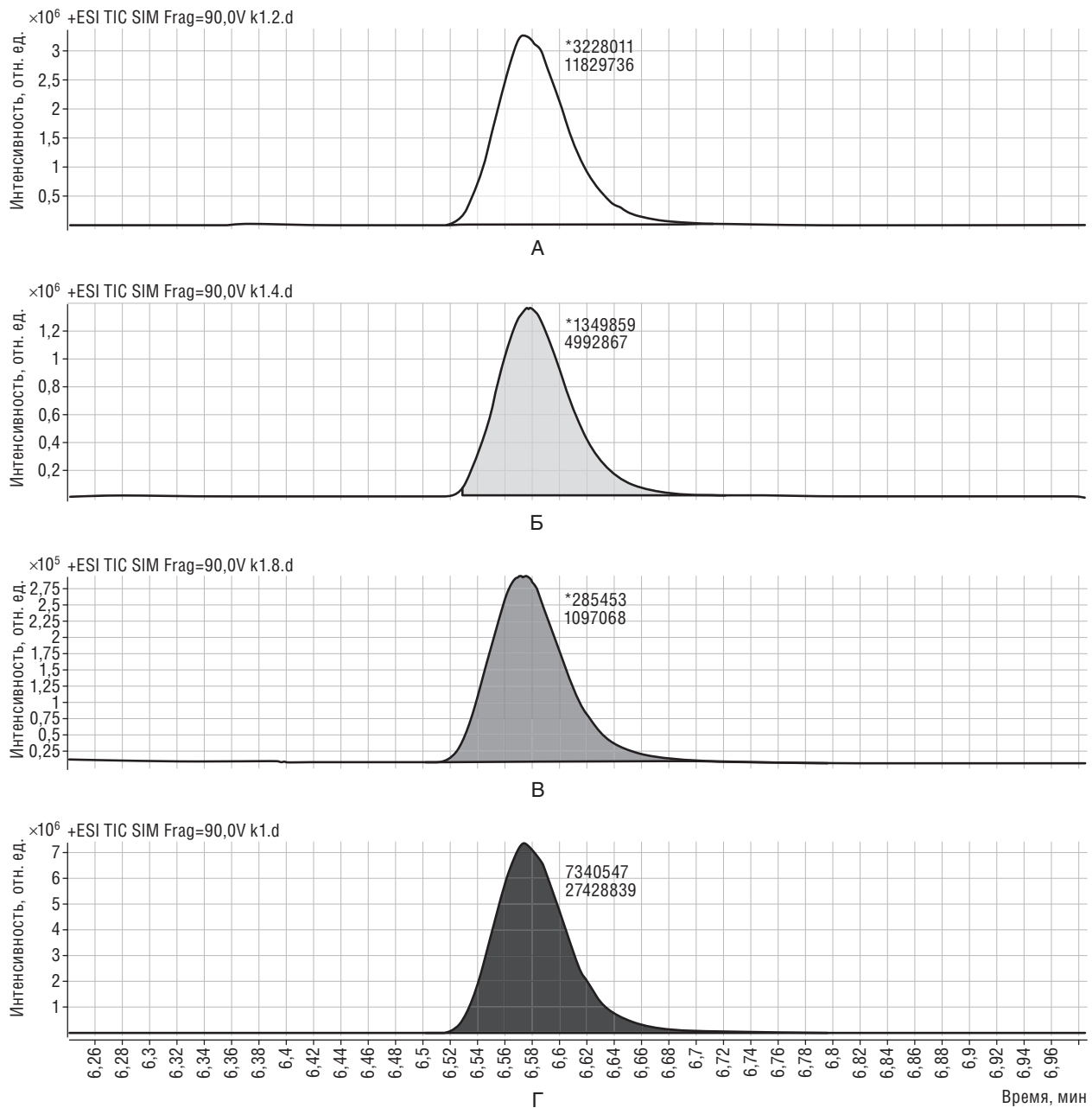


Рис. 6. Хроматограмма пробы после обработки ферментом: контроль (А) и через 1 ч (Б), 2 ч (В) и 3 ч (Г)

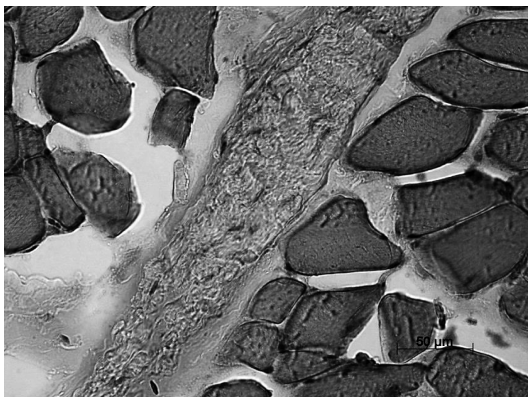


Рис. 7. Микроструктура контрольного образца (об.×40)

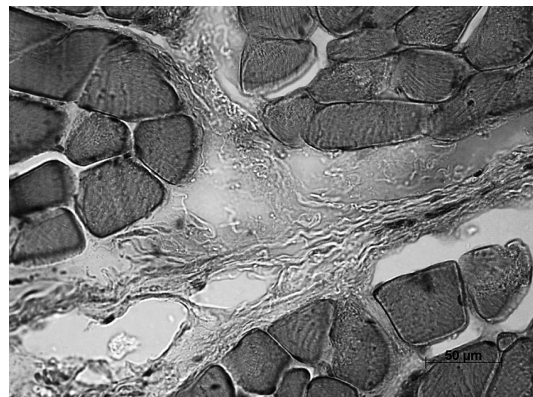


Рис. 8. Микроструктура опытного образца (об.×40)

соединительнотканые прослойки перимизия плотно прилегали к пучкам мышечных волокон. Ядра в соединительнотканых прослойках отчетливо выявлялись на препарате (см. рис. 7).

В опытном образце отмечены изменения в структуре соединительной ткани: разрыхление прослоек перимизия, их отслоение от мышечных пучков, дезинтеграция и фрагментация фибрилл (см. рис. 8). Существенных изменений в структуре мышечных волокон не выявлено.

Таким образом, в результате проведенных гистологических исследований установлено влияние полученной в обоих случаях КЖ на структуру соединительной ткани мясного сырья, что в дальнейшем может быть использовано в мясной промышленности.

Проведено успешное клонирование последовательности нативного гена пептидазы М9 *Aeromonas salmonicida*. В статье Q. Sun, F. Chen описан способ получения рекомбинантной аспартагной протеазы из *Rhizomucor miehei*, экспрессируемой в *Pichia pastoris*, способной найти применение в умягчении мясного сырья [18]. Полученный фермент обладал высокой общей протеолитической активностью (3480,4 Ед/мл). Было отмечено эффективное

использование рекомбинантной аспартагной протеазы в умягчении свинины, соединительной ткани в которой сравнительно мало. Можно предположить, что тендеризация мяса в этом случае достигается деградацией мышечных белков, а не белков соединительной ткани.

В нашем случае рекомбинантный штамм *Pichia pastoris*, продуцент рекомбинантной пептидазы М9 *Aeromonas salmonicida*, обладает специфичной ферментативной активностью в отношении коллагена – основного компонента соединительной ткани мяса, и не содержит в своем составе маркеров антибиотикоустойчивости. В результате проведенных гистологических исследований образцов мясного сырья установлено влияние полученной КЖ на структуру соединительной ткани при отсутствии воздействия на мышечную ткань.

Планируется дальнейшая работа по биоинформационной оптимизации гена-вставки, подбору оптимальных условий культивирования и индукции рекомбинантных клонов с целью увеличения выхода рекомбинантного белка.

Конфликт интересов. Авторы статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Сведения об авторах

ФГБНУ «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН (Москва, Россия):

Махова Анжелика Александровна (*Makhova Anzhelika A.*) – научный сотрудник лаборатории гигиены производства и микробиологии

E-mail: a.mahova@fncps.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2508-2888>

Минаев Михаил Юрьевич (*Minaev Mikhail Yu.*) – кандидат технических наук, руководитель направления ПЦР

E-mail: m.minaev@fncps.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0038-9744>

Куликовский Андрей Владимирович (*Kulikovskiy Andrey V.*) – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории научно-методических работ, биологических и аналитических исследований

E-mail: a.kulikovskii@fncps.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9140-5390>

Вострикова Наталья Леонидовна (*Vostrikova Natalya L.*) – кандидат технических наук, заведующая лабораторией научно-методических работ, биологических и аналитических исследований

E-mail: n.vostrikova@fncps.ru

<http://orcid.org/0000-0002-9395-705X>

Литература

1. Chanalía P., Gandhi D., Attri P., Dhanda S. Extraction, purification and characterization of low molecular weight Proline iminopeptidase from probiotic *L. plantarum* for meat tenderization // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. Vol. 109. P. 651–663.
2. Zhao G.Y., Zhou M.Y., Zhao H.L., Chen X.L., Xie B.B., Zhang X.Y. et al. Tenderization effect of cold-adapted collagenolytic protease MCP-01 on beef meat at low temperature and its mechanism // *Food Chem.* 2012. Vol. 134, N 4. P. 1738–1744.
3. Титов Е.И., Литвинова Е.В., Кидяев С.Н., Пчелкина В.А. О микроструктуре коллагенсодержащего сырья, модифицированного щелочными протеиназами // *Мясная индустрия.* 2017. № 8. С. 36–38.
4. Багрянцева О.В., Шатров Г.Н. О необходимости внесения изменений в законодательство Евразийского Экономического Союза в области нормирования ферментных препаратов // *Сборник научных трудов ГНУ ВНИИПБ «Перспективные ферментные препараты и биотехнологические процессы в технологиях продуктов питания и кормов».* М., 2014. С. 101–108.
5. Eckhard U., Huesgen P.F., Brandstetter H., Overall C.M. Proteomic protease specificity profiling of clostridial collagenases reveals their intrinsic nature as dedicated degraders of collagen // *J. Proteomics.* 2014. Vol. 100. P. 102–114.
6. Eckhard U., Schönauer E., Brandstetter H. Structural basis for activity regulation and substrate preference of clostridial collagenases G, H, and T // *J. Biol. Chem.* 2013. Vol. 288. P. 20 184–20 194.
7. Nezafat, Navid & Negahdaripour, Monica & Gholami, Ahmad & Younes, Ghasemi. Computational analysis of collagenase from different *Vibrio*, *Clostridium* and *Bacillus* strains to find new enzyme sources // *Trends Pharm. Sci.* 2015. Vol. 1, N 4. P. 213–222.
8. Zhang Y.Z., Ran L.Y., Li C.Y., Chen X.L. Diversity, structures, and collagen-degrading mechanisms of bacterial collagenolytic proteases // *Appl. Environ. Microbiol.* 2015. Vol. 81, N 18. P. 6098–6107.

9. Miyoshi S., Nitanda Y., Fujii K., Kawahara K., Li T., Maehara Y. et al. Differential gene expression and extracellular secretion of the collagenolytic enzymes by the pathogen *Vibrio parahaemolyticus* // *FEMS Microbiol. Lett.* 2008. Vol. 283, N 2. P. 176–181.
10. Brazzelli M., Cruickshank M., Tassie E., McNamee P., Robertson C., Elders A. et al. Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Dupuytren's contracture: systematic review and economic evaluation // *Health Technol. Assess.* 2015. Vol. 19, N 90. P. 201–202.
11. Арыкбаева А.Б. Дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* в генетической инженерии // Сборник «Альманах научных работ молодых ученых Университета ИТМО». СПб., 2016. С. 88–91.
12. Rabert C., Weinacker D., Pessoa A., Farías Jr. Recombinants proteins for industrial uses: utilization of *Pichia pastoris* expression system // *Braz. J. Microbiol.* 2013. Vol. 44, N 2. P. 351–356.
13. Queiroz Brito Cunha C.C., Gama A.R., Cintra L.C., Bataus L.A.M., Ulhoa C.J. Improvement of bread making quality by supplementation with a recombinant xylanase produced by *Pichia pastoris* // *PLoS One.* 2018. Vol. 13, N 2. P. 1–14.
14. Macauley-Patrick S., Fazenda M.L., McNeil B., Harvey L.M. Heterologous protein production using the *Pichia pastoris* expression system // *Yeast.* 2005. Vol. 22. P. 249–270.
15. Silva V.C., Peres, M.F.S., Gattas E.A.L. Application of methylotrophic yeast *Pichia pastoris* in the field of food industry – a review // *J. Food Agric. Environ.* 2009. Vol. 2. P. 268–273. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
16. URL: <https://eu.idtdna.com/calc/analyzer>
17. Sun Q., Chen F., Geng F., Luo Y., Gong S., Jiang Z. A novel aspartic protease from *Rhizomucor miehei* expressed in *Pichia pastoris* and its application on meat tenderization and preparation of turtle peptides // *Food Chem.* 2017. Vol. 245. P. 570–577. URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.113>

References

1. Chanalia P., Gandhi D., Attri P., Dhanda S. Extraction, purification and characterization of low molecular weight Proline iminopeptidase from probiotic *L. plantarum* for meat tenderization. *Int J Biol Macromol.* 2018; 109: 651–63.
2. Zhao G.Y., Zhou M.Y., Zhao H.L., Chen X.L., Xie B.B., Zhang X.Y., et al. Tenderization effect of cold-adapted collagenolytic protease MCP-01 on beef meat at low temperature and its mechanism. *Food Chem.* 2012; 134 (4): 1738–44.
3. Titov E.I., Litvinova E.V., Kidjaev S.N., Pchelkina V.A. About the microstructure of collagen-containing raw materials modified with alkaline proteinases. *Myasnaya industriya [Meat Industry]*. 2017; (8): 36–8. (in Russian)
4. Bagryantseva O.V., Shatrov G.N. On the need for changes in the legislation of the Eurasian Economic Union in the field of rationing enzyme preparations. In: *Sbornik nauchnyh trudov GNU VNI-IPB «Perspektivnye fermentnye preparaty i biotekhnologicheskie processy v tehnologiiakh produktov pitanija i kormov» [Proceedings of the GNU VNIIPB «Advanced enzyme preparations and biotechnological processes in food and feed technologies»]*. Moscow, 2014: 101–8. (in Russian)
5. Eckhard U., Huesgen P.F., Brandstetter H., Overall C.M. Proteomic protease specificity profiling of clostridial collagenases reveals their intrinsic nature as dedicated degraders of collagen. *J Proteomics.* 2014; 100: 102–14.
6. Eckhard U., Schönauer E., Brandstetter H. Structural basis for activity regulation and substrate preference of clostridial collagenases G, H, and T. *J Biol Chem.* 2013; 288: 20 184–94.
7. Nezafat, Navid & Negahdaripour, Monica & Gholami, Ahmad & Younes, Ghasemi. Computational analysis of collagenase from different *Vibrio*, *Clostridium* and *Bacillus* strains to find new enzyme sources. *Trends Pharm Sci.* 2015; 1 (4): 213–22.
8. Zhang Y.Z., Ran L.Y., Li C.Y., Chen X.L. Diversity, structures, and collagen-degrading mechanisms of bacterial collagenolytic proteases. *Appl Environ Microbiol.* 2015; 81 (18): 6098–107.
9. Miyoshi S., Nitanda Y., Fujii K., Kawahara K., Li T., Maehara Y., et al. Differential gene expression and extracellular secretion of the collagenolytic enzymes by the pathogen *Vibrio parahaemolyticus*. *FEMS Microbiol Lett.* 2008; 283 (2): 176–81.
10. Brazzelli M., Cruickshank M., Tassie E., McNamee P., Robertson C., Elders A., et al. Collagenase clostridium histolyticum for the treatment of Dupuytren's contracture: systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2015; 19 (90): 201–2.
11. Арыкбаева А.Б. Yeast *Saccharomyces cerevisiae* in genetic engineering. In: *Sbornik «Al'manah nauchnyh rabot molodyh uchenyh Universiteta ITMO» [Collection «Almanac of scientific works of young scientists of ITMO University»]*. Saint Petersburg, 2016: 88–91. (in Russian)
12. Rabert C., Weinacker D., Pessoa A., Farías Jr. Recombinants proteins for industrial uses: utilization of *Pichia pastoris* expression system. *Braz J Microbiol.* 2013; 44 (2): 351–6.
13. Queiroz Brito Cunha C.C., Gama A.R., Cintra L.C., Bataus L.A.M., Ulhoa C.J. Improvement of bread making quality by supplementation with a recombinant xylanase produced by *Pichia pastoris*. *PLoS One.* 2018; 13 (2): 1–14.
14. Macauley-Patrick S., Fazenda M.L., McNeil B., Harvey L.M. Heterologous protein production using the *Pichia pastoris* expression system. *Yeast.* 2005; 22: 249–70.
15. Silva V.C., Peres, M.F.S., Gattas E.A.L. Application of methylotrophic yeast *Pichia pastoris* in the field of food industry – a review. *J Food Agric Environ.* 2009; 2: 268–73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov>
16. URL: <https://eu.idtdna.com/calc/analyzer>
17. Sun Q., Chen F., Geng F., Luo Y., Gong S., Jiang Z. A novel aspartic protease from *Rhizomucor miehei* expressed in *Pichia pastoris* and its application on meat tenderization and preparation of turtle peptides. *Food Chem.* 2017; 245: 570–7. URL: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.10.113>