

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 90
№ 4 (536), 2021

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 4 (536), 2021

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

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

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

Подписной индекс
каталог «Пресса России»: 88007

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

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 24.08.2021
Дата выхода в свет: 10.09.2021

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 18.
Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»
109316, г. Москва,
Волгоградский проспект, д. 42.
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2021

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 4 (536), 2021

6 times a year.
Founded in 1932.

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

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

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

Science editor

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

Subscription index

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

The journal's website:

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 24.08.2021
Publication date: 10.09.2021

Circulation of 3000 copies.
Format 60x90 1/8.
Offset printing. 18.
LLC "Photoexpert"
109316, Moscow,
Volgogradsky Prospect, 42.
Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2021

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

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

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

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

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

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

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)

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

Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)

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

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

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

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

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

Magan Naresh (London, United Kingdom)

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

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

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

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)

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

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)

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

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Popova T.S. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus)

Turchaninov Denis V. (Omsk, Russia)

Hensel A. (Berlin, Germany)

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

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

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

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)

ПЕРЕДОВАЯ

Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б.
О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации

ОБЗОРЫ

Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И.
Пищевые волокна как модуляторы секреции гастроинтестинальных гормональных пептидов

Брагина Т.В., Елизарова Е.В., Шевелева С.А.
Микробиота кишечника спортсменов

Ших Е.В., Махова А.А., Чемерис А.В., Тормышов И.А.
Ятрогенные дефициты микронутриентов

Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Соболев Р.В., Воробьева В.М., Коденцова В.М.
Олеогели как перспективные пищевые ингредиенты липидной природы

Озерская И.В., Геппе Н.А., Романцева Е.В., Яблокова Е.А.
Перспективы коррекции микробиоты кишечника в профилактике и лечении астмы у детей

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Смирнов В.В., Попов С.В.
Выявление факторов, влияющих на текстурную чувствительность молодых здоровых добровольцев, на основе модели различения твердости агар-желатинового геля

Орлов С.В., Береснева О.Н., Зарайский М.И., Карал-Оглы Д.Д., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Куликов А.Н., Смирнов А.В., Каюков И.Г.
Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*) при высоком потреблении поваренной соли

Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопалов А.Е., Лукьянец О.Б.
Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы

Белых Н.А., Блохова Е.Э., Лебедева И.Н., Никифоров А.А., Хлынцова К.В., Никифорова Л.В.
Оценка взаимосвязи показателей липидного и углеводного профиля с уровнем обеспеченности организма витамином D у детей в зависимости от индекса массы тела

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Потапов А.Л., Сервитова М.А., Самарин С.А., Петров В.А., Лейдерман И.Н.
Влияние хемосенсорных нарушений на вкусовые предпочтения у онкологических пациентов, получающих дополнительное пероральное питание

LEAD ARTICLE

6 Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B.
On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation

REVIEW

20 Efimtseva E.A., Chelpanova T.I.
Dietary fiber as modulators of gastrointestinal hormonal peptide secretion

36 Bragina T.V., Elizarova E.V., Sheveleva S.A.
Intestinal microbiote of athletes

53 Shikh E.V., Makhova A.A. Chemeris A.V., Tormyshov I.A.
Iatrogenic deficits of micronutrients

64 Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Sobolev R.V., Vorobyeva V.M., Kodentsova V.M.
Oleogels as prospective nutritional ingredients of lipid nature

74 Ozerskaia I.V., Geppe N.A., Romantseva E.V., Yablokova E.A.
Prospects for the correction of intestinal microbiota in the prevention and treatment of asthma in children

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

84 Smirnov V.V., Popov S.V.
Identification of factors influencing the texture sensitivity of young healthy volunteers based on a model for distinguishing the hardness of an agar-gelatin gel

94 Orlov S.V., Beresneva O.N., Zarskiy M.I., Karal-Ogly D.D., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Kucher A.G., Kulikov A.N., Smirnov A.V., Kayukov I.G.
Urinary miRNA expression in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) fed high salt rations

103 Petrova M.V., Sergeev I.V., Shestopalov A.E., Lukyanets O.B.
Metabolic disorders of chronically critically ill patients caused by consequences of traumatic brain injury

112 Belykh N.A., Blokhova E.E., Lebedeva I.N., Nikiforov A.A., Khlyntseva K.V., Nikiforova L.V.
Assessment of relationship of lipid and carbon profile indicators with vitamin D supply in children depending on body mass index

DIET TREATMENT

Potapov A.L., Servitova M.A., Samarin S.A., Petrov V.A., Leiderman I.N.
Influence of chemosensational disorders on taste preferences in cancer patients who are receiving oral nutrition supplements

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

**Ших Е.В., Елизарова Е.В., Махова А.А.,
Брагина Т.В.**

Роль томатов и продуктов из них в здоровом питании человека

**Фролова Н.А., Резниченко И.Ю.,
Шкрабтак Н.В., Помозова В.А., Бабий Т.В.**

Доклинические исследования холодового воздействия для оценки эффективности и функциональной направленности специализированного продукта

ЮБИЛЕЙ

Шевелева Светлана Анатольевна
(к 70-летию со дня рождения)

PROPHYLACTIC NUTRITION

**129 Shich E.V., Elizarova E.V., Makhova A.A.,
Bragina T.V.**

Role of tomatoes and products thereof in human healthy diet

**138 Frolova N.A., Reznichenko I.Yu.,
Shkrabtak N.V., Pomozova V.A., Babiy T.V.**

Pre-clinical studies of cold exposure to evaluate the efficiency and functionality of a specialized product

ANNIVERSARY

144 Svetlana A. Sheveleva
(to the 70th anniversary)

Для корреспонденции

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-46
 E-mail: tutelyan@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4164-8992>

Попова А.Ю.¹, Тутельян В.А.², Никитюк Д.Б.²

О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации

On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation

Popova A.Yu.¹, Tutelyan V.A.², Nikityuk D.B.²

¹ Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 127994, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

¹ Russian Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Well-being, 127994, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

В статье представлены основные положения разработанных и утвержденных в установленном порядке новых Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации (далее – Нормы), аккумулирующих новейшие фундаментальные знания и весь мировой и отечественный опыт, определяющих величины физиологических

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания № 075-00721-21-01 от 25.12.2020 в рамках Программы фундаментальных научных исследований Президиума РАН.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают глубокую признательность канд. техн. наук, заведующему лабораторией демографии и эпидемиологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Смирновой Е.А. и докт. мед. наук, профессору, Ученому секретарю ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Тармаевой И.Ю. за помощь при оформлении данной статьи.

Для цитирования: Попова А.Ю., Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. О новых (2021) Нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19>

Статья поступила в редакцию 20.07.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. Research work was carried out at the expense of subsidies for the implementation of state assignment No. 075-00721-21-01 of December 25, 2020 within the framework of the Program of Fundamental Scientific Research of the Presidium of the Russian Academy of Sciences.

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

Acknowledgments. The authors express their deep gratitude to the head of the laboratory of demography and nutritional epidemiology of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, Ph.D. Smirnova E.A. and the Scientific Secretary of the Federal Research Center of Nutrition and Biotechnology, MD, Professor Tarmaeva I.Yu. for help with the design of this article.

For citation: Popova A.Yu., Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. On the new (2021) Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 6–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-6-19> (in Russian)

Received 20.07.2021. **Accepted** 22.07.2021.

потребностей в пищевых веществах и источниках энергии, адекватные уровни потребления микронутриентов и биологически активных веществ с установленным физиологическим действием. В Нормах расширен и актуализирован понятийный аппарат, введены термины и определения к ним: нутриом, кишечный микробиом, транс-изомеры жирных кислот, критически значимые пищевые вещества, пищевая соль, гликемический индекс пищевой продукции и др. Внесены изменения в возрастную периодизацию детского и взрослого населения РФ, коррективы в дифференциацию населения по уровню физической активности, которая представлена 4 группами для мужчин и женщин. С учетом этих данных скорректированы рекомендации по доле (удельный вес) макронутриентов в калорийности суточного рациона. Уточнены уровни физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах в зависимости от физической активности населения, включая витамины и минеральные вещества как для мужчин, так и для женщин, в том числе в период беременности и кормления, а также для детей разного возраста. Впервые включены рекомендации по снижению потребления критически значимых для здоровья нутриентов (пищевой соли, добавленных сахаров, транс-изомерных жирных кислот), основанные на данных современных метаанализов по оценке негативных эффектов на здоровье их избыточного потребления. Существенно расширены рекомендации по потреблению полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -3 и ω -6 детьми и взрослыми, в том числе беременными и кормящими женщинами, впервые введены адекватные уровни потребления для растительных стеролов, уточнены адекватные уровни потребления отдельных фенольных соединений (фенольных кислот, флавоноидов, полимерных фенольных соединений и стильбенов). Впервые в Нормы включены рекомендуемые уровни потребления воды (напитков) для поддержания водного баланса организма при оптимальных условиях окружающей среды для взрослых мужчин и женщин при разных уровнях физической активности, для детей, а также для беременных и кормящих женщин. Впервые в мировой практике представлен комплекс качественно-количественных показателей эталонного кишечного микробиома, включающего современные таксономические и функциональные характеристики, дающие представление о фенотипе микробиоты у взрослых с нормальным индексом массы тела.

Ключевые слова: формула оптимального питания, нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах, макронутриенты, микронутриенты, минорные биологически активные вещества, антропонутициология

The article presents the main provisions of the new "Norms of physiological requirements in energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation" developed and approved in accordance with the established procedure, accumulating the latest fundamental knowledge and world and domestic experience, that determine the values of physiological requirements in nutrients and energy sources, adequate levels of consumption of micronutrients and biologically active substances with an established physiological effect. In the Norms the conceptual apparatus has been expanded and updated, several terms and definitions to them (nutriome, intestinal microbiome, trans-isomers of fatty acids, critical nutrients, edible salt, glycemic index of food products, etc.) have been introduced. Changes have been made to the age periodization of the child and adult population of the Russian Federation, as well as adjustments in the differentiation of the population by the level of physical activity (4 groups for men and women). Taking into account these data, the recommendations on the proportion of macronutrients in the calorie content of the daily diet have been adjusted. The levels of physiological requirements in energy and nutrients have been clarified, depending on the physical activity of the population, including vitamins and mineral substances for both men and women, including period of pregnancy and lactation, as well as for children of different ages. For the first time, recommendations are included to reduce the intake of critical nutrients for health (dietary salt, added sugars, trans-isomeric fatty acids), based on data from modern meta-analyses on the negative health effects of their excessive intake. Recommendations on the consumption of ω -3 and ω -6 polyunsaturated fatty acids by children and adults, including pregnant and lactating women, have been significantly expanded; adequate dietary intake of plant sterols have been introduced for the first time; while adequate dietary intake of certain phenolic compounds (phenolic acids, flavonoids, polymeric phenolic compounds and stilbenes) were specified. For the first time, the Norms include recommended levels of water (drinks) consumption to maintain the body's water balance under optimal environmental conditions for adult men and women at different levels of physical activity, for children, as well as pregnant and lactating women. For the first time in world practice, a complex of qualitative and quantitative indicators of the reference intestinal microbiome is presented, including modern taxonomic and functional characteristics that give an conception of microbiota phenotype in adults with a normal body mass index.

Keywords: an optimal nutrition formula, physiological requirements in energy and nutrients, macronutrients, micronutrients, minor biologically active substances, anthroponutriciology

Завершился важный этап развития отечественной гигиенической науки, в частности нутрициологии: системный многолетний труд большого коллектива авторов, включая представителей Роспотребнадзора, Минздрава России, ФМБА России, РАН, ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), ФБУН «Новосибирский НИИ гигиены» Роспотребнадзора, ФБУН ГНЦ ПМБ, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России – 22 июля 2021 г. утверждены новые Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [1] (далее – Нормы).

Разработан и утвержден государственный нормативный документ, аккумулирующий новейшие фундаментальные знания и весь мировой и отечественный опыт, определяющий величины физиологических потребностей в пищевых веществах и источниках энергии, адекватные уровни потребления микронутриентов и биологически активных веществ с установленным физиологическим действием.

Необходимость периодической разработки Норм (последние Нормы были утверждены в 2008 г.) обусловлена изменениями социально-экономической структуры общества, уровня производственной физической активности, демографической структуры и антропометрических характеристик населения, вели-

Таблица 1. Средние величины основного обмена (ВОО) и антропометрические параметры взрослого населения РФ с нормальной массой тела (с индексом массы тела 20–25 кг/м²) [1]

Table 1. Average values of basal metabolic rate (BMR) and anthropometric parameters of the adult population of the Russian Federation with normal body weight (with a body mass index of 20–25 kg/m²) [1]

Возраст, годы <i>Age, years</i>	ВОО, ккал/сут / <i>BMR, kcal/day</i>		Масса тела, кг / <i>Body weight, kg</i>		Рост, см / <i>Height, cm</i>	
	мужчины / <i>men</i>	женщины / <i>women</i>	мужчины / <i>men</i>	женщины / <i>women</i>	мужчины / <i>men</i>	женщины / <i>women</i>
18–29	1692–1746	1337–1392	72,1	60,8	177,5	165,4
30–44	1615–1684	1269–1338	72,3	61,6	176,7	165,0
45–64	1490–1583	1166–1259	70,9	61,9	174,6	163,7
65–74	1405–1449	1091–1136	68,9	60,7	172,1	161,6
≥75	≤1362	≤1045	66,7	58,3	169,6	158,8

чины основного обмена (табл. 1), смещением тренда структуры заболеваемости населения в сторону роста распространенности социально значимых неинфекционных заболеваний, связанных с нарушениями питания и обмена веществ, в особенности избыточной массы тела и ожирения у детей и взрослых, развитием исследований по оценке роли ряда пищевых и биологически активных веществ и взаимосвязи питания и здоровья.

Новые Нормы последовательно прошли многоуровневую экспертизу на Ученом совете ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Бюро профильной комиссии по специальности «Диетология» Минздрава России, Комиссии Научного совета Отделения медицинских наук РАН по медицинским проблемам питания, Бюро Секции профилактической медицины Отделения медицинских наук РАН, Бюро отделения медицинских наук РАН. Вопросы, касающиеся новых Норм, широко обсуждались научной общественностью, многократно рассматривались в открытой печати [2–4].

В документе представлены величины потребности в энергии для лиц каждой выделяемой (в зависимости от пола, возраста, профессии, условий быта и т.п.) группы,

а также рекомендуемые величины потребления пищевых веществ, которые должны обеспечивать потребность соответствующей категории населения.

Нормы:

- являются научной базой при планировании объемов производства основного продовольственного сырья и пищевых продуктов в Российской Федерации;
- используются при разработке перспективных среднелюдских размеров (норм) потребления основных пищевых продуктов с учетом изменения социально-экономической ситуации и демографического состава населения РФ;
- применяются для обоснования оптимального развития отечественного агропромышленного комплекса и обеспечения продовольственной безопасности страны;
- используются для планирования питания в организованных коллективах и медицинских организациях;
- применяются для обоснования составов специализированных и обогащенных пищевых продуктов;
- используются при разработке рекомендаций по питанию для различных групп населения и мер социальной защиты;
- служат критерием оценки фактического питания на персонализированном и популяционном уровнях;
- используются при разработке программ подготовки специалистов и обучении населения принципам здорового питания и др.

Существенно расширен и актуализирован понятийный аппарат, введены термины и определения к ним: нутриом, кишечный микробиом, транс-изомеры жирных кислот, критически значимые пищевые вещества, пищевая соль, гликемический индекс пищевой продукции и др., впервые внедрен дифференцированный подход к разделению терминов, характеризующих сахара, позволяющий выделить моно- и дисахариды, доля (удельный вес) которых в калорийности суточного рациона может быть ограничена (добавленные сахара) с целью профилактики ожирения и других неинфекционных заболеваний.

Понятие «нутриом» представляет собой совокупность алиментарных факторов, необходимых для поддержания динамического равновесия между человеком как

Таблица 2. Возрастная периодизация детского населения [1]

Table 2. Age periodization of the child population [1]

Возрастной период / <i>Age period</i>	Значение / <i>Value</i>
Ранний возраст / <i>Early age</i> • грудной / <i>infancy</i> • преддошкольный / <i>toddler</i>	0–11 мес* / <i>0–11 months*</i> 1–2 года / <i>1–2 years old</i>
Дошкольный возраст / <i>Preschool age</i>	3–6 лет / <i>3–6 years old</i>
Школьный** возраст / <i>School** age</i> • младший / <i>younger (primary)</i> • средний / <i>middle (secondary)</i> • старший / <i>senior (high)</i>	7–10 лет / <i>7–10 years old</i> 11–14 лет / <i>11–14 years old</i> 15–17 лет / <i>15–17 years old</i>

Примечание. * – здесь и далее у детей и взрослых считать год полностью, включая месяцы и дни до наступления следующего (например, 11 мес 29 дней, 2 года 11 мес 29 дней); ** – включая детей в возрасте от 7 до 17 лет (включительно) независимо от формы обучения или профессиональной деятельности.

NOTE. * – hereinafter, for children and adults, the year is counted as a full, including the months and days until the next one (for example, 11 months 29 days, 2 years 11 months 29 days); ** – includes children aged 7 to 17 years (inclusive) regardless of the form of education or professional activity.

Таблица 3. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для мужчин [1]

Table 3. Norms of physiological requirements in energy and nutrients for men [1]

Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>	Группа физической активности / <i>Physical activity group</i>													
	1-я (КФА - 1,4) 1 (CPA - 1.4)			2-я (КФА - 1,6) 2 (CPA - 1.6)			3-я (КФА - 1,9) 3 (CPA - 1.9)			4-я (КФА - 2,2) 4 (CPA - 2.2)			КФА - 1,7** CPA - 1.7**	
Возраст, годы <i>Age, years</i>	18-29	30-44	45-64	18-29	30-44	45-64	18-29	30-44	45-64	18-29	30-44	45-64	65-74	старше 75
Энергия, ккал* <i>Energy, kcal *</i>	2400	2300	2150	2750	2650	2450	3250	3150	2900	3800	3650	3400	2400	2300
Белок, г*** <i>Protein, g***</i>	84	81	75	89	86	80	102	98	91	114	110	102	84	81
В том числе животный <i>Including animal origin</i>	42	41	38	45	43	40	51	49	46	57	55	51	42	41
Жиры, г / <i>Fat, g</i>	80	77	72	92	88	82	108	105	97	127	122	113	80	77
Углеводы, г <i>Carbohydrates, g</i>	336	322	301	392	378	349	467	453	417	551	529	493	336	322
Пищевые волокна, г <i>Dietary fiber, g</i>	20-25													

Примечание. Здесь и в табл. 8: КФА – коэффициент физической активности; * – для лиц, работающих в условиях Крайнего Севера, энерготраты увеличиваются на 15% и пропорционально возрастают потребности в белке, жирах и углеводах; ** – желаемая физическая активность; *** – для обеспечения азотистого равновесия минимальная потребность в белке, аминокислотный скор которого с учетом усвояемости соответствует 1,0, составляет 0,83 г на 1 кг массы тела.

Note. CPA – coefficient of physical activity; * – for people working in the Far North, energy expenditure increases by 15% and the requirements in protein, fats and carbohydrates proportionally increase; ** – desired physical activity; *** – to ensure nitrogen balance, the minimum requirement in protein, which amino acid rate corresponds to 1.0 (taking into account digestibility), is 0.83 g per 1 kg of body weight.

сформировавшимся в процессе эволюции биологическим видом и окружающей средой, направленного на обеспечение жизнедеятельности, сохранение и воспроизводство вида, поддержание адаптационного потенциала организма, системы антиоксидантной защиты, апоптоза, метаболизма, функции иммунной системы. Нутриом является формулой оптимального питания, которая постоянно совершенствуется, дополняется и отражает всю полноту научных знаний в области нутрициологии. Знание этой формулы – ключ к форми-

рованию оптимальной для человека структуры питания, а значит, и к сохранению его здоровья. На популяционном уровне нутриом имеет свои особенности, свою структуру для каждого возрастного периода жизни человека.

За 2008–2020 гг. для Российской Федерации приобрели существенное значение демографические вызовы, связанные с изменением возрастного-половой структуры населения, такие как сокращение доли лиц трудоспособного возраста на 2,4%, увеличение численности

Таблица 4. Оптимальное соотношение долей макронутриентов в калорийности рациона для мужчин и женщин (старше 18 лет) [1]

Table 4. Optimal ratio of macronutrient proportions in the daily diet calorie value for men and women (over 18 years old) [1]

Показатель (в сутки), % от калорийности <i>Indicator (per day), percent of daily calories</i>	Группа физической активности / <i>Physical activity group</i>				
	1-я (КФА - 1,4) 1 (CPA - 1.4)	2-я (КФА - 1,6) 2 (CPA - 1.6)	3-я (КФА - 1,9) 3 (CPA - 1.9)	4-я (КФА - 2,2) 4 (CPA - 2.2)	КФА - 1,7 CPA - 1.7
Белок* / <i>Protein *</i>	14	13	12,5	12	14
Жир / <i>Fat</i>	30				
Насыщенные жирные кислоты <i>Saturated fatty acids</i>	10				
Мононенасыщенные жирные кислоты <i>Monounsaturated fatty acids</i>	10				
Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) <i>Polyunsaturated fatty acids (PUFA)</i>	6-10				
ПНЖК семейства ω-6 / <i>PUFA ω-6</i>	5-8				
ПНЖК семейства ω-3 / <i>PUFA ω-3</i>	1-2				
Углеводы / <i>Carbohydrates</i>	56	57	57,5	58	56
Добавленные сахара / <i>Added sugars</i>	<10				

Примечание. КФА – коэффициент физической активности; * – для обеспечения азотистого равновесия минимальная потребность в белке, аминокислотный скор которого с учетом усвояемости соответствует 1,0, составляет 0,83 г на 1 кг массы тела.

Note. CPA is the coefficient of physical activity; * – to ensure nitrogen balance, the minimum requirement in protein, which amino acid rate corresponds to 1.0 (taking into account digestibility), is 0.83 g per 1 kg of body weight.

Таблица 5. Нормы физиологических потребностей в витаминах для мужчин (старше 18 лет) [1]

Table 5. Norms of physiological requirements in vitamins for men (over 18 years old) [1]

Витамин <i>Vitamin</i>	Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>
Витамин С <i>Vitamin C</i>	100 мг <i>100 mg</i>
Витамин В ₁ <i>Vitamin B₁</i>	1,5 мг / 1.5 мг
	0,6 мг / 1000 ккал <i>0.6 mg / 1000 kcal</i>
Витамин В ₂ <i>Vitamin B₂</i>	1,8 мг / 1.8 мг
	0,75 мг / 1000 ккал <i>0.75 mg / 1000 kcal</i>
Витамин В ₆ <i>Vitamin B₆</i>	2,0 мг <i>2.0 mg</i>
Ниацин <i>Niacin</i>	20 мг ниацин экв. <i>20 mg niacin eq</i>
	8 мг ниацин экв. / 1000 ккал <i>8 mg niacin eq / 1000 kcal</i>
Витамин В ₁₂ <i>Vitamin B₁₂</i>	3,0 мкг <i>3.0 µg</i>
Фолаты <i>Folates</i>	400 мкг <i>400 µg</i>
Пантотеновая кислота <i>Pantothenic acid</i>	5,0 мг <i>5.0 mg</i>
Биотин <i>Biotin</i>	50 мкг <i>50 µg</i>
Витамин А <i>Vitamin A</i>	900 мкг ретинол экв. <i>900 µg retinol eq</i>
β-Каротин <i>β-Carotene</i>	5,0 мг <i>5.0 mg</i>
Витамин Е (α-токоферол) <i>Vitamin E (α-tocopherol)</i>	15 мг ток. экв. <i>15 mg tocopherol eq</i>
Витамин D <i>Vitamin D</i>	15* мкг <i>15* µg</i>
Витамин К <i>Vitamin K</i>	120 мкг <i>120 µg</i>

Примечание. * – для лиц старше 65 лет – 20 мкг.

Note. * – for persons over 65 years old – 20 µg.

Таблица 6. Нормы физиологических потребностей в минеральных веществах для мужчин (старше 18 лет) [1]

Table 6. Norms of physiological requirements in mineral substances for men (over 18 years old) [1]

Минеральное вещество <i>Mineral substance</i>	Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>
Кальций, мг / <i>Calcium, mg</i>	1000*
Фосфор, мг <i>Phosphorus, mg</i>	700
Магний, мг <i>Magnesium, mg</i>	420
Калий, мг / <i>Potassium, mg</i>	3500
Натрий, мг / <i>Sodium, mg</i>	1300
Хлориды, мг <i>Chlorides, mg</i>	2300
Железо, мг / <i>Iron, mg</i>	10
Цинк, мг / <i>Zinc, mg</i>	12
Йод, мкг / <i>Iodine, µg</i>	150
Медь, мг / <i>Copper, mg</i>	1,0
Марганец, мг <i>Manganese, mg</i>	2,0
Молибден, мкг <i>Molybdenum, µg</i>	70
Селен, мкг / <i>Selenium, µg</i>	70
Хром, мкг / <i>Chromium, µg</i>	40

Примечание. * – для лиц старше 65 лет – 1200 мг.

Note. * – for persons over 65 years old – 1200 mg.

Таблица 7. Адекватные уровни потребления минеральных веществ для мужчин (старше 18 лет) [1]

Table 7. Adequate dietary mineral intake for men (over 18 years old) [1]

Микроэлемент <i>Trace element</i>	Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>
Кобальт, мкг / <i>Cobalt, µg</i>	10
Фтор, мг / <i>Fluorine, mg</i>	4,0
Кремний, мг / <i>Silicon, mg</i>	30
Ванадий, мкг / <i>Vanadium, µg</i>	15

Таблица 8. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для женщин [1]

Table 8. Norms of physiological requirements in energy and nutrients for women [1]

Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>	Группа физической активности / <i>Physical activity group</i>													
	1-я (КФА - 1,4) <i>1 (CPA - 1.4)</i>			2-я (КФА - 1,6) <i>2 (CPA - 1.6)</i>			3-я (КФА - 1,9) <i>3 (CPA - 1.9)</i>			4-я (КФА - 2,2) <i>4 (CPA - 2.2)</i>			КФА - 1,7** <i>CPA - 1.7**</i>	
Возраст, годы <i>Age, years</i>	18-29	30-44	45-64	18-29	30-44	45-64	18-29	30-44	45-64	18-29	30-44	45-64	65-74	старше 75
Энергия, ккал* <i>Energy, kcal *</i>	1900	1800	1700	2200	2100	1950	2600	2500	2300	3000	2850	2700	1900	1800
Белок, г*** <i>Protein, g***</i>	67	63	60	72	68	63	81	78	72	90	86	81	67	63
В том числе животный <i>Including animal origin</i>	34	32	30	36	34	32	41	39	36	45	43	41	34	32
Жиры, г <i>Fat, g</i>	63	60	57	73	70	65	87	83	77	100	95	90	63	60
Углеводы, г <i>Carbohydrates, g</i>	266	252	238	314	299	278	374	359	331	435	413	392	266	252
Пищевые волокна, г <i>Dietary fiber, g</i>	20-25													

Таблица 9. Нормы физиологических потребностей в витаминах для женщин (старше 18 лет) [1]

Table 9. Norms of physiological requirements in vitamins for men (over 18 years old) [1]

Витамин <i>Vitamin</i>	Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>
Витамин С <i>Vitamin C</i>	100 мг <i>100 mg</i>
Витамин В ₁ <i>Vitamin B₁</i>	1,5 мг / 1.5 мг
	0,6 мг / 1000 ккал <i>0.6 mg / 1000 kcal</i>
Витамин В ₂ <i>Vitamin B₂</i>	1,8 мг / 1.8 мг
	0,75 мг / 1000 ккал <i>0.75 mg / 1000 kcal</i>
Витамин В ₆ <i>Vitamin B₆</i>	2,0 мг <i>2.0 mg</i>
Ниацин <i>Niacin</i>	20 мг ниацин экв. <i>20 mg niacin eq</i>
	8 мг ниацин экв. / 1000 ккал <i>8 mg niacin eq / 1000 kcal</i>
Витамин В ₁₂ <i>Vitamin B₁₂</i>	3,0 мкг <i>3.0 µg</i>
Фолаты <i>Folates</i>	400 мкг <i>400 µg</i>
Пантотеновая кислота <i>Pantothenic acid</i>	5,0 мг <i>5.0 mg</i>
Биотин <i>Biotin</i>	50 мкг <i>50 µg</i>
Витамин А <i>Vitamin A</i>	800 мкг рет. экв. <i>800 µg retinol eq</i>
β-Каротин <i>β-Carotene</i>	5,0 мг <i>5.0 mg</i>
Витамин Е (α-токоферол) <i>Vitamin E (α-tocopherol)</i>	15 мг ток. экв. <i>15 mg tocopherol eq</i>
Витамин D <i>Vitamin D</i>	15* мкг <i>15* µg</i>
Витамин К <i>Vitamin K</i>	120 мкг <i>120 µg</i>

Примечание. * – для лиц старше 65 лет – 20 мкг.

Note. * – for persons over 65 years old – 20 µg.

Таблица 10. Нормы физиологических потребностей в минеральных веществах для женщин (старше 18 лет) [1]

Table 10. Norms of physiological requirements in mineral substances for women (over 18 years old) [1]

Минеральное вещество <i>Mineral substance</i>	Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>
Кальций, мг / <i>Calcium, mg</i>	1000*
Фосфор, мг <i>Phosphorus, mg</i>	700
Магний, мг <i>Magnesium, mg</i>	420
Калий, мг / <i>Potassium, mg</i>	3500
Натрий, мг / <i>Sodium, mg</i>	1300
Хлориды, мг <i>Chlorides, mg</i>	2300
Железо, мг / <i>Iron, mg</i>	18
Цинк, мг / <i>Zinc, mg</i>	12
Йод, мкг / <i>Iodine, µg</i>	150
Медь, мг / <i>Copper, mg</i>	1,0
Марганец, мг <i>Manganese, mg</i>	2,0
Молибден, мкг <i>Molybdenum, µg</i>	70
Селен, мкг / <i>Selenium, µg</i>	55
Хром, мкг / <i>Chromium, µg</i>	40

Примечание. * – для лиц старше 65 лет – 1200 мг.

Note. * – for persons over 65 years old – 1200 mg.

Таблица 11. Адекватные уровни потребления минеральных веществ для женщин (старше 18 лет) [1]

Table 11. Adequate dietary mineral intake for women (over 18) [1]

Микроэлемент <i>Trace element</i>	Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>
Кобальт, мкг / <i>Cobalt, µg</i>	10
Фтор, мг / <i>Fluorine, mg</i>	4,0
Кремний, мг / <i>Silicon, mg</i>	30
Ванадий, мкг / <i>Vanadium, µg</i>	15

Таблица 12. Потребности в энергии и пищевых веществах для женщин в период беременности и кормления ребенка [1]

Table 12. Energy and macronutrients requirements for women during pregnancy and lactation [1]

Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>	Беременные / <i>Pregnant</i>			Кормящие / <i>Nursing</i>	
	I триместр <i>I trimester</i>	II триместр <i>II trimester</i>	III триместр <i>III trimester</i>	1-6 мес <i>1-6 months</i>	7-12 мес <i>7-12 months</i>
Энергия и макронутриенты <i>Energy and macronutrients</i>					
Белок, % от ккал / <i>Protein, percent of daily calories</i>	12	12–15	12–15	12–15	12–15
Жиры, % от ккал / <i>Fat, percent of daily calories</i>	30–33			30–33	
Углеводы, % от ккал <i>Carbohydrates, percent of daily calories</i>	55–58			55–58	
Дополнительные потребности в энергии и пищевых веществах <i>Additional energy and nutrient requirements</i>					
Энергия, ккал / <i>Energy, kcal</i>	–	250	350	500	450
Белок, г / <i>Protein, g</i>	–	10	30	40	30
Жиры, г / <i>Fat, g</i>	–	10	12	15	
Углеводы, г / <i>Carbohydrates, g</i>	–	30		50	
Докозагексаеновая кислота, мг <i>Docosahexaenoic acid, mg</i>	200			200	

Таблица 13. Потребности в витаминах и минеральных веществах для женщин в период беременности и кормления ребенка [1]

Table 13. Vitamin and mineral requirements for women during pregnancy and lactation [1]

Показатель (в сутки) <i>Indicator (per day)</i>	Беременные / <i>Pregnant</i>			Кормящие / <i>Nursing</i>	
	I триместр <i>I trimester</i>	II триместр <i>II trimester</i>	III триместр <i>III trimester</i>	1-6 мес <i>1-6 months</i>	7-12 мес <i>7-12 months</i>
Витамин С, мг / <i>Vitamin C, mg</i>	110	110	110	130	130
Витамин В ₁ , мг / <i>Vitamin B₁, mg</i>	1,5	1,7	1,7	1,8	1,8
Витамин В ₂ , мг / <i>Vitamin B₂, mg</i>	1,8	2,0	2,0	2,1	2,1
Витамин В ₆ , мг / <i>Vitamin B₆, mg</i>	2,0	2,3	2,3	2,5	2,5
Ниацин, мг ниацин экв. / <i>Niacin, mg niacin eq</i>	20	20	20	20	20
Витамин В ₁₂ , мкг / <i>Vitamin B₁₂, µg</i>	3,0	3,5	3,5	3,5	3,5
Фолаты, мкг / <i>Folate, µg</i>	600	600	600	500	500
Пантотеновая кислота, мг / <i>Pantothenic acid, mg</i>	5,0	6,0	6,0	7,0	7,0
Биотин, мкг / <i>Biotin, µg</i>	50	50	50	50	50
Витамин А, мкг рет. экв. / <i>Vitamin A, µg retinol eq</i>	800	900	900	1200	1200
β-Каротин, мг / <i>β-Carotene, mg</i>	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0
Витамин Е (α-токоферол), мг ток. экв. <i>Vitamin E (α-tocopherol), mg tocopherol eq</i>	15	17	17	19	19
Витамин D, мкг / <i>Vitamin D, µg</i>	15	15	15	15	15
Витамин К, мкг / <i>Vitamin K, µg</i>	120	120	120	120	120
Кальций, мг / <i>Calcium, mg</i>	1000	1300	1300	1400	1400
Фосфор, мг / <i>Phosphorus, mg</i>	700	900	900	900	900
Магний, мг / <i>Magnesium, mg</i>	420	450	450	450	450
Калий, мг / <i>Potassium, mg</i>	2500	2500	2500	2500	2500
Натрий, мг / <i>Sodium, mg</i>	1300	1300	1300	1300	1300
Хлориды, мг / <i>Chlorides, mg</i>	2300	2300	2300	2300	2300
Железо, мг / <i>Iron, mg</i>	18	33	33	18	18
Цинк, мг / <i>Zinc, mg</i>	12	15	15	15	15
Йод, мкг / <i>Iodine, µg</i>	150	220	220	290	290
Медь, мг / <i>Copper, mg</i>	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Молибден, мкг / <i>Molybdenum, µg</i>	70	70	70	70	70
Марганец, мг / <i>Manganese, mg</i>	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Селен, мкг / <i>Selenium, µg</i>	55	55	55	55	55
Хром, мкг / <i>Chromium, µg</i>	50	50	50	50	50

лиц старше 65 лет на 16,1%, сокращение численности женщин репродуктивного возраста. При этом ожидаемая продолжительность жизни в 2019 г. по сравнению с 2008 г. выросла на 5,35 года, численность детей и подростков увеличилась на 15,5%. Учитывая эти изменения, а также в целях более дифференцированного учета физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах внесены изменения в возрастную периодизацию детского и взрослого населения РФ. Для взрослого населения введены группы 18–29 лет, 30–44, 45–64, 65–74 года, 75 лет и старше, для детского – 0–11 мес, 1–2 года, 3–6, 7–10, 11–14 и 15–17 лет (табл. 2) [1].

На основании данных об изменении структуры профессиональной занятости населения, связанной со снижением доли лиц, занятых тяжелым и особо тяжелым трудом, и существенным увеличением доли лиц, занятых легким и преимущественно умственным трудом, а также низкой долей лиц, занимающихся физкультурой и спортом (40% мужчин и 35% женщин), внесены коррективы в дифференциацию населения по уровню физической активности, которая представлена 4 груп-

пами для мужчин и женщин (ранее 5 групп у мужчин и 4 у женщин). С учетом этих данных скорректированы рекомендации по доле (удельный вес) белка в калорийности суточного рациона. Для лиц с низкой физической активностью доля белка в калорийности составляет 14%, а для лиц, занятых физическим трудом, эта величина составляет 12%, хотя в абсолютном выражении размеры потребности в белке выше, чем у первой группы. Для населения старше 65 лет доля белка в калорийности суточного рациона составляет 14%. Удельный вес жиров во всех четырех группах принят в размере 30% от калорийности. Доля углеводов колеблется соответственно от 56 до 58%.

Основываясь на данных, полученных в рамках нового направления медицинской науки – антропонутиологии, связанных с оценкой влияния пищевого статуса и обеспеченности организма всеми необходимыми нутриентами на процесс анатомического формообразования и определением влияния генетически обусловленных конституционных особенностей на индивидуальные потребности организма в энергии и пищевых веществах,

Таблица 14. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей [1]

Table 14. Norms of physiological requirements in energy and nutrients for children [1]

Показатель (в сутки) Indicator (per day)	Возрастные группы / Age groups											
	0-3 мес 0-3 months	4-6 мес 4-6 months	7-11 мес 7-11 months	1-2 года 1-2 years	3-6 лет 3-6 years	7-10 лет 7-10 years	11-14 лет*** 11-14 years ***		15-17 лет*** 15-17 years ***			
							мальчики boys	девочки girls	юноши boys	девушки girls		
Энергия и пищевые вещества / Energy and macronutrients												
Энергия, ккал* / Energy, kcal *	115*	115*	110*	1300	1800	2100	2500	2300	2900	2500		
Белок, г / Protein, g	2,2*	2,6*	2,9*	39	54	63	75	69	87	75		
В том числе животный, % / Including animal origin, %	–	–	–	70	65	60						
Жиры, г / Fat, g	6,5*	6*	5,5*	44	60	70	83	77	97	83		
Докозагексаеновая кислота, мг / Docosahexaenoic acid, mg	100					–						
Докозагексаеновая + эйкозапентаеновая кислоты, мг Docosahexaenoic + Eicosapentaenoic acids, mg	–					250						
Холестерин, мг / Cholesterol, mg	–	–	–	<300								
Углеводы, г / Carbohydrates, g	13*	13*	13*	188	261	305	363	334	421	363		
Пищевые волокна, г / Dietary fiber, g	–	–	–	10	12	16	20		22			
Витамины / Vitamins												
Витамин С, мг / Vitamin C, mg	30	35	40	45	50	60	70	60	90	70		
Витамин В ₁ , мг / Vitamin B ₁ , mg	0,3	0,4	0,5	0,8	0,9	1,1	1,3		1,5	1,3		
Витамин В ₂ , мг / Vitamin B ₂ , mg	0,4	0,5	0,6	0,9	1,0	1,2	1,5		1,8	1,5		
Витамин В ₆ , мг / Vitamin B ₆ , mg	0,4	0,5	0,6	0,9	1,2	1,5	1,7	1,6	2,0	1,6		
Ниацин, мг ниацин экв. / Niacin, mg niacin eq	5,0	6,0	7,0	8,0	11,0	15,0	18,0		20,0	18,0		
Витамин В ₁₂ , мкг / Vitamin B ₁₂ , µg	0,3	0,4	0,5	0,7	1,5	2,0	3,0					
Фолаты, мкг / Foliates, µg	50		60	100	200		300–350		400			
Пантотеновая кислота, мг / Pantothenic acid, mg	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0		3,5		5,0	4,0		
Биотин, мкг / Biotin, µg	10			10	15	20	25		50			
Витамин А, мкг рет. экв. / Vitamin A, µg retinol eq	400			450	500	700	1000	800	1000	800		
Витамин Е (α-токоферол), мг ток. экв. / Vitamin E (α-tocopherol), mg tocopherol eq	3,0		4,0	4,0	7,0	10,0	12,0		15,0			
Витамин D, мкг / Vitamin D, µg	10			15								
Витамин К, мкг / Vitamin K, µg	30			30	55	60	80	70	120	100		
Минеральные вещества / Mineral substances												
Кальций, мг / Calcium, mg	400	500	600	800	900	1100	1200					
Фосфор, мг / Phosphorus, mg	300	400	500	600	700	800	900		900			
Магний, мг / Magnesium, mg	55	60	70	80	200	250	300		400			
Калий, мг / Potassium, mg	–	–	–	1000	1500	2000	2500		3200			
Натрий, мг / Sodium, mg	200	280	350	500	700	1000	1100		1300			
Хлориды, мг / Chlorides, mg	300	450	550	800	1100	1700	1900		2300			
Железо, мг / Iron, mg	4,0	7,0	10,0	10,0		12,0		15,0		18,0		
Цинк, мг / Zinc, mg	3,0		4,0	5,0	8,0	10,0	12,0					
Йод, мкг / Iodine, µg	70			90			130		150			
Медь, мг / Copper, mg	0,5			0,5	0,6	0,7	0,8		1,0			
Марганец, мг / Manganese, mg	–		0,02– 0,5	0,5	1,0	1,5	2,0		3,0			
Молибден, мкг / Molybdenum, µg	–		10	15	20	30	45		65			
Селен, мкг / Selenium, µg	10	12		15	20	30	40		50			
Хром, мкг / Chromium, µg	–	–	–	11	15		25		35			
Фтор, мг** / Fluorine, mg**	–	–	0,4	0,6	0,9 (м)	1,0 (д)	1,4 (м)	1,5 (д)	2,2	2,3	2,8	3,2

Примечание. * – потребности для детей первого года жизни, находящихся на искусственном вскармливании, в энергии, белках, жирах, углеводах даны в г/кг массы тела; ** – адекватный уровень потребления; *** – при организации питания в организованных детских коллективах потребности детей старших возрастных групп в энергии и пищевых веществах, имеющие деление по половому признаку, следует рассчитывать по большему значению.

Note. * – requirements in energy, proteins, fats, carbohydrates for bottle-fed children of the first year of life are given in g/kg of body weight; ** – adequate consumption level; *** – when catering in organized children's groups, the requirements for children of older age groups in energy and nutrients, which are divided by sex, should be calculated according to a larger value.

Таблица 15. Оптимальное соотношение долей макронутриентов в калорийности рациона для детей [1]

Table 15. Optimal ratio of macronutrient proportions in the daily diet calorie value for children [1]

Показатель (в сутки), % от калорийности Indicator (per day), percent of daily calories	Возрастные группы / Age groups									
	0-3 мес 0-3 months	4-6 мес 4-6 months	7-11 мес 7-11 months	1-2 года 1-2 years	3-6 лет 3-6 years	7-10 лет 7-10 years	11-14 лет*** 11-14 years ***		15-17 лет*** 15-17 years ***	
							мальчики boys	девочки girls	юноши boys	девушки girls
Энергия, ккал* / Energy, kcal *	115*	115*	110*	1300	1800	2100	2500	2300	2900	2500
Белок / Protein	–	–	10–15	12–15						
Жир / Fat	–	–	–	30–40	25–35					
Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) Polyunsaturated fatty acids (PUFA)	–	–	–	5–10	6–10					
ПНЖК семейства ω-6 / PUFA ω-6	–	–	–	4–9	5–8					
ПНЖК семейства ω-3 / PUFA ω-3	–	–	–	0,8–1	1–2					
Углеводы / Carbohydrates	–	–	–	55–60						
В том числе сахара / Including sugar	–	–	–	<10						

Примечание. * – на 1 кг массы тела.

Note. * – per 1 kg of body weight.

в Нормах введен новый раздел, характеризующий современные стандарты физического развития различных групп населения. На основе данных Выборочного наблюдения фактического питания населения РФ в 2018 г., выполненного Росстатом, установлены антропометрические параметры стандартного взрослого человека (россиянина) с нормальной массой тела, которые были использованы для расчетов величин основного обмена и потребностей различных возрастно-половых групп населения в энергии и белке. Раздел дополнен критериями оценки индекса массы тела и других антропометрических показателей пищевого статуса (см. табл. 1).

Анализируя результаты этих исследований, можно сделать вывод об отсутствии в настоящее время угроз недостаточности питания. Рационы питания детского и взрослого населения в целом обеспечивают потребности в энергии и основных пищевых веществах. Однако важнейшие глобальные вызовы, характеризующиеся нерациональным соотношением основных пищевых веществ, дефицитом микронутриентов, ростом распространенности избыточной массы тела, ожирения и других факторов риска неинфекционных заболеваний, остаются для Российской Федерации крайне актуальными:

- только 24–27% населения ежедневно потребляют 400 г и более овощей и фруктов, около 20% детей регулярно не употребляют овощи и фрукты, более 40% детей и взрослых практически ежедневно употребляют переработанные мясные продукты (колбасы и сосиски) и кондитерские изделия, потребление молока и молочных продуктов ниже рекомендуемых величин в 1,1–1,4 раза;
- содержание жира в рационе детей и взрослых составляет до 38% по калорийности (рекомендации – не более 30%), насыщенных жирных кислот – до 14,6% (рекомендации – не более 10%);

– содержание добавленных сахаров в рационах обеспечивает до 13–14% по калорийности (рекомендации – не более 10%);

– отмечен высокий уровень содержания пищевой соли в рационах – до 13 г в день у взрослых и 7–9 г у детей (более чем в 2 раза, рекомендации – не более 5 г в день);

– 22% взрослого и 40% детского населения имеют полигиповитаминозные состояния (недостаток 3 витаминов и более), обеспечены всеми витаминами только 14% взрослого и 17% детского населения (старше 4 лет);

– около 62% лиц старше 18 лет имеют избыточную массу тела или ожирение (63% мужчин и 60% женщин), распространенность ожирения (индекс массы тела >30 кг/м²) составила 22,2% (17,3% мужчин и 25,3% женщин). 17,1% детей (0–17 лет) имеют избыточную массу тела, а 9,9% – ожирение.

В новых Нормах отражены уровни физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах в зависимости от физической активности населения (табл. 3, 4), включая витамины и минеральные вещества как для мужчин (табл. 5–7), так и для женщин (см. табл. 4, 8–11), включая период беременности и кормления (табл. 12, 13), а также для детей разного возраста (табл. 14, 15).

Учитывая имеющиеся нарушения структуры питания населения, в Нормы впервые включены рекомендации по снижению потребления критически значимых для здоровья нутриентов (пищевой соли, добавленных сахаров, транс-изомерных жирных кислот), основанные на данных современных метаанализов по оценке негативных эффектов на здоровье их избыточного потребления.

С учетом новых научных данных о роли полиненасыщенных жирных кислот семейств ω-3 и ω-6 в метаболизме и значении в профилактике неинфекционных заболеваний, существенно расширены рекомендации по их потреблению детьми и взрослыми, в том числе

Таблица 16. Адекватные уровни потребления минорных биологически активных веществ пищи для взрослых [1]

Table 16. Adequate intake of minor biologically active substances for adults [1]

Пищевые вещества <i>Micronutrients</i>	Адекватный уровень потребления, мг/сут <i>Adequate intake, mg/day</i>
Витаминоподобные соединения / Vitamin-like substances	
Мионозит (инозит) / <i>Inositol</i>	500
L-карнитин / <i>L-carnitine</i>	300
Коэнзим Q ₁₀ (убихинон) / <i>Coenzyme Q₁₀ (ubiquinone)</i>	30
Липоевая кислота / <i>Lipoic acid</i>	30
Метилметионинсульфоний / <i>Methylmethionine sulfonium</i>	200
Оротовая кислота / <i>Orotic acid</i>	300
Парааминобензойная кислота / <i>Para-aminobenzoic acid</i>	100
Холин / <i>Choline</i>	500
Индольные соединения / Indole compounds	
Индол-3-карбинол / <i>Indole-3-carbinol</i>	50
Фенольные соединения / Phenolic compounds	
<i>Фенольные кислоты / Phenolic acids</i>	
Гидроксибензойные кислоты (галловая, эллаговая и др.) / <i>Hydroxybenzoic acids (gallic, ellagic, etc.)</i>	50
Гидроксикоричные кислоты (хлорогеновая, феруловая, цикориевая, кафтаровая и др.) / <i>Hydroxycinnamic acids (chlorogenic, ferulic, chicoric, caftaric etc.)</i>	200
<i>Флавоноиды / Flavonoids</i>	
Флавонолы (кверцетин, кемпферол, мирицетин, изорамнетин и их гликозиды в пересчете на агликон) / <i>Flavonols (quercetin, kaempferol, myricetin, isorhamnetin and their glycosides in terms of the equivalent amount of aglycone)</i>	30
Флаваноны (гесперетин, нарингенин, эриодиктиол и их гликозиды в пересчете на агликон) / <i>Flavanones (hesperetin, naringenin, eriodictyol and their glycosides in terms of the equivalent amount of aglycone)</i>	30
Флаван-3-олы (эпигаллокатехин, эпикатехин, катехин и их галлаты) / <i>Flavan-3-ols (epigallocatechin, epicatechin, catechin and their gallates)</i>	200
Флавоны (апигенин, лютеолин и их гликозиды в пересчете на агликон) / <i>Flavones (apigenin, luteolin and their glycosides in terms of aglycone)</i>	10
Антоцианы (гликозиды цианидина, мальвидина, пеларгонидина, дельфинидина, петунидина) / <i>Anthocyanins (glycosides of cyanidin, malvidin, pelargonidin, delphinidin, petunidin)</i>	50
Изофлавоноиды (генистеин, глицитин, дайдзеин и их гликозиды в пересчете на агликон) / <i>Isoflavones (genistein, glycitein, daidzein and their glycosides in terms of aglycone)</i>	2
<i>Полимерные фенольные соединения / Polyphenolic compounds</i>	
Конденсированные танины (проантоцианидины) / <i>Condensed tannins (proanthocyanidins)</i>	200
Гидролизуемые танины (галло- и эллаготанины) / <i>Hydrolyzable tannins (gallotannin and ellagotannins)</i>	200
Стильбены / Stilbenes	
Ресвератрол, пикеатаннол, виниферин и их гликозиды в пересчете на агликон / <i>Resveratrol, piceatannol, viniferin and their glycosides in terms of aglycone</i>	2
Биологически активные вещества липидной природы / Biologically active substances of lipid nature	
β-Ситостерин / <i>β-Sitosterol</i>	100
Стигмастерин / <i>Stigmasterol</i>	100
β-Ситостерол-D-гликозид / <i>β-Sitosterol-D-glucoside</i>	100
Другие биологически активные вещества / Other biologically active substances	
Карнозин / <i>Carnosine</i>	200
Глюкозамин сульфат / <i>Glucosamine sulfate</i>	700

беременными и кормящими женщинами. Впервые введены адекватные уровни потребления для растительных стеринов: β-ситостерина, β-ситостерол-D-гликозида и стигмастерина.

Появление новых данных о величинах потребления и биологическом действии фенольных биологически активных веществ, создание новых баз данных их содержания в пищевых продуктах позволило уточнить адекватные уровни потребления отдельных фенольных соединений (фенольных кислот, флавоноидов, полимерных фенольных соединений и стильбенов). Уточнены описания биологического действия для миоинозита

(инозита), L-карнитина, коэнзима Q₁₀, липоевой кислоты, метилметионинсульфония, оротовой кислоты, парааминобензойной кислоты, холина, индол-3-карбинола, глюкозамина сульфата (табл. 16, 17).

Фенольные соединения широко представлены в пищевых продуктах растительного происхождения. Получены доказательства важной роли фенольных соединений в регуляции защитно-адаптационного потенциала организма [5–8], а регулярное потребление с рационом фенольных соединений ассоциировано со снижением риска развития сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. К числу основных фенольных соединений

Таблица 17. Адекватные уровни потребления минорных биологически активных веществ пищи для детей [1]

Table 17. Adequate intake of minor biologically active substances for children [1]

Показатель <i>Indicator</i>	Величины потребления в зависимости от возраста детей, мг/сут <i>Adequate intake depending on the age of children, mg/day</i>			
	0–11 мес <i>0–11 months</i>	1–3 года <i>1–3 years</i>	4–6 лет <i>4–6 years</i>	7–18 лет <i>7–18 years</i>
Миоинозит (инозит) / <i>Inositol</i>	30–40	50–60	80–100	200–500
L-карнитин / <i>L-carnitine</i>	10–15	30–50	60–90	100–300
Холин / <i>Choline</i>	50–70	70–90	100–200	200–500
Флавоноиды (за счет фруктов и овощей) / <i>Flavonoids (from fruits and vegetables)</i>	–	–	–	150–250
В том числе флаван-3-олы (катехины) / <i>Including flavan-3-ols (catechins)</i>	–	–	–	50–100

Таблица 18. Рекомендуемое потребление воды и напитков для поддержания водного баланса организма взрослых (индекс массы тела 20–25 кг/м²) [1]

Table 18. Recommended levels of water and drink consumption to maintain water balance in the adult body (body mass index 20–25 kg/m²) [1]

Группа населения / <i>Group of population</i>	КФА / <i>CFA</i>	Потребность в воде (напитках), л/сут / <i>Water (drinks) intake, l/day</i>
Мужчины, 18–64 года <i>Men, 18–64 years old</i>	1,4	1,3–1,4
	1,6	1,5–1,6
	1,9	1,8–1,9
	2,2	2,1–2,2
Мужчины, ≥65 лет / <i>Men over 65</i>	1,7	1,4–1,5
Женщины, 18–64 года <i>Women, 18–64 years old</i>	1,4	1,0–1,1
	1,6	1,2–1,3
	1,9	1,4–1,5
	2,2	1,7–1,8
Женщины, ≥65 лет / <i>Women over 65</i>	1,7	1,1–1,2

П р и м е ч а н и е. КФА – коэффициент физической активности.

N o t e. CPA – coefficient of physical activity.

Таблица 19. Рекомендуемое потребление воды и напитков для поддержания водного баланса организма детей [1]

Table 19. Recommended levels of water and drink consumption to maintain water balance in the child body [1]

Показатель (в сутки) <i>Indicator</i> (per day)	Возрастная группа / <i>Age group</i>								
	7–11 мес <i>7–11 months</i>	1–2 года <i>1–2 years</i>	3–6 лет <i>3–6 years</i>	7–10 лет / <i>7–10 years</i>		11–14 лет / <i>11–14 years</i>		15–17 лет / <i>15–17 years</i>	
				мальчики <i>boys</i>	девочки <i>girls</i>	мальчики <i>boys</i>	девочки <i>girls</i>	мальчики <i>boys</i>	девочки <i>girls</i>
Вода, л <i>Water intake, l</i>	0,2–0,3	0,6–0,7	0,8–0,9	1,2–1,3	1,1–1,2	1,3–1,4	1,2–1,3	1,5–1,6	1,4–1,5

относятся представители фенольных кислот, флавоноидов, полимерных фенольных соединений и стильбенов. В новом подразделе «Фенольные соединения» впервые конкретизированы уровни адекватного потребления для 4 отдельных подклассов. Установлен адекватный уровень потребления для карнозина, входящего в состав мяса и рыбы, который рассматривают в качестве антиоксиданта, обладающего нейропротекторным действием [9–12].

На основании новых данных о взаимодействии различных микронутриентов (витаминов и минеральных веществ) и их оптимальных соотношениях в рационе, а также распространенности среди взрослого и детского населения в Российской Федерации полигиповитаминозных состояний уточнены физиологические

потребности в ряде витаминов. Принимая во внимание дефицит витамина D у всех групп населения и с целью поддержания нормального состояния опорно-двигательного аппарата и снижения риска развития ряда хронических неинфекционных заболеваний, величина физиологической потребности в витамине D увеличена с 10 до 15 мкг (600 МЕ) для детей и взрослых (см. табл. 5, 9, 14). Поскольку потребность в витаминах B₁, B₂ и PP зависит от потребления энергии, наряду с сохранением норм потребности, выраженных в абсолютных величинах, нормы дополнены величинами, соотношенными с потреблением энергии (см. табл. 5, 9). Учитывая, что потребление женщинами витамина A свыше 1,5 мг/сут приводит к увеличению риска развития остеопороза, норма физиологической потреб-

Таблица 20. Основные качественно-количественные показатели эталонного кишечного микробиома взрослых людей [1, 3]

Table 20. The main qualitative and quantitative indicators of the reference intestinal microbiome of adults [1, 3]

Показатель / Indicator	Значение / Value	
Таксономические и популяционные характеристики		
Метагеномная характеристика сообщества в ранге филумов (филотипов) Соотношение в ДНК, выделенной из содержимого кишечника, %	Наличие 7 основных филотипов <i>Firmicutes</i> , <i>Bacteroidetes</i> , <i>Actinobacteria</i> , <i>Proteobacteria</i> , <i>Verrucomicrobia</i> , <i>Fusobacteria</i> , <i>Euryarchaeota</i> (<i>Methanobacteraeota</i>) Соотношение <i>Bacteroidetes</i> : <i>Firmicutes</i> (индекс B/F) – 1,7–6,0	
Наличие в составе микробиоты представителей основного микробиома (таксонов в ранге рода и вида, % и диапазон содержания, Ig КОЕ/г кала) Соотношение в ДНК, выделенной из содержимого кишечника (индекс <i>Bfr</i> / <i>Fprau</i>)	Роды и виды <i>Bifidobacteria</i> , <i>Atopobium</i> , <i>Lactobacillus</i> , <i>Bacteroides</i> spp., в том числе <i>B. fragilis</i> , <i>Bacteroides thetaiotaomicron</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Alistipes</i> spp., <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Blautis</i> , <i>Dorea</i> , <i>Ruminococcus</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Coprococcus</i> , <i>Clostridium</i> spp. (кроме <i>C. perfringens</i> , <i>C. botulinum</i>), <i>Lachnobacterium</i> , <i>Anaerostipes</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Akkermansia</i> spp., <i>Methanobrevibacter smithii</i>) Соотношение видов <i>Bacteroides fragilis</i> : <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> – не более 1,3	
Встречаемость условно-патогенных и патогенных микроорганизмов (% и диапазон содержания, Ig КОЕ/г кала)	Не должны присутствовать <i>C. difficile</i> , <i>Salmonella</i> spp., <i>Shigella</i> spp., <i>Klebsiella</i> spp., <i>Pseudomonadaceae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Bacillus cereus</i> , <i>Campylobacter coli</i> & <i>jejuni</i> & <i>lari</i> , <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> . Могут выделяться транзиторно <i>Fusobacterium</i> spp., <i>Candida</i> spp. в количестве не более 4	
Уровень α-разнообразия (число видов кишечной микробиоты индивида)	Индекс Пиелу – более 0,4	
Показатели активности защитных и факультативных популяций (маркеры антагонизма)		
Кислотообразование у бифидобактерий (ед. рН в среде культивирования первой генерации)	Не более 4,5	
Гемолитическая активность аэробных и анаэробных микроорганизмов, %	Число КОЕ с признаками гемолиза эритроцитов в среде культивирования – менее 10% от общего количества КОЕ/г кала	
Иммунологические и метаболические характеристики копрофильтрата		
Содержание КЦЖК, в том числе ацетата (А), пропионата (П), бутирата (Б)	мМоль/л, Σ	соотношение А : П : Б
	50–150	3:1:1
Фекальные аминокислоты и их производные, частота обнаружения, %, не более	β-Аспартилглицин	0
	γ-Аминокусная	0
	β-Аспартиллизин	0–10
	β-Аланин	0–5
	5-аминовалериановая	0–10
γ-Аминоизомасляная	0–10	
Концентрация секреторного IgA, мг/л	В пределах 0–50	
Суммарная антилизоцимная, антииммуноглобулиновая и антиинтерфероновая активность (индекс ингибирования тест-культур, частота обнаружения, %) <i>данные в процессе сбора</i>		
Кислотность содержимого толстой кишки, ед. рН	От 7,0 до 7,5	

КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты.

ности в нем для женщин снижена до 800 мкг/сут (см. табл. 9) при одновременном повышении величины потребности в витамине С для взрослых до 100 мг/сут (см. табл. 5, 9).

Учитывая новые данные о связи недостаточного потребления калия с повышенным риском развития инсульта и других сердечно-сосудистых заболеваний, увеличена величина физиологической потребности взрослых в калии до 3500 мг/сут (см. табл. 6, 10). Основываясь на данных о связи дефицита магния с развитием гипокальциемии и гипокалиемии, повышением риска развития артериальной гипертензии и болезней сердца, а также с учетом международного опыта норма физиологической потребности в магнии увеличена с 400 до 420 мг/сут (см. табл. 6, 10). Для оптимизации соотношения кальция: фосфор физиологическая потребность в фосфоре снижена до 700 мг/сут (см. табл. 6, 10).

Впервые в Нормы включены рекомендуемые уровни потребления воды (напитков) для поддержания вод-

ного баланса организма при оптимальных условиях окружающей среды для взрослых мужчин и женщин при разных уровнях физической активности (табл. 18), для детей (табл. 19), а также для беременных и кормящих женщин.

Впервые в мировой практике представлен комплекс качественно-количественных показателей эталонного кишечного микробиома (табл. 20). В него включены современные таксономические и функциональные характеристики, дающие представление о фенотипе микробиоты у взрослых с нормальным индексом массы тела, потребляющих сбалансированные по энергетической и пищевой ценности рационы, адекватные возрасту и энерготратам [1, 3].

Нормы дополнены справочными приложениями, включающими:

- оценку вероятного риска недостаточного потребления пищевых веществ;
- коэффициенты пересчета для эквивалентов витаминов;

- энергетическую ценность пищевых веществ;
- основные таксономические и функциональные характеристики кишечного микробиома.

Настоящая статья анонсирует новые Нормы и подчеркивает важность их незамедлительного практического применения в медицине и агропромышленном комплексе.

Выход на установленные Нормы при формировании важнейших социально-экономических показателей является гарантом обеспечения оптимального питания различных групп населения РФ, снижения потерь от социально значимых неинфекционных заболеваний, повышения качества и увеличения продолжительности жизни россиян.

Сведения об авторах

Попова Анна Юрьевна (Anna Yu. Popova) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель Роспотребнадзора, Главный государственный санитарный врач РФ (Москва, Российская Федерация)

E-mail: popova_a_yu@staff.sechenov.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2567-9032>

Тутельян Виктор Александрович (Victor A. Tutelyan) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией энзимологии питания, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tutelyan@ion.ru

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

Никитюк Дмитрий Борисович (Dmitriy B. Nikityuk) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dimitrynik@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4968-4517>

Литература

1. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021.
2. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Батурин А.К., Васильев А.В., Гаппаров М.М.Г., Жилинская Н.В. и др. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 24–34. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10039>
3. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Присянников М.Ю. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040>
4. Коленцова 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 // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 2. С. 47–62. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033>
5. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Катехины: пищевые источники, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотиков // Вопросы питания. 2009. Т. 78, № 4. С. 4–20.
6. Тутельян В.А., Лашнева Н.В. Биологически активные вещества растительного происхождения. Флаваноны: пищевые источники, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотиков // Вопросы питания. 2011. Т. 80, № 5. С. 4–23.
7. Аксенов И.В., Авреньева Л.И., Гусева Г.В., Трусов Н.В., Балакина А.С., Мжельская К.В. и др. Влияние кверцетина на защитный потенциал крыс при повышенном содержании фруктозы в рационе // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 5. С. 6–12. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10047>
8. Мжельская К.В., Трусов Н.В., Гусева Г.В., Аксенов И.В., Кравченко Л.В., Тутельян В.А. Изучение влияния кверцетина на экспрессию генов ферментов углеводного и липидного обмена в печени крыс, получавших высокофруктозный рацион // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019. Т. 167, № 2. С. 218–222.
9. Девятков А.А., Рыжков И.Н. Действие минорных компонентов пищи карнозина, кверцетина и гесперетина при экспериментальной фокальной ишемии/реперфузии // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 5, Приложение. С. 256–257. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10366>
10. Berezhnoy D.S., Stvolinsky S. L., Lopachev A.V. et al. Carnosine as an effective neuroprotector in brain pathology and potential neuro-modulator in normal conditions // Amino Acids. 2019. Vol. 51, N 1. P. 139–150. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2667-7>
11. Davis P.K., Laud P.J., Bahor Z. et al. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of carnosine in animal models of ischemic stroke // J. Cereb. Blood Flow Metab. 2016. Vol. 36, No 10. P. 1686–1694. DOI: <https://doi.org/10.1177/0271678X16658302>
12. Стволинский С.Л., Федорова Т.Н., Девятков А.А., Медведев О.С., Белоусова М.А., Рыжков И.Н., Тутельян В.А. Нейропротективное действие карнозина в условиях экспериментальной фокальной ишемии-реперфузии головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2017. Т. 117, № 12, вып. 2. С. 60–64. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712260-64>

References

1. Methodical recommendations MR 2.3.1.0253-21 “Norms of physiological requirements in energy and nutrients of various groups of the population of the Russian Federation”, approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021. (in Russian)

2. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Baturin A.K., Vasiliev A.V., Gapparov M.M.G., Zhilinskaya N.V., et al. Nutriome as the direction of the “main blow”: determination of physiological needs in macro- and micronutrients, minor biologically active substances. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 24–34. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10039> (in Russian)
3. Sheveleva S.A., Kuvaeva I.B., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Prosyannikov M.Yu. Gut microbiome: from the reference of the norm to pathology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040> (in Russian)
4. Kodentsova V.M., Mendel' O.I., Khotimchenko 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. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00033>
5. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biologically active substances of plant origin. Catechins: food sources, bioavailability, effect on xenobiotic metabolism enzymes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2009; 78 (4): 4–20. (in Russian)
6. Tutelyan V.A., Lashneva N.V. Biological active substances of plant origin. Flavanones: dietary sources, bioavailability, the influence on xenobiotic metabolizing enzymes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; 80 (5): 4–23. (in Russian)
7. Aksenov I.V., Areneva L.I., Guseva G.V., Trusov N.V., Balakina A.S., Mzhelskaya K.V., et al. Effect of quercetin on the protective potential of rats with increased fructose content in the diet. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87 (5): 6–12. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10047> (in Russian)
8. Mzhelskaya K.V., Trusov N.V., Guseva G.V., Aksenov I.V., Kravchenko L.V., Tutelyan V.A. Study of the effect of quercetin on the expression of genes of carbohydrate and lipid metabolism enzymes in the liver of rats receiving a high-fructose diet. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]*. 2019; 167 (2): 218–22. (in Russian)
9. Devyatov A. A., Ryzhkov I. N. Action of minor food components carnosine, quercetin and hesperetin in experimental focal ischemia/reperfusion. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2018; 87(S5): 256–7. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10366> (in Russian)
10. Berezhnoy D.S., Stvolinsky S.L., Lopachev A.V., et al. Carnosine as an effective neuroprotector in brain pathology and potential neuromodulator in normal conditions. *Amino Acids*. 2019; 51 (1): 139–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00726-018-2667-7>
11. Davis P.K., Laud P.J., Bahor Z., et al. Systematic review and stratified meta-analysis of the efficacy of carnosine in animal models of ischemic stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016; 36 (10): 1686–94. DOI: <https://doi.org/10.1177/0271678X16658302>
12. Stvolinsky S.L., Fedorova T.N., Devyatov A.A., Medvedev O.S., Belousova M.A., Ryzhkov I.N., Tutelyan V.A. A neuroprotective action of carnosine in conditions of experimental focal cerebral ischemia-reperfusion. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2017; 117 (12, is. 2): 60–4. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201711712260-64> (in Russian)

Для корреспонденции

Ефимцева Элеонора Африкановна – старший научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
Адрес: 167982, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, д. 50
Телефон: (8212) 24-16-83
E-mail: el.efimz@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0144-854X>

Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И.

Пищевые волокна как модуляторы секреции гастроинтестинальных гормональных пептидов

Dietary fiber as modulators of gastrointestinal hormonal peptide secretion

Efimtseva E.A., Chelpanova T.I.

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», 167982, г. Сыктывкар, Российская Федерация

Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Centre “Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences”, 167982, Syktyvkar, Russian Federation

В обзоре обобщена информация о влиянии пищевых волокон на секрецию ключевых гастроинтестинальных гормональных пептидов, участвующих в регуляции пищевого поведения и контроле над аппетитом. Обсуждаются механизмы действия пищевых волокон на секрецию регуляторных пептидов, связанных с формированием чувства голода, насыщения и сытости. Модуляция секреции гастроинтестинальных гормональных пептидов, вовлеченных в регуляцию баланса энергии, аппетита и массы тела, пищевыми волокнами может рассматриваться в качестве одной из стратегий контроля над пищевым поведением человека.

Цель обзора – представить и обобщить информацию об эффектах, оказываемых пищевыми волокнами на секрецию основных гастроинтестинальных гормональных пептидов, вовлеченных в контроль над аппетитом, формирование чувства голода, насыщения и сытости.

Результаты. Гастроинтестинальные гормоны как физиологические регуляторы потребления пищи играют существенную роль в формировании чувства голода, насыщения и сытости, способствуют контролю над аппетитом и поддержанию нормальной массы тела. Различные пищевые волокна в зависимости от химической структуры, физико-химических свойств, количества и продолжительности потребления оказывают модулирующее влияние на секрецию гормона голода грелина и гормонов сытости: лептина, глюкагоноподобного пептида-1, холецистокинина и пептида YY.

Финансирование. Работа выполнена по теме НИР «Механизмы регуляции аппетита неусвояемыми полисахаридами пищи» № ГР АААА-А17-117012310147-8 (2017–2020 гг.).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И. Пищевые волокна как модуляторы секреции гастроинтестинальных гормональных пептидов // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 20–35. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-20-35>

Статья поступила в редакцию 16.04.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. The paper was carried out on the theme of research work: «Mechanisms of appetite regulation by indigestible polysaccharides of food», № GR АААА-А17-117012310147-8 (2017–2020).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest related to the publication of this article.

For citation: Efimtseva E.A., Chelpanova T.I. Dietary fiber as modulators of gastrointestinal hormonal peptide secretion. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 20–35. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-20-35> (in Russian)

Received 16.04.2021. **Accepted** 22.07.2021.

Заключение. Пищевые волокна, оказывая влияние на процессы усвоения нутриентов в желудочно-кишечном тракте, модулируют высвобождение аппетита-регулирующих гормонов, вовлеченных в формирование чувства голода и сытости. Создание в организме благоприятного профиля эндогенных гастроинтестинальных гормонов посредством включения в рацион питания пищевых волокон в составе натуральной пищи или в качестве биологически активных добавок к пище представляет интерес как одна из стратегий контроля над аппетитом и поддержания нормальной массы тела.

Ключевые слова: пищевые волокна, гастроинтестинальные гормоны, секреция, насыщение, сытость, голод, аппетит, масса тела

The review provides information on the effect of dietary fibers on the production of key gastrointestinal hormonal peptides that affect eating behavior and the formation of feelings of hunger and satiety. The mechanisms of action of dietary fiber on the production of appetite-regulating peptides are discussed. Modulation of gastrointestinal hormonal peptide secretion by dietary fibers is involved in the regulation of the balance of energy, appetite, and body weight.

The aim of the research was to expand the understanding about the effects of dietary fiber on the secretion of major gastrointestinal hormonal peptides involved in appetite control, the formation of feelings of hunger, satiety and satiation.

Results. Gastrointestinal hormones, as physiological regulators of food intake, play an essential role in the formation of feelings of hunger, satiety and satiation, helping to reduce appetite and maintain normal body weight. Various dietary fibers, depending on the physico-chemical properties, the amount and duration of the consumption period, can have a modulating effect on the secretion of the hunger hormone ghrelin and the hormones of satiety: leptin and intestinal peptides (glucagon-like peptide-1, cholecystokinin and YY peptide).

Conclusion. Dietary fiber influence on processes of energy intake, food ingestion and nutrient absorption in gastrointestinal tract, enhance neuroendocrine responses, modulate release of appetite-regulating hormones involved in energy balance and regulation of feelings of hunger and satiety. The possibility to promote a favorable profile of the endogenous gastrointestinal hormones by inclusion of dietary fiber in food ration both in the form of the natural food and additionally as dietary supplements is of interest as one from strategies of over appetite control and normal body weight maintenance.

Keywords: dietary fiber, gastrointestinal hormonal peptides, secretion, satiety, satiation, hunger, appetite, weight

Поддержание процессов нормальной жизнедеятельности организма зависит от поступления энергии в виде основных пищевых веществ: белков, жиров, углеводов – и правильном их соотношении, а также от потребления микронутриентов в адекватном количестве. Между тем структура питания современного человека на фоне малоподвижного образа жизни характеризуется повышенной калорийностью, несбалансированным потреблением необходимых для организма макро- и микронутриентов и недостаточным потреблением пищевых волокон (ПВ). Дефицит ПВ в питании человека повышает риск развития различных заболеваний, приводит к серьезным нарушениям здоровья: расстройствам со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), сердечно-сосудистой системы, нарушениям углеводного и липидного обмена, избыточной массе тела [1].

Основными источниками ПВ являются продукты растительного происхождения, а также продукты их переработки. Выделенные из натуральных источников, эти ценные компоненты используются в качестве функциональных ингредиентов для обогащения пищи, для создания новых функциональных продуктов, способных сни-

жать калорийность рациона и избыточное потребление пищи. Растительная пища способствует более ранним сигналам насыщения и более длительному ощущению сытости, снижая при этом потребление пищи, предотвращая набор избыточной массы тела и выраженное ожирение, сопровождаемое различными клиническими осложнениями [1].

Сигналы о потребности в энергии регулируются в организме посредством гуморальных и нервных механизмов. Центром интеграции сигналов, регулирующих энергетический баланс в организме, является гипоталамус, в определенных областях которого формируются ощущения голода, насыщения и сытости. Неотъемлемой частью нейрогуморальной системы, участвующей в регуляции потребления и расхода энергии, являются гормональные пептиды ЖКТ и жировой ткани. Полагают, что гормональные пептиды ЖКТ, связанные с инициацией приема пищи, могут рассматриваться в качестве биомаркеров голода, тогда как пептиды, связанные с завершением потребления пищи, – в качестве биомаркеров насыщения и сытости. Участвуя в контроле над аппетитом и массой тела, гормональные пептиды

как медиаторы пищевого поведения представляют собой привлекательные мишени для различных воздействий, вызывающих стимуляцию или угнетение приема пищи [2].

В литературе широко обсуждается влияние ПВ на процессы переваривания и усвоения различных нутриентов в ЖКТ, однако влияние ПВ на секрецию гастроинтестинальных пептидов, вовлеченных в механизмы регуляции аппетита, расхода и потребления энергии, оценивается неоднозначно из-за разнообразия наблюдаемых эффектов.

Цель настоящего обзора – представить и обобщить информацию об эффектах, оказываемых ПВ на секрецию основных гастроинтестинальных пептидов, вовлеченных в контроль над аппетитом и в формирование чувства голода, насыщения и сытости.

Гормональные пептиды как биомаркеры голода, насыщения и сытости

Полагают, что насыщение и сытость – не взаимозаменяемые понятия. Ощущение наполнения желудка, которое возникает непосредственно во время еды и приводит к удовлетворению количеством принятой пищи и исчезновению голода, определяют как насыщение. Физическое ощущение наполненности и чувство удовлетворения, которое сохраняется между приемами пищи и определяет интервалы между ними до возвращения сигналов голода, относят к чувству сытости. Данные состояния характеризуются когнитивными, сенсорными, пре- и постабсорбтивными фазами. В этой связи ощущение, связанное с потребностью в пище, мотивирующее ее поиск и выбор, определяют как аппетит. Между тем аппетит представляет собой сложный психофизиологический механизм, регулирующий поступление пищевых веществ в организм [2, 3].

Чувство сытости или голода возникает благодаря разнообразным метаболическим и нервным сигналам, генерируемым ЖКТ и жировой тканью, при их интеграции в мозге. В зависимости от направления сигнальной трансдукции реализуются центральные механизмы регуляции пищевого поведения с вовлечением различных нейротрансмиттеров и нейропептидов головного мозга и периферические (гомеостатические, гуморальные) механизмы с вовлечением различных биологически активных веществ, в том числе гормонов ЖКТ и жировой ткани, при участии периферической нервной системы. На состояние аппетита влияет комплекс центральных и периферических стимулов, которые, в свою очередь, взаимодействуют с факторами внешней среды [2, 4].

В регуляции аппетита принимают участие такие гормональные пептиды, как грелин, холецистокинин (ССК), глюкагоноподобный пептид-1 (GLP-1), соматостатин, окситомодулин, пептид тирозин-тирозин (РYY), энтеростатин и множество других, а также пептиды, синтез которых происходит преимущественно вне ЖКТ: нейро-

пептид Y (NPY), лептин, глюкозозависимый инсулино-тропный полипептид (GIP), панкреатический полипептид (PP), инсулин и др. [2, 3, 5].

По своему действию гормональные пептиды являются или орексигенными, повышающими аппетит, или анорексигенными – угнетающими аппетит. Сенсорные сигналы, вовлеченные в энергетический гомеостаз, являются либо долгосрочными (отражают уровень запасов энергии, участвуют в регуляции массы тела) или краткосрочными, сопровождающими эпизоды приема пищи и процесс переваривания, отвечающими за чувство голода и сытости [2–6].

Биологическое действие гормональных пептидов желудочно-кишечного тракта

Грелин стимулирует чувство голода и аппетит. Прогормон грелина продуцируется у человека преимущественно клетками P/D1 слизистой фундального отдела желудка. Грелин подвергается посттрансляционной модификации – ферментативному ацилированию по 3-му остатку Ser-3 жирными кислотами средней длины, в основном октановой кислотой, с участием грелин-О-ацилтрансферазы. Пептид секретируется через базальные мембраны клеток слизистой оболочки в общий кровоток (до $2/3$ – $3/4$ желудочного происхождения) и циркулирует в виде двух форм – активной и неактивной.

Функционально активный пептид, проникая через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), присоединяется к секреторному рецептору гормона роста 1a (GHSR-1a), сопряженному с G-белком, обильно экспрессируемому в определенных областях гипоталамуса, и вовлекается в регуляцию аппетита и энергетического баланса. Деацилированный пептид представляет собой неактивную форму гормона, однако в последнее время появляются предположения, что данная форма также может оказывать эндокринные воздействия [7, 8].

Полагают, что орексигенное действие грелина осуществляется через стимуляцию секреции нейропептидов NPY и агути-родственного белка (AgRP), экспрессируемых орексигенными нейронами в аркуатном ядре гипоталамуса, подавляя при этом активность анорексигенных нейронов, экспрессирующих нейропептиды проопиомеланокортин (POMC) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (CART) [7, 9].

Грелин осуществляет плейотропное действие и через «грелиновые» рецепторы, экспрессируемые нейронами дугообразного ядра гипоталамуса, вагусного нерва и различных органов, оказывает в организме разные физиолого-биохимические эффекты: влияет на моторику ЖКТ и стимулирует продукцию желудочных секретов, влияет на метаболизм липидов и углеводов (глюкоза и инсулин – важные модуляторы уровня гормона).

Концентрация гормона в плазме крови у здоровых индивидуумов повышается натощак, стимулируя потребление пищи, и снижается после ее употребления. Внутривенное однократное введение грелина здоровым

добровольцам и экспериментальным животным стимулирует потребление пищи и аппетит, способствуя поддержанию массы тела, а хроническое введение гормона приводит к ожирению [7, 9].

Гормон принимает участие как в краткосрочной регуляции аппетита, так и в долговременной регуляции энергетического гомеостаза и массы тела. Дисбаланс между уровнем грелина и лептина приводит к ожирению, при этом уровень грелина в крови коррелирует с фазами суточного ритма лептина [9–11].

Лептин секретируется в основном адипоцитами белой жировой ткани, контролируя ее массу посредством воздействия на липидный обмен. Через этот циркулирующий в кровотоке адипокин происходит передача в мозг информации о запасе энергии от жировой ткани и регулируется потребность в приеме пищи и расход энергии. В норме уровень лептина повышается после приема пищи, что сопровождается снижением аппетита. Во время голодания уровень лептина в плазме крови падает, стимулируя аппетит, при этом угнетается потребление энергии до момента, пока не произойдет восстановление жировой массы. Если масса жира в теле увеличивается, то возрастает и уровень лептина, угнетая аппетит до тех пор, пока не произойдет снижение массы тела. Большинство людей с избыточной массой тела и ожирением или имеют высокий уровень сывороточного гормона, или резистентны к лептину. Легко проникая через ГЭБ и активируя рецепторы LepR в аркуатном ядре, лептин ингибирует экспрессию генов, вовлеченных в синтез отдельных орексигенных пептидов (NPY, AgRP) и активирует нейроны POMC/CART, стимулируя экспрессию генов, продуцирующих пептиды с анорексигенным действием [12, 13].

Гормон обладает циркадным ритмом секреции: наибольшая концентрация лептина обнаруживается в ночное время. Диета с высоким содержанием жира уменьшает воздействие лептина на гипоталамус [12]. Выявлена положительная корреляция между уровнем лептина в сыворотке и индексом массы тела. Полагают, что лептин, как регулятор энергетического обмена, действует на прием пищи как в краткосрочном, так и в долгосрочном режиме, взаимодействуя с другими эндокринными сигналами [14].

Гормоны кишечника также вовлечены в регуляцию аппетита. Данные пептиды секретируются эндокринными L-клетками, которые диффузно локализованы между энтероцитами вдоль кишечника, с нарастанием плотности их распределения в направлении от тонкой кишки к толстой. Эндокринные L-клетки (клетки открытого типа) обладают на поверхности апикальных мембран специфическими рецепторами и транспортерами, которые реагируют при контакте с кишечным химусом на различные сигналы (пищевые, физико-химические, механические и др.). В ответ на пищевые стимулы сенсорная информация через базальные мембраны L-клеток посредством афферентных волокон блуждающего нерва передается в гипоталамус. Обратные сигналы из центральной нервной системы (ЦНС) по

эфферентным волокнам блуждающего нерва (основного связующего звена между ЖКТ и ЦНС) достигают L-клеток, стимулируя секрецию кишечных гормонов, подавляющих потребление пищи [15, 16]. Кишечные гормоны проявляют свое действие и через автономную сеть нейронов кишечника и клетки нейропода. Взаимосвязь между кишечником и мозгом осуществляется также благодаря гуморальной регуляции за счет освобожденных в циркуляцию из L-клеток пептидных гормонов, которые достигают с кровотоком определенных областей мозга и активируют специфические рецепторы, экспрессируемые в гипоталамусе [17–19].

Среди кишечных пептидов ССК, секретируемый большей частью I-клетками двенадцатиперстной кишки, был первым гормоном, признанным в качестве модулятора пищевого поведения. Уровень высвобождаемого пептида достигает пика в пределах ≈ 15 мин после приема пищи, при этом полупериод жизни гормона в кровотоке кратковременный и составляет несколько минут. Гормон функционирует в виде различных биологически активных форм (ССК-5, ССК-8, ССК-22, ССК-33, ССК-58), при секреции которых не только снижается объем потребляемой пищи, но и пролонгируются временные интервалы между очередными ее приемами [20]. Пептиды ССК-8 и ССК-58, введенные интраперитонеально лабораторным крысам в больших дозах (3,6 нмоль на 1 кг массы тела), снижали количество потребляемого животными корма, вызывая быстрое чувство насыщения, а введение ССК-58, кроме того, приводило к увеличению временных интервалов между приемами пищи. Анорексигенное действие ССК опосредовано рецепторами ССКR1 и ССКR2 на афферентах вагусного нерва, через которые идет передача сигналов насыщения и сытости в ЦНС [20, 21].

У человека внутривенная инфузия гормона ССК-8 вызывала замедление скорости эвакуации содержимого желудка и стимулировала секрецию желчи и панкреатических ферментов. Секреция ССК стимулируется жирами (длинноцепочечными свободными жирными кислотами) и белками (аминокислотами) [20–22].

Другой пептид кишечного происхождения PYY, секретируемый L-клетками преимущественно толстой кишки, был обнаружен в крови в виде двух основных форм PYY(1-36) и PYY(3-36), из которых доминирующая форма PYY(3-36) образуется в результате посттрансляционной модификации – путем отщепления концевых остатков тирозин-пролина от пептида при действии дипептидилпептидазы IV [23].

Гормон PYY(3-36) освобождается из L-клеток пропорционально калорийности пищи и сохраняется в течение нескольких часов в достаточно высокой концентрации. Секреция гормона стимулируется как жирными кислотами, так и белками пищи. При повышении секреции PYY, как и других кишечных пептидов, в гипоталамус посылается сигнал сытости, тогда как снижение уровня гормона сигнализирует о необходимости в приеме пищи [24].

Установлено, что PYY(3-36) связывается с наивысшей аффинностью с рецептором Y2R дугообразного

ядра гипоталамуса, подавляя синтез NPY и ингибируя аппетит и потребление пищи. PYY(3-36) обладает наилучшим сродством к гипоталамическому рецептору Y2R. Анорексигенное действие PYY(3-36) отсутствует у мышей, нокаутных по Y2R, а также блокируется антагонистами данного рецептора, и такие животные страдают гиперфагией. Гормон связывается и с другими Y-рецепторами (Y1, Y4–Y6), но с меньшей аффинностью, в отличие от PYY(1-36), способного связываться со всеми Y-рецепторами. Полагают, что анорексигенный эффект PYY(3-36) индуцируется также через рецепторы на афферентах вагусного нерва [24, 25].

Гормон способствует снижению желудочной и панкреатической секреции, секреции желчного пузыря, замедлению скорости эвакуации содержимого желудка и увеличению времени транзита кишечного химуса за счет участия в механизме «подвздошного тормоза». У человека инфузия PYY(3-36) в постпрандиальных концентрациях приводила к снижению количества потребляемой пищи на 33% в течение суток [23, 25].

Гормональные пептиды GLP-1 и оксинтомодулин – продукты гена препроглюкагона – секретируются L-клетками кишечника, α -клетками поджелудочной железы и нейронами, локализованными в стволе головного мозга и в ядрах гипоталамуса. Наибольшее количество GLP-1 синтезируется в подвздошной и толстой кишке, что предполагает участие гормона наряду с PYY, ССК и грелином в «подвздошном тормозе», активация которого приводит к замедлению опорожнения желудка и продвижения химуса в проксимальном отделе кишечника, обеспечивая его более длительное нахождение в люминальном пространстве, что стимулирует секрецию кишечных гормонов.

Данные пептиды подвергаются посттрансляционным преобразованиям в зависимости от места синтеза их предшественника (под действием конвертаз 1 и 2). Полупериод жизни GLP-1 при циркуляции составляет ≈ 2 мин, после чего пептид подвергается ферментативной деградации под действием дипептидилпептидазы IV. Выявлены 2 биологически активные формы гормона: GLP-1(7-37)-амид и GLP-1(7-36)-амид. Из-за их быстрой энзиматической деградации не представляется возможным использовать гормон в фармацевтических целях, в частности при инъекциях. В этой связи актуальна задача создания аналогов гормона, обладающих более длительным полупериодом жизни, или миметиков, устойчивых к действию дипептидилпептидазы IV, или ингибиторов этого фермента (глиптинов) [26].

Влияние GLP-1 на потребление пищи происходит через взаимодействие с рецепторами GLP-1R, обнаруженными как на периферии, так и в ядрах гипоталамуса, а также паракринным путем. Уровень GLP-1 в плазме крови у человека в течение примерно 2 ч после приема пищи повышается в 2–3 раза по сравнению с уровнем натощак. Среди триггеров секреции GLP-1 выявлены углеводы – наиболее сильные стимуляторы секреции, аминокислоты и короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) [27, 28].

Пептид GLP-1, как инсулинотропный инкретин, вовлечен в процессы поддержания гомеостаза глюкозы: участвует в стимуляции синтеза и секреции инсулина по глюкозозависимому механизму, пролиферации β -клеток поджелудочной железы, контроле синтеза гликогена в мышечных клетках, в ингибировании секреции глюкагона и соматостатина [26, 29].

Полагают, что сниженная секреция GLP-1 может привести к развитию ожирения, а чрезмерно усиленная секреция гормона может быть ответственна за постпрандиальную гипогликемию. У тучных людей, которым перед очередным употреблением пищи подкожно вводили рекомбинантный препарат rGLP-1 (76 нмоль, или в дозе 8 нмоль на 1 кг массы тела, 4 раза в сутки за 30 мин до еды, 5 сут), обнаружили сокращение количества употребляемой пищи на 15% при каждом ее приеме [27]. Гормон способствует повышению растяжения стенок желудка и замедлению скорости эвакуации содержимого, снижению секреции желудочного сока, что приводит к ограничению чрезмерного потребления пищи [14, 28]. Внутривенная комбинированная инфузия синтетических гормонов GLP-1(7-36) и PYY(3-36) лицам с нормальной массой тела приводила к снижению количества потребляемой пищи [26, 27, 30].

Таким образом, гормональные пептиды влияют на формирование пищевой мотивации через механизм взаимосвязи ЖКТ, жировой ткани и областей мозга (ось «кишечник–мозг») посредством гуморальных, нейроэндокринных и паракринных сигналов [3, 4]. Данные гормоны и их рецепторы представляют собой мишени не только для фармакологического, но и для пищевого воздействия. В этой связи такие важные компоненты пищи, как ПВ, обладающие широким спектром физиологических эффектов, представляют интерес в качестве возможных пищевых стимулов, способных влиять на секрецию гормональных пептидов.

Механизмы действия пищевых волокон в желудочно-кишечном тракте

Согласно Пищевому кодексу FAO/ВОЗ, к ПВ относят углеводные полимеры, состоящие из 10 и более мономерных единиц, которые не гидролизуются пищеварительными ферментами в тонкой кишке человека, но полностью или частично ферментируются симбионтной микрофлорой толстой кишки [31]. Ряд олигосахаридов, фруктоолигосахаридов и резистентный крахмал также не гидролизуются в тонкой кишке человека и физиологически имеют много общего с ПВ.

Часть ПВ в растительных продуктах является некрахмальными не утилизируемыми полисахаридами (НПС) и представляет собой структурные элементы стенок растительных клеток и компоненты, поддерживающие строение, прочность и функции тканей растений. Организм человека не обладает набором эндогенных ферментов, способных гидролизовать β -гликозидные связи

в молекулах НПС. Кроме того, из-за крупных размеров молекул эти биополимеры не абсорбируются в верхних отделах ЖКТ.

В зависимости от растительного источника и химической структуры макромолекул НПС обладают разнообразными биологическими и физико-химическими свойствами, в первую очередь растворимостью, вододерживающей способностью, набухаемостью, вязкостью, гелеобразованием и способностью к ферментации в толстой кишке под действием симбиотной микрофлоры.

Растворимые в воде ПВ содержатся в основном в овощах, фруктах, ягодах, зелени, бобовых и др. К этим ПВ относятся пектиновые вещества, камеди, слизи, инулин, альгиновая кислота, каррагинан, β -глюканы, псиллиум, растворимые фракции гемицеллюлозы и другие НПС, своеобразными свойствами которых являются способность к гидратации и ферментируемость, а некоторые из них могут образовывать вязкие растворы или гели. Нерастворимые в воде ПВ представлены целлюлозой, резистентным крахмалом, гемицеллюлозами и лигнином. Данные ПВ впитывают воду за счет заполнения пустых пространств волокнистой структуры, набухают, но не образуют вязкие гелеобразные растворы. Источниками этой категории ПВ являются преимущественно зерновые.

Среди ПВ различают полностью ферментируемые кишечной микрофлорой НПС, частично ферментируемые и не ферментируемые – природный полимер лигнин [32].

Многочисленными исследованиями показано, что ПВ оказывают существенное влияние на важнейшие стадии пищеварения и усвоения пищи. Судя по приведенным в литературе данным, не все НПС из гетерогенной группы ПВ способствуют снижению потребления энергии, снижению аппетита и избыточной массы тела. Функциональность ПВ определяется их химической структурой, физико-химическими свойствами, а также вовлечением их в определенные физиологические и биохимические процессы. На физиологическую активность ПВ могут повлиять способы обработки растительного сырья, способы выделения и очистки волокон, а также использование ПВ в виде изолированных волокон или в виде функционального ингредиента. Имеют значение соотношение растворимых/нерастворимых ПВ в пище, количество и продолжительность потребления ПВ, а также индивидуальные характеристики и метаболические особенности макроорганизма.

Вязкость растворимых ПВ, образующих гидроколлоидные растворы и гели в ЖКТ, – одна из основных причин, замедляющих процесс пищеварения. Набухая в пищеварительном тракте и образуя гелевый матрикс, вязкие ПВ способствуют увеличению объема пищи и механическому растяжению стенок желудка и кишечника. Механо- и хеморецепторы этих отделов ЖКТ активируют вагусные афферентные нейроны, посредством которых передается сигнал в ЦНС о более раннем возникновении ощущения насыщения, способствуя при этом снижению аппетита и формированию более длительного чувства сытости после еды [33].

Вязкие растворимые ПВ модулируют скорость транзита кишечного химуса, замедляют транспорт, диффузию и абсорбцию нутриентов, что влияет на частоту приема пищи, обеспечивая позитивный эффект на сытость [32]. Под действием вязких ПВ пролонгируется кишечная фаза переваривания, изменяются пре- и пост-абсорбтивные сигналы. Ограничивается доступ нутриентов к стенкам кишечника, ферментов – к субстратам, ингибируются пищеварительные ферменты, замедляется транспорт и абсорбция глюкозы, снижаются гликемический и инсулинотропный отклики, активируется механизм «подвздошного тормоза», индуцируются гормональные эффекты [32, 33]. Водонерастворимые ПВ увеличивают объем пищи и, не оказывая существенного влияния на скорость всасывания пищевых веществ, механически стимулируют секрецию слизи, влияют на перистальтику кишечника, увеличивают объем стула [1, 3].

ПВ изменяют текстуру пищи, обуславливая более длительное пережевывание, вызывающее повышенную продукцию слюны и желудочного сока. Более длительное нахождение пищи за счет удержания воды в желудке (индуцируются сигналы насыщения) и в кишечнике способствует более раннему формированию чувства сытости. Благодаря измененным текстурным свойствам в желудке задерживаются пищевые частицы большего размера по сравнению с частицами рафинированной пищи, в результате чего формируется иллюзорное ощущение гораздо большего употребленного количества еды и сенсорное чувство насыщения. Так, твердые фруктовые или овощные плоды, употребленные перед основным приемом пищи, вызывают более раннее насыщение и сытость и снижают аппетит по сравнению с потреблением соков и пюре из этих же плодов [34, 35].

Существенное влияние на регуляцию аппетита и поддержание массы тела оказывает кишечная микробиота. Толстая кишка человека и животных обладает высокой плотностью колонизации различными симбиотными микроорганизмами с преобладанием анаэробных сахаролитиков (*Bacteroides*, *Clostridium*, *Fusobacterium*, *Bifidobacterium* и др.), способных деградировать многие НПС. Разнообразие видов бактерий в кишечнике и их соотношение в составе микробиома зависят от характера питания, от генетических особенностей индивидуума, от факторов внешней среды. Полагают, что ПВ селективно стимулируют рост и активность одних видов бактерий, ограничивая рост других. В толстой кишке человека доминируют филумы *Firmicutes* и *Bacteroidetes* (до 90% от общего количества всех представителей микрофлоры) [36].

Обсуждается возможная корреляция между ожирением и соотношением *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в толстой кишке [37]. В опытах на мышах было показано, что у тучных животных выявлена высокая численность популяции *Firmicutes* с одновременной меньшей численностью *Bacteroidetes*. «Подселение» мышам-гнотобионтам кишечной микрофлоры от особей с ожирением способствовало накоплению жировой массы и повышению массы тела у гнотобионтов при равном количестве

съемного животными стандартного корма. Полагают, что у гнотобиотических мышей при употреблении пищи блокируется сигнал обратной связи через ось «кишечник–мозг», приводя к гиперфагии и чрезмерному аппетиту [38]. Состав микрофлоры у тучных людей также отличается от микрофлоры лиц с нормальной массой тела: численность микроорганизмов *Bacteroidetes* у лиц с избыточной массой снижена на фоне повышенного количества *Firmicutes*, лучше извлекающих энергию из потребляемой пищи. У здоровых лиц с нормальной массой тела, наоборот, наблюдается сдвиг соотношения филумов в сторону преобладания *Bacteroidetes* [39]. Разнообразное питание с включением продуктов растительного происхождения изменяет качественный и количественный баланс микробиоты в сторону оздоровления, что может быть ключевым моментом в контроле над аппетитом и массой тела посредством ПВ.

В механизмах регуляции потребления пищи огромную роль играют конечные продукты ферментации ПВ – КЦЖК и их соли. У здоровых индивидуумов при физиологических условиях КЦЖК обнаруживаются в достаточно высоких концентрациях в проксимальной части толстой кишки, со снижением в дистальной части. Интралюминальная концентрация КЦЖК у человека составляет в среднем около 100 ммоль/л и включает ацетат ≈60%, пропионат ≈20–25% и бутират ≈15–20%, однако их соотношение варьирует в зависимости от питания, состава микробиома, места ферментации и генотипа индивидуума. Являясь энергетическим ресурсом, КЦЖК обладают широким диапазоном полезных системных и локальных эффектов в организме, в том числе в ЖКТ: влияют на трофику слизистой оболочки, подавляют размножение болезнетворных бактерий, улучшают защитный барьер кишечника, увеличивают толщину муцинового слоя кишечной слизистой, снижая скорость абсорбции нутриентов [36, 40].

КЦЖК влияют на L-клетки с помощью различных механизмов: ингибирования ядерной гистондеацетилазы, изменяя транскрипцию экспрессии генов, контролирующей синтез гормональных пептидов, активации сопряженных с G-белком рецепторов, экспрессируемых на эндокринных клетках ЖКТ, изменения метаболизма ассоциированных транспортеров. Активируя на L-клетках кишечника рецепторы GPR41/FFAR3 и GPR43/FFAR2, КЦЖК стимулируют синтез и секрецию GLP-1 и PYY, усиливающих инкретиновый эффект (снижение глюкозы крови, повышение уровня инсулина), подавляя чувство голода. КЦЖК активируют также локализованные вдоль кишечного тракта рецепторы, реагирующие на свободные жирные кислоты (ненасыщенные средне- и длинноцепочечные), в результате чего в гипоталамус также поступает сигнал о синтезе и высвобождении GLP-1 и PYY [28, 41, 42]. Кроме того, гистологическими и электрофизиологическими методами показано, что в дистальной части слизистой тонкой и толстой кишки и адипоцитах у человека и экспериментальных животных под влиянием КЦЖК активируются рецепторы, экспрессируемые на афферентных волокнах

вагусного нерва. В опытах *in vitro* на культуре клеток слизистой оболочки и в опытах *in vivo* показано, что у нокаутных мышей с отсутствием этих рецепторов при проведении процедуры инфузии растворами КЦЖК высвобождение данных гормонов нарушено [43]. Проникая через кишечный эпителий в кровоток, КЦЖК как эндогенные сигнальные молекулы влияют на секрецию аппетит-регулирующих гормонов и отдельных нейротрансмиттеров [43, 44].

Индивидуальные продукты ферментации ПВ оказывают влияние на секрецию гормональных пептидов. Показано, что под действием пропионата (с наивысшей аффинностью к FFAR2) через механизм связи между КЦЖК и перистальтикой кишечника у грызунов и человека повышается секреция анорексигенных пептидов GLP-1 и PYY. Повышение концентрации пропионата в толстой кишке предотвращает прибавку массы тела у людей с избыточным весом. Ацетат, способный проникать через ГЭБ, вызывает активацию нейронов гипоталамуса, что приводит к более быстрому насыщению, длительному ощущению сытости и угнетению аппетита [45]. Имеется и противоположное мнение: ацетат у грызунов способен активировать парасимпатическую нервную систему и промотировать повышенную секрецию грелина и глюкозостимулируемого инсулина, способствуя гиперфагии. Бутират вызывает снижение аппетита, влияя на регуляцию экспрессии гена лептина в адипоцитах, повышая толерантность к глюкозе [45, 46].

Таким образом, ПВ влияют на моторику ЖКТ, изменяют реологические свойства желудочно-кишечного содержимого и абсорбцию нутриентов, состав кишечной микробиоты и соотношение продуктов ферментации и посредством КЦЖК участвуют в стимуляции гормональных рецепторов. Данные механизмы действия ПВ опосредованно вовлечены в индукцию сигналов, модулирующих секрецию аппетит-регулирующих гормонов.

Влияние пищевых волокон на секрецию гормонов желудочно-кишечного тракта

ПВ, отличающиеся по химической структуре и физико-химическим свойствам, по-разному влияют на секрецию пептидных гормонов, вовлеченных в механизмы регуляции аппетита. Позитивный эффект на секрецию ключевых пептидных гормонов зависит от оптимального количества и продолжительности потребления ПВ.

β-Глюканы злаков являются растворимыми, вязкими и высокоферментируемыми ПВ, найденными в составе клеточных стенок эндосперма зерновок ячменя, овса, ржи, пшеницы, кукурузы, риса, сорго, составляют от 3 до 4,5% от общей сухой биомассы зерна. Данные НПС позитивно влияют на липидемический и гликемический контроль.

Эффект β-глюканов анализируют при использовании их либо в виде изолированных НПС или функциональных ингредиентов, либо в составе натуральных продуктов. Действие β-глюканов зависит от источника и моле-

кулярной массы, обуславливающих вязкость, а также от употребленного количества ПВ. Полагают, что для достижения эффекта на постпрандиальную секрецию гормонов, а также на сытость и массу тела необходимо потребление β -глюканов в диапазоне 4–6 г, которое будет оказывать свое влияние как минимум в течение 4 ч после очередного приема пищи [47, 48].

Физиологический эффект β -глюкана ячменя (0,6 и 2% в диете, 12 нед) наблюдали на модели мышей с ожирением, индуцированным высокожировым рационом, содержащим ячменную муку. У животных при потреблении корма с 2% β -глюкана регистрировали снижение скорости эвакуации содержимого желудка, замедление транспорта и абсорбции нутриентов за счет повышенной вязкости желудочно-кишечного содержимого. Было выявлено изменение состава микробиоты, повышение количества КЦЖК, особенно бутирата, которые промотировали через рецепторы GPR-41/FFAR3 и GPR-43/FFAR2 повышенную секрецию GLP-1 и PYY. У животных, содержащихся на рационе с 2% β -глюкана, уровни обоих гормональных пептидов повысились на 60–70% по сравнению с контролем на фоне снижения лептина (на $\approx 20\%$). Кроме того, наблюдали снижение постпрандиального уровня глюкозы (как за счет вязкости химуса, так и снижения активности α -амилазы), улучшение чувствительности к инсулину, а также снижение приема пищи на 20–25% и массы тела. Авторы не исключают вовлечения кишечных гормонов (триггером могли выступать липиды) в механизм «подвздошного тормоза» – дополнительного фактора, вносящего вклад в формирование чувства насыщения и сытости [49].

К аналогичным выводам пришли авторы, исследовавшие влияние β -глюкана из хлопьев овса (0,7; 3,5 и 7% в течение 6 нед) на суточное потребление энергии и формирование чувства сытости у мышей с ожирением, индуцированным высокожировым рационом. Была установлена позитивная корреляция между уровнем PYY3-36 и дозами β -глюкана (средней и высокой): уровень гормона в плазме натошак ($26,46 \pm 1,33$ пМ/л) повышался при наивысшей дозе на 36% по сравнению с таковым у животных, потреблявших рацион с низкой дозой, и контролем (рацион без β -глюкана). При высокой дозе β -глюкана уровень PYY3-36 возрастал на 47% на фоне снижения приема пищи на 13% в течение суток, при этом у тучных мышей по сравнению с контрольными было зафиксировано снижение экспрессии в аркуатном ядре гипоталамуса мРНК NPY на 35%. Усиление чувства сытости, как считают, опосредовано через активацию β -глюканом кишечно-гипоталамического анорексигенного пути – оси «PYY3-36–NPY» [50].

Эффект β -глюкана был проверен на здоровых добровольцах, употреблявших хлеб, обогащенный ячменным β -глюканом (3% ПВ, 16 нед). При потреблении продукта у обследуемых фиксировали более быстрое снижение чувства голода и ощущение более раннего наступления сытости, обусловленных тоническими сигналами, индуцированными растяжением стенок желудка. Данные субъективные ощущения были подтверждены регистра-

цией показателей, указывающих на снижение секреции грелина (снижение площади под кривой «концентрация–время» AUC 0–120 мин на 23%), к которому могло привести замедление скорости освобождения желудка, обусловленное ПВ [51]. Кроме того, в другой работе наблюдали повышение концентрации PYY (повышение площади AUC 0–120 мин на 16%), при этом на 19% снижалось потребление энергии во время обеда по сравнению с показателями у добровольцев при потреблении хлеба без добавки ПВ. Авторы заключили, что эффект сытости был опосредован гормонами и способствовал краткосрочному контролю над аппетитом [52]. При употреблении β -глюкана овса здоровыми женщинами (от 2,16 до 5,45 г на порцию еды) наблюдали постепенное в течение 2 ч повышение в плазме крови уровня ССК наряду с возникающим субъективным чувством сытости уже при употреблении 2,2 г ПВ. В зависимости от количества потребленного ПВ фиксировали повышение постпрандиальной секреции PYY с наивысшим пиком в первые 2 ч и снижение секреции инсулина. При потреблении здоровыми лицами с избыточной массой тела 3 видов зерновых, содержащих в разных количествах β -глюкан (2,2 и 5,5 г на прием пищи, $n=40$), был отмечен более высокий уровень PYY в плазме через 4 ч после приема пищи с большим количеством ПВ [52, 53].

Было проанализировано действие напитков, обогащенных разными ПВ (3 г β -глюкана из ячменя или 2,5 г ПВ из фруктов на порцию 250 мл), через 3 ч после их потребления участниками эксперимента. Оказалось, что оба напитка усиливали чувство сытости, но только употребление напитка с β -глюканом приводило к снижению суточного потребления энергии на 18–40%. Кроме того, напитки с ПВ вызывали снижение концентрации в крови грелина: с β -глюканом – на 8,1%, с фруктовыми ПВ – на 8,9%. Однако угнетение секреции грелина при употреблении напитков с фруктовыми ПВ было недостаточным для снижения потребления энергии. Обогащенные ПВ напитки вызывали изменение откликов и других гормонов, в частности при употреблении напитка с β -глюканом у обследуемых наблюдали повышение содержания гормона PP на 34,6% и улучшение постпрандиального метаболизма глюкозы. Позитивный эффект вязкого β -глюкана на сытость авторы связали с подъемом уровня гормонов, снижающих аппетит [53].

Инулин является важнейшим запасным углеводом, накапливается в корнях и луковицах многих растений (цикорий, топинамбур, артишок, девясил, лук, чеснок и др.). В результате частичного ферментативного гидролиза инулина получают фруктаны с короткой цепью (<10 единиц) – фруктоолигосахариды (олигофруктоза, ФОС). Фруктаны инулинового типа в зависимости от степени полимеризации являются либо растворимыми, либо нерастворимыми ПВ.

Инулины не обладают адсорбирующими и гелеобразующими свойствами, но хорошо ферментируются микробиотой толстой кишки до КЦЖК, газов и молочной кислоты. Потребление инулина модулирует состав микробиома в толстой кишке, снижая отдельные виды

Firmicutes и стимулируя рост *Bacteroides* spp., особенно популяции *Bifidobacterium* spp., играющей ключевую роль в ферментации инулина. Продукты ферментации инулина способствуют благоприятным изменениям кишечной слизи, индуцируя формирование более высоких микроворсинок и более глубоких крипт, а также более плотный муциновый слой в толстой кишке. Фруктаны инулинового типа, включенные в рационы, влияют на промоторы дифференцировки клеток кишечного эпителия нейрогенин 3 и нейро D, что приводит к увеличению количества L-клеток [54].

Включение инулина (7,5%, 2 и 14 нед) в высокожировой рацион мышам дикого типа и их сородичам с нокаутом рецепторов FFAR2 в 1,5 раза повышало концентрацию PYY (84,9±19,3 пмоль/л) в крови мышей дикого типа по сравнению с уровнем гормона у контрольных животных (54,7±17,0 пмоль/л), получавших стандартный рацион без инулина. Подъем концентрации PYY у нокаутных животных оказался незначительным. На культуре кишечной ткани у мышей дикого типа, содержащихся на рационе с инулином, было выявлено увеличение популяции *Bifidobacterium* spp. и увеличение в эпителии толстой кишки количества и плотности распределения новых эндокринных клеток. Повышение количества секретирующих PYY L-клеток на 87% повлекло за собой повышение секреции PYY на 127%, а повышение количества L-клеток, секретирующих GLP-1 на 73%, повысило концентрацию GLP-1 на 54% по сравнению с уровнем у животных на рационе без инулина. Полагают, что продукты ферментации инулина активируют рецепторы GPR43/FFAR2 на апикальных мембранах L-клеток. Повышенная секреция PYY, индуцированная продуктами ферментации инулина, подавляла через орексигенные нейроны аркуатного ядра гипоталамуса продукцию NPY и AgRP. Повышение уровня GLP-1 не зависело от данных рецепторов и происходило за счет увеличения количества GLP-1-секретирующих L-клеток. За счет инкретинового эффекта GLP-1 наблюдали улучшение гомеостаза глюкозы, что вызывало снижение потребления пищи, аппетит и массу тела на ≈20% у животных дикого типа. Влияние продуктов ферментации инулина на клеточную дифференцировку благоприятствовало большей реализации потенциала PYY [55].

У лабораторных крыс при внесении в стандартную диету ФОС (10 г ФОС на 90 г корма, 4 нед) была выявлена повышенная концентрация GLP-1(7-36) в плазме и повышенная в 2 раза секреция гормона в проксимальной части толстой кишки на фоне уменьшения количества потребляемой пищи, снижения аккумуляции массы жира и прибавки массы тела. Этот эффект был также отнесен к двойному увеличению количества эндокринных L-клеток в слизистой кишки под влиянием ФОС. Авторы предположили, что конечные продукты ферментации ФОС были вовлечены в модуляцию метаболизма клеток слизистой толстой кишки, а также оказывали позитивное влияние на экспрессию гена проглюкагона. Эти наблюдения были подтверждены исследованиями *in vitro* на культуре клеток кишечного эпителия, а также

при инфузии толстой кишки бутиратом, рассматриваемым в качестве ключевого регулятора дифференциации кишечных клеток [56, 57].

Включение ФОС (10% w/w, 7 нед) в рацион экспериментальным животным с нормальной массой тела и мышам с генетически обусловленным ожирением и ожирением, индуцированным высокожировым рационом, вызывало повышенную экспрессию гена проглюкагона в проксимальной части толстой кишки, обусловившую повышенный уровень GLP-1 в портальной вене, что привело к улучшению гомеостаза глюкозы и чувствительности к лептину, снижению аккумуляции жира и прибавки массы тела. Примечательно, что у крыс, содержащихся на высокожировом рационе, при употреблении ФОС было обнаружено снижение активности фермента дипептидилпептидазы IV (деградирующего GLP-1), что также способствовало более высокому уровню в крови экспериментальных животных данного короткоживущего гормона [54]. При употреблении фруктанов разной степени полимеризации (10 г на 100 г корма, 3 нед) в экстрактах сегментов ткани кишечника и в сыворотке крови лабораторных крыс было обнаружено повышение уровня GLP-1(7-36)-амида на 45% и снижение уровня циркулирующего грелина на 25–30% по сравнению с контролем (стандартная диета) [58].

Аналогичным экспериментом на крысах, потреблявших ФОС (10% w/w, 4 нед) показано, что на фоне повышения в 1,91 раза концентрации КЦЖК в толстой кишке уровни гормональных пептидов также повышались: GLP-1 – в 3,2 и PYY – в 3,1 раза. В содержимом слепой кишки был обнаружен более высокий уровень сукцината и бутирата и относительно низкий – ацетата и пропионата по сравнению с контрольной группой. У крыс, получавших с кормом ФОС, была увеличена экспрессия гена *ffar2* в клетках дистальной части подвздошной кишки. Эти изменения за счет повышенной секреции анорексигенных пептидов привели к снижению количества потребляемой пищи на 17%, массы общего жира тела – на 35% и уменьшению прибавки массы тела на 37% по сравнению с контрольной группой животных [59]. При внесении в рацион крыс фруктанов (5%, 4 нед) из зерна ячменя и стеблей пшеницы в крови у экспериментальных животных наблюдали повышение уровня PYY и GLP-1 в 2 раза, при этом уровень лептина в плазме оставался близким к контролю, несмотря на то что масса жира снизилась на 20% по сравнению с контролем [60].

Существует мнение, что фруктаны в малых дозах (<10 г/сут) не влияют у человека на аппетит и сытость. Позитивный эффект может быть замечен только при потреблении ФОС в более высоких дозах (>16 г/сут) и при более продолжительном времени употребления (12–16 нед). Показано, что ежедневное употребление здоровыми лицами 16 г ФОС в течение 13 дней способствовало поддержанию повышенной постпрандиальной концентрации PYY в плазме, что благоприятствовало ощущению сытости и снижению потребления общей энергии на 10–11% [58, 61]. Длительное потребление

ФОС (21 г/сут, 12 нед) 49 лицами с избыточной массой тела или ожирением приводило к снижению потребления энергии на 29% и снижению массы тела на $1,03 \pm 0,43$ кг (уже к 6-й неделе) на фоне улучшения регуляции уровня глюкозы. На финальный день обследования наблюдали супрессию секреции грелина и лептина (tAUC на $\approx 20-23\%$) и повышение уровня в плазме PYY (tAUC на $\approx 13\%$), без изменения секреции GLP-1 [62].

Ежедневное потребление 30 г ФОС (8 нед) 22 лицами с избыточной массой тела и ожирением приводило к увеличению в плазме концентрации пропионата и бутирата, к подавлению аппетита и снижению потребления пищи на 12,9%, без изменения массы тела и жира у обследуемых. Со стороны гормонов регистрировали повышение концентрации PYY (на $\approx 25\%$) и незначительное повышение GLP-1 [63]. Аналогичные результаты были получены при ежедневном потреблении здоровыми лицами этой добавки (30 г, 2 нед или 35 г и более, 5 нед), вызвавшей снижение уровня глюкозы в крови, повышение секреции PYY и снижение уровня грелина [64]. Прием ФОС + пектин (15 г и 30 г/сут, 3 нед) приводил у здоровых и с избыточной массой лиц к снижению потребления энергии в зависимости от дозы на 6,6 и 10,4% по сравнению с контролем. Полагают, что комбинация этих ПВ вызывала сытость за счет растяжения стенок желудка и замедления освобождения его содержимого, действия КЦЖК на рецепторы L-клеток GPR43/FFAR2 и GPR41/FFAR3, что индуцировало повышенную продукцию аппетит-регулирующих пептидов [65].

Пектины – высокомолекулярные гетерополисахариды, присутствующие во всех наземных растениях и в ряде водорослей. Особенно много пектинов во фруктах, корнеплодах, ягодах. Физико-химические и функциональные свойства пектина определяются степенью полимеризации макромолекул и метилэтерификации карбоксильных групп остатков α -D-галактурановой кислоты основной углеводной цепи – гомогалактуронана.

Пектин – высокоферментируемый субстрат для микрофлоры толстой кишки, оказывающий благотворное влияние на кишечную микробиоту и обладающий выраженными сорбционными свойствами. Данный НПС обладает локальным и системным действием, в том числе гипогликемическим и гиполипидемическим. Физиологический эффект пектина в ЖКТ связан с высокой вязкостью и способностью волокна к образованию гелеобразной субстанции, что оказывает влияние на скорость эвакуации содержимого желудка, время кишечного транзита и на абсорбцию нутриентов [66].

В экспериментах на крысах с ожирением было исследовано влияние яблочного пектина (ЯП), добавленного в высокожировые рационы с высоким и низким содержанием белка (белок гороха и казеин молока). При включении ЯП (10% корма, 4 нед) в рационы, содержащие белки, у животных фиксировали более раннее формирование чувства сытости, что приводило к снижению на 23% количества потребляемой пищи, а также к снижению на 12% массы тела и на 44% общей массы жира. В плазме крови у животных, содержав-

шихся на высокожировом рационе с включением ЯП, обнаружили повышенный уровень PYY (168%), общего GLP-1 (151%), а также сниженный уровень лептина плазмы на 62%. При потреблении корма с ЯП и белком гороха уровень лептина снижался на 38%, а при добавлении казеина эффект отсутствовал. На пектинсодержащем рационе одновременно повышались концентрации ацетата (123%) и пропионата (118%). Высокое содержание ЯП в составе рациона в сочетании с высоким содержанием белка оказалось более эффективным для повышения сытости у животных, а также для снижения в плазме крови концентрации липидов и инсулина по сравнению с высокобелковым рационом без добавления ЯП [67].

Включение ЯП (3,3, 6,7 и 10% w/w, 4 нед) в стандартный рацион крыс с 5% целлюлозы (контроль) вызывало у животных не только дозозависимые эндокринные изменения, связанные с повышением финального уровня в плазме GLP-1 и PYY в 2,6 и 3,0 раза по сравнению с контролем, но и морфологические изменения слизистой кишки (гипертрофию слизистой оболочки, увеличение высоты и глубины крипт) уже на 8-й день эксперимента с сохранением эффекта до 4 нед. При «пектиновом» рационе у животных регистрировали большее количество *Bacteroides* и более высокое (почти в 2 раза) содержание в толстой кишке КЦЖК, которые активировали L-клетки, стимулируя секрецию гормонов сытости. Одновременно регистрировали снижение потребления пищи на 19%, массы жира – на 42% и прибавки массы тела – на 45%, как полагают авторы, еще и за счет снижения скорости опорожнения желудка, обусловленной вязкостью ПВ [67, 68].

Гуаровая камедь (гуаровая смола, камедь гуарового дерева) экстрагируется из эндосперма семян бобовых (индийская фасоль, индийская акация, гороховое дерево, *Cyamopsis tetragonolobus*); 85% гуаровой камеди представляет собой водорастворимый НПС, при растворении которого образуется высоковязкий гель благодаря высокой молекулярной массе до 200–300 кДа. Раствор гуаровой камеди в воде имеет самую высокую вязкость среди природных полисахаридов, лучшую биоразлагаемость и широко используется в качестве пищевой добавки E412.

У лабораторных крыс, содержащихся на рационе с гуаровой камедью (5% w/w, 21 сут), в слепой кишке было обнаружено 3-кратное повышение содержания КЦЖК, а в крови – повышенное содержание GLP-1 и PYY в $\approx 2,7$ раза по сравнению с показателями контрольных животных. Полагают, что повышенные концентрации GLP-1 и PYY обусловлены или стимулирующим действием КЦЖК на L-клетки, или индуцированным повышением их количества. Была выявлена позитивная корреляция между содержанием в слепой кишке КЦЖК и массой кишечной ткани. Гуаровая камедь в тонкой кишке формирует вязкую среду, замедляющую транзит нутриентов, усиливая сытость и снижая потребление пищи. Постпрандиальная повышенная секреция гормонов могла быть также следствием пролонгированного

транзита нутриентов в полости подвздошной кишки (вовлечение в «подвздошный тормоз») и нервных импульсов от эндокринных L-клеток [69].

Гуаровое волокно представляет собой растворимое невязкое волокно, полученное в результате контролируемого частичного ферментативного гидролиза гуаровой камеди. Химическая структура гуарового волокна и гуаровой камеди сходна, различие состоит лишь в меньшей длине основной цепи волокна со средней молекулярной массой ≈ 20 кДа. Гуаровое волокно по сравнению с другими ПВ ферментируется медленно, в течение более длительного времени, обеспечивая выраженный пребиотический эффект.

При включении гуарового волокна в состав диет (2,5 и 6 г на порцию еды, 2 нед) у лиц с нормальным индексом массы тела и с ожирением было обнаружено большое количество бутирата и пропионата в толстой кишке в результате длительно протекающей ферментации волокна. КЦЖК влияли на время транзита остатков пищи в толстой кишке и оказывали стимулирующее действие на L-клетки, вызывая повышенную секрецию ССК, что обеспечивало длительное ощущение сытости (более чем на 4 ч), приводило к снижению аппетита и снижению на 20% потребления калорий обследуемыми лицами [70].

Псиллиум – общее название, используемое для обозначения волокон, получаемых из растений рода *Plantago*. В высушенных и измельченных оболочках семян растений *P. ovate* и *P. psyllium* содержится наибольшее количество растворимых ПВ. Псиллиум является гелеобразующим волокном, в составе которого гелеобразующая фракция В составляет 85%; фракция остается в виде геля и в толстой кишке. Данное ПВ обладает высокой вододерживающей способностью на протяжении всего ЖКТ и низкой способностью к ферментации бактериальными штаммами толстой кишки человека.

Экспериментальным мышам в рацион с высоким содержанием жира был добавлен псиллиум (10% w/w, 12 нед), в результате чего в плазме крови животных был выявлен повышенный в 2 раза уровень GLP-1, сниженные на 70–75% уровень лептина сыворотки и на 25–30% содержание мРНК грелина по сравнению с контролем. Одновременно, начиная с 4 нед, регистрировали снижение уровня глюкозы натощак и повышающую чувствительность к инсулину на фоне снижения массы тела и массы жира у животных [71].

На молодых добровольцах ($n=16$) с нормальной массой тела было исследовано действие псиллиума, добавленного в изокалорические диеты, сбалансированные по основным макронутриентам. Псиллиум и белок сои были включены в диеты в разных количественных соотношениях: а) 7,6/2,8 г; б) 6,2/19,7 г; в) 23/2,6 г; г) 23/18,4 г. После потребления пищи, содержащей низкое количество белка и различное количество ПВ, в плазме крови была выявлена повышенная концентрация GLP-1 на фоне постпрандиального снижения в течение 2 ч глюкозы и инсулина. Однако после потребления пищи с высоким содержанием белка и высоким

уровнем ПВ (23 г) в течение первых 20 мин у обследуемых лиц в крови обнаружили снижение уровня GLP-1 ниже исходного с постепенным возвратом в течение 2 ч к препрандиальному значению, тогда как уровень общего пула PYY, наоборот, в первые 40 мин повышался и сохранялся повышенным в течение длительного времени. Уровень грелина при потреблении аналогичной тестовой диеты также снижался в первые 40 мин с последующим возвратом к исходному. Наиболее эффективное действие псиллиума было выявлено в диапазоне доз от 7,4 до 23 г. Показатели субъективного аппетита не изменялись при наличии псиллиума в диетах, содержащих разные количества белка. Данные результаты указывают на неоднозначный эффект ПВ, который зависел от присутствия в составе рациона белка как компонента пищи, традиционно рассматриваемого в качестве эффективного стимулятора сытости [72].

Влияние псиллиума тестировали при обследовании 38 женщин (1 мес) с ожирением и избыточной массой тела, в пре- и постменопаузе. При добавлении в высокоуглеводную пищу различных ПВ (12 г) – псиллиума и целлюлозы (в соотношении 3:1) и этих же ПВ в обратном соотношении (1:3), обнаружили, что оба ПВ в составе рациона в совокупности вызывали более ощутимое чувство сытости по сравнению с контролем. Оказалось, что при добавлении псиллиума в пищу подавление голода происходило более эффективно, чем при внесении целлюлозы, добавление которой вызывало более сильное чувство растяжения желудка без изменения концентрации ССК в крови. При приеме псиллиума концентрация циркулирующего ССК у обследуемых первоначально даже снижалась ($1,92 \pm 0,27$ пмоль/л против контроля $3,12 \pm 0,27$ пмоль/л), что могло быть обусловлено высокой вязкостью химуса в тонкой кишке за счет растворимого ПВ. Кроме того, время транзита углеводов до подвздошной кишки продлевалось из-за образовавшегося геля, тормозящего высвобождение продуктов гидролиза жира, необходимых для стимуляции клеток, секретирующих гормон ССК в верхней трети тонкой кишки [73].

Резистентный крахмал (RS, неперевариваемый крахмал) представляет собой крахмал или продукты его гидролиза, устойчивые к воздействию амилолитических ферментов тонкой кишки человека. RS встречается в природных крахмалосодержащих источниках (клубни картофеля, бобовые, зерна кукурузы, пшеницы, риса и других растений) и может возникать в виде модифицированных форм при переработке натурального сырья. В настоящее время RS подразделяется на 4 типа – RS1, RS2, RS3 и RS4.

Резистентный крахмал используется в производстве пищевых продуктов в качестве пищевой добавки. В толстой кишке RS становится доступным субстратом для бактерий рода *Bifidobacterium* и ферментируется с образованием КЦЖК, в основном бутирата. Потребление RS ≈ 20 г/сут позитивно влияет на гликемический и инсулиновый индекс, липидный состав крови, чувство насыщения и снижение потребления энергии [74].

Влияние RS2 (30% кукурузного RS в стандартной диете, 10 нед) исследовали в эксперименте на крысах, нормальных мышах и мышах с нокаутом гена рецептора GLP-1. На процесс ферментации RS2 в толстой кишке у животных и человека требуется обычно 2–4 сут. При действии продуктов ферментации наблюдали повышение уровней GLP-1 и PYY примерно вдвое в течение суток, а также фиксировали повышение толерантности к глюкозе у мышей с экспериментальным диабетом и снижение массы жира в теле грызунов дикого типа, но при этом данные эффекты отсутствовали у мышей, нокаутных по рецептору GLP-1 [75]. Результаты экспериментов *in vitro* на культуре эпителиальных клеток слепой кишки подтвердили заключение авторов о том, что продукты ферментации RS2 стимулируют секрецию GLP-1 и PYY [75].

В экспериментах на мышах (40 самцов, 8 нед), содержащихся на высокожировом рационе с легкоперевариваемым кукурузным крахмалом и кукурузным крахмалом, содержащим 60% RS, было показано, что рацион с высоким содержанием RS способствовал снижению уровня лептина у животных почти в 2,8 раза по сравнению с животными, потреблявшими легкоперевариваемый крахмал. Примечательно, что RS оказывал влияние на морфологию и метаболизм адипоцитов. У животных, в составе рациона которых содержался легкоперевариваемый крахмал, адипоциты были крупнее и обладали более низкой чувствительностью к инсулину [76].

Ежедневное потребление (30 г, 6 нед) кукурузного RS2 с высоким содержанием амилозы (в составе мафффинов) взрослыми здоровыми лицами с избыточной массой тела ($n=18$) приводило к улучшению гомеостаза глюкозы (снижению ее уровня в крови), почти к двукратному снижению концентрации лептина, при этом регистрировали повышение уровня PYY, которое авторы связали со стимуляцией секреции гормона повышенным содержанием КЦЖК в дистальной части кишечника [77]. У здоровых лиц ($n=28$), употреблявших в составе завтрака цельнозерновой ржаной хлеб с добавлением кукурузной муки, содержавшей 60% RS2, также было обнаружено повышение уровня PYY (через 120 мин после еды), обусловленное стимулирующим действием продуктов ферментации RS2 на L-клетки [78].

Альгинаты. Источником данных НПС являются бурые морские водоросли. Альгинаты, образуя гель в желудке, вызывают повышенное растяжение его стенок, торможение скорости кишечной абсорбции нутриентов, модулируя инсулиногликемический ответ, т.е. реализуют свое действие посредством физиологических механизмов, связанных с вязкостью, высокой вододерживающей способностью, длительным контактом с химусом. Несмотря на то что гель слабо ферментируется в толстой кишке, альгинаты оказывают позитивное влияние на сытость и подавляют чувство голода. Полагают, что альгинат (от 0,25 до 15 г) эффективен в контроле над аппетитом у здоровых людей, снижая калорийность пищи и субъективный аппетит, влияя на массу тела. Однако, в отличие от пектина

и β -глюканов, влияющих на секрецию гормонов сытости, эффект альгината (капсулы 405 мг, 3 раза/сут, 7 сут + по 6 капсул на 8–10-е сутки) на секрецию CCK, GLP-1 и PYY у лиц с ожирением и избыточной массой тела ($n=48$) не выявлен [79, 80].

Целлюлоза представляет собой структурный компонент стенок растительных клеток. Богатыми источниками ПВ являются зерновые и отруби, фрукты, овощи, орехи. Интерес к этому виду ПВ обусловлен его вкладом в регуляцию массы тела за счет более быстрого насыщения во время потребления пищи с грубыми волокнами и сытости после еды. Предположения о механизмах действия целлюлозы на гормоны сытости ограничены и противоречивы. Целлюлоза резистентна к биологической деградации, обладает низкой вязкостью, набухает, увеличивая объем пищи и растяжение желудка.

В экспериментах на крысах было обнаружено, что уровень PYY в крови портальной вены возрастал на 14% при внесении в корм целлюлозы (5%, 21 день), тогда как уровень GLP-1 снижался примерно на 25% по сравнению с контролем [69]. В некоторых работах, однако, показано, что внесение целлюлозы в корм крысам в количестве 10% (4 нед) не влияет на уровень данных гормонов при сравнении с аналогичными показателями контроля, содержавшего 5% этого ПВ [67]. Добавка экспериментальным мышам целлюлозы (10% w/w, 12 нед) в рацион с высоким содержанием жира не повлияла на секрецию GLP-1 и мПНК грелина, но уровень лептина в сыворотке крови оказался выше на 30% по сравнению с показателем мышей, содержащихся на высокожировой диете [71].

Ежедневное потребление 30 г целлюлозы лицами с избыточной массой тела и ожирением приводило к снижению субъективного чувства голода и аппетита и к уменьшению на 16,4% потребления энергии. Влияние этого ПВ на секрецию гормональных пептидов оказалось небольшим: уровень PYY возрастал на $\approx 10\%$, а GLP-1 – на $\approx 15\%$ [63].

Таким образом, ПВ модифицируют деятельность ЖКТ и посредством различных механизмов оказывают влияние на секрецию аппетит-регулирующих гормонов, способствующих ранним сигналам насыщения и пролонгированным сигналам сытости.

Заключение

ПВ в составе обычного рациона, обогащенных или функциональных пищевых продуктов либо в виде биологически активных добавок к пище влияют на процессы пищеварения и усвоения пищи посредством различных физиологических механизмов, в основе которых лежат биологические и физико-химические свойства ПВ: гидрофильность, вязкость, способность к гелеобразованию, ферментируемость под действием микрофлоры толстого кишечника. ПВ посредством изменения моторики ЖКТ, замедления абсорбции нутриентов в тонкой

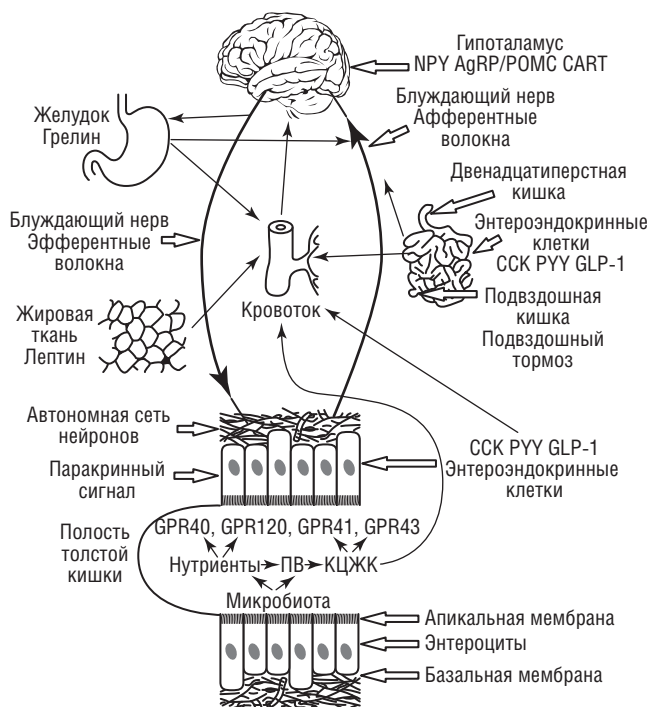


Схема нейрогуморальной регуляции секреции гастроинтестинальных гормонов в системе взаимодействия «кишечник–мозг» с вовлечением микробиоты и пищевых волокон

The influence of dietary fiber on the neurohumoral regulation of the secretion of gastrointestinal peptide hormones

AgRP – агути-родственный белок; CART – транскрипт, регулируемый кокаин-амфетамином; CCK – холецистокинин; GPR41, GPR43 – рецепторы короткоцепочечных жирных кислот; GPR40, GPR120 – рецепторы средне- и длинноцепочечных свободных жирных кислот; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид-1; NPY – нейропептид Y; POMC – проопиомеланокортин; PYY – пептид YY; КЦЖК – короткоцепочечные жирные кислоты: ацетат, бутират, пропионат; ПВ – пищевые волокна.

кишке, изменения состава микробиоты, соотношения продуктов ферментации ПВ в толстой кишке оказывают влияние на секрецию гормональных пептидов ЖКТ и жировой ткани, подавляя или стимулируя их биосинтез и секрецию.

Гастроинтестинальные гормоны, вовлеченные в гомеостатическую регуляцию потребления и расхода энергии, играют существенную роль в формировании

чувства голода, насыщения и сытости, способствуя регуляции аппетита и поддержанию нормальной массы тела. Контроль над потреблением энергии осуществляется через коммуникативный механизм связи между ЖКТ и ЦНС посредством гуморальных сигналов благодаря циркулирующим в кровотоке гормонам и посредством нейроэндокринных сигналов – стимуляции специфических нейронных рецепторов в гипоталамусе, на терминалах блуждающего нерва, эндокринных L-клетках слизистой оболочки тонкой и толстой кишки и рецепторов периферических органов (см. рисунок).

Кишечные пептиды CCK, GLP-1, PYY как физиологические регуляторы потребления пищи являются основными компонентами оси «кишечник–мозг» и играют роль сигналов сытости, ограничивая избыточное потребление пищи. Изменения моторики ЖКТ, усиление активации «подвздошного тормоза», вызванные ПВ, пролонгируют контакт нутриентов с L-клетками, оказывая стимулирующее действие на освобождение кишечных гормонов. Продукты ферментации ПВ кишечной микробиотой – КЦЖК – активируют гормональные рецепторы на эндокринных клетках, стимулируя биосинтез и секрецию аппетит-регулирующих гормонов, влияют на промоторы клеточной дифференцировки, вызывая увеличение количества гормон-продуцирующих клеток, способствуют изменению метаболизма и морфологии эндокринных клеток. Адипокины, в числе которых лептин, также являются сигнальными молекулами, передавая в гипоталамус информацию о запасе энергии, участвуя в регуляции пищевого поведения.

Модуляция секреции гастроинтестинальных гормонов компонентами пищи, в том числе ПВ, может служить одной из стратегий, направленных на контроль над аппетитом, на предотвращение аккумуляции жировой массы и снижение избыточной массы тела, на улучшение гомеостаза глюкозы, профилактику ожирения и сахарного диабета 2 типа. Включая в пищевой рацион продукты растительного происхождения или эффективные ПВ (пектины, фруктаны инулинового типа, β-глюканы) в виде функциональных продуктов или биологически активных добавок к пище возможно промотировать благоприятный профиль эндогенных гастроинтестинальных гормонов, обеспечивающий снижение аппетита и поддержание нормальной массы тела.

Сведения об авторах

Ефимцева Элеонора Африкановна (Eleonora A. Efimtseva) – старший научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация)

E-mail: el.efimz@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0144-854X>

Челпанова Тамара Ивановна (Tamara I. Chelpanova) – научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация)

E-mail: chelpanova@physiol.komisc.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3477-0973>

Литература/References

1. Barber T.M., Kabisch S., Pfeiffer A.F.H., Weickert M.O. The health benefits of dietary fibre. *Nutrients*. 2020; 12 (10): 3209. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12103209> URL: www.mdpi.com/journal/nutrients
2. De Graaf C., Blom W.A.M., Smeets P.A.M., Stafleu A., Hendriks H.F.J. Biomarkers of satiation and satiety. *Am J Clin Nutr*. 2004; 79 (6): 946–61. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/79.6.946>
3. Benelam B. Satiation, satiety and their effects on eating behavior. *Nutr Bull*. 2009; 34 (2): 126–73. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1467-3010.2009.01777.x>
4. Abdalla M.M.I. Central and peripheral control of food intake. *Endocr Regul*. 2017; 51 (1): 52–70. DOI: <https://doi.org/10.1515/enr-2017-0006>
5. Prinz P., Stengel A. Control of food intake by gastrointestinal peptides: mechanisms of action and possible modulation in the treatment of obesity. *J Neurogastroenterol Motil*. 2017; 23 (2): 180–96. DOI: <https://doi.org/10.5056/jnm16194>
6. Gribble F.M., Reiman F. Function and mechanisms of enteroendocrine cells and gut hormones in metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15 (4): 226–37. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0168-8>
7. Müller T.D., Nogueiras R., Andermann M.L., et al. Ghrelin. *Mol Metab*. 2015; 4: 437–60.
8. Fernandez G., Cabral A., Cornejo M.P., Francesco P.N., Garsia-Romero G., Reynaldo M., et al. Des-acyl ghrelin directly targets the arcuate nucleus in a ghrelin receptor independent manner and impairs the orexigenic effect of ghrelin. *J Neuroendocrinol*. 2016; 28 (2): 12349. DOI: <https://doi.org/10.1111/jne.12349>
9. Schaeffer M., Langlet F., Lafont C., et al. Rapid sensing of circulating ghrelin by hypothalamic appetite-modifying neurons. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110 (4): 1512–17. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1212137110>
10. Cummings D.E. Ghrelin and the short- and long-term regulation of appetite and body weight. *Physiol Behav*. 2006; 89 (1): 71–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.05.022>
11. Mihalache L., Gherasim A., Niță O., Unquareanu M.C., Padureanu S.S., Gavril R.S., et al. Effects of ghrelin in energy balance and body weight homeostasis. *Hormones (Athens, Greece)*. 2016; 15 (2): 186–96. DOI: <https://doi.org/10.14310/horm.2002.1672>
12. Park H.K., Ahima R.S. Physiology of leptin: energy homeostasis, neuroendocrine function and metabolism. *Metabolism*. 2015; 64 (1): 24–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.08.004>
13. Zhou Y., Rui L. Leptin signaling and leptin resistance. *Front Med*. 2013; 7 (2): 207–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11684-013-0263-5>
14. Ronveaux C.C., Tome D., Rabould H.E. Glucagon-like peptide 1 interacts with ghrelin and leptin to regulate glucose metabolism and food intake through vagal afferent neuron signaling. *J Nutr*. 2015; 145 (4): 672–80. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.114.206029>
15. Parker H.E., Gribble F.M., Reiman F. The role of gut endocrine cells in control of metabolism and appetite. *Exp Physiol*. 2014; 99 (9): 1116–20. DOI: <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2014.079764>
16. Gribble F.M., Reimann F. Enteroendocrine cells: chemosensors in the intestinal epithelium. *Annu Rev Physiol*. 2016; 78: 277–99. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-021115-105439>
17. Dockray G.J. Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr Opin Pharmacol*. 2013; 13 (6): 954–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2013.09.007>
18. Ye L., Liddle R.A. Gastrointestinal hormones and the gut connectome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2017; 24 (1): 9–14. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000299>
19. Li J., An R., Zhang Y., Li X., Wang S. Correlations of macronutrient-induced functional magnetic resonance imaging signal changes in human brain and gut hormone responses. *Am J Clin Nutr*. 2012; 96 (2): 275–82. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.037440>
20. Dockrey G.J. Cholecystokinin. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012; 19 (1): 8–12. DOI: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32834eb77d>
21. Overduin J., Gibbs J., Cummings D.E., Reeve J.R. Jr. CCK-58 elicits both satiety and satiation in rats while CCK-8 elicits only satiation. *Peptides*. 2014; 54: 71–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.01.008>
22. Sensfuss U., Kruse T., Skyggebjerg R.B., Uldam H.K., Vestergaard B., Huus K., et al. Structure-activity relationships and characterization of highly selective, long-acting, peptide-based cholecystokinin 1 receptor agonists. *J Med Chem*. 2019; 62 (3): 1407–19. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01558>
23. Batterham R.L., Ffytche D.H., Rosenthal J.M., Zelaya F.O., Barker G.J., Withers D.J., et al. PYY modulation of cortical and hypothalamic brain areas predicts feeding behaviour in humans. *Nature*. 2007; 450 (7166): 106–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature06212>
24. Wu Y., He H., Cheng Z., Bai Y., Ma X. The role of neuropeptide Y and peptide YY in the development of obesity via gut-brain axis. *Curr Protein Pept Sci*. 2019; 20 (7): 750–8. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389203720666190125105401>
25. Kjaergaard M., Salinas C.B.G., Rehfeld J.F., Secher A., Raun K., Wulf B.S. PYY (3-36) and exendin-4 reduce food intake and activate neuronal circuit in a synergistic manner in mice. *Neuropeptides*. 2019; 73: 89–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.npep.2018.11.004>
26. Smith N.R., Hackett T.A., Galli A., Flynn C.R. GLP-1: molecular mechanisms and outcomes of a complex signaling system. *Neurochem Int*. 2019; 128: 94–105. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2019.04.010>
27. Näslund E., Hellström P.M. Appetite signaling: From gut peptides and enteric nerves to brain. *Physiol Behav*. 2007; 92 (1–2): 256–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.05.017>
28. Tolhurst G., Heffron H., Lam Y.S., Parker H.E., Habib A.M., Diakogiannaki E., et al. Short-chain fatty acids stimulate glucagon-like peptide-1 secretion via the G-protein-coupled receptor FFAR2. *Diabetes*. 2012; 61 (2): 364–71. DOI: <https://doi.org/10.2337/db11-1019>
29. Astrup A., Rössner S., Van Gaal L., Rissanen A., Niskanen L., Al Hakim M., et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*. 2009; 374 (9701): 1606–16. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61375-1)
30. De Silva A., Salem V., Long C.J., Makwana A., Newbould R.D., Rabiner E.A., et al. The gut hormones PYY₃₋₃₆ and GLP-1₇₋₃₆ amide reduce food intake and modulate brain activity in appetite centers in humans. *Cell Metab*. 2011; 14 (5): 700–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.09.010>
31. Codex Alimentarius Commission. Thirty Second Session. Rome, 29 June – 4 July 2009.
32. Capuano E. The behavior of dietary fiber in gastrointestinal tract determines its physiological effect. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017; 57 (16): 3543–64. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2016.1180501>
33. Wanders A.J., Jonathan M.C., van den Borne J.J.G.C., Mars M., Schols H.A., Feskens E.J.M., et al. The effects of bulking viscous and gel-forming dietary fibres on satiation. *Br J Nutr*. 2013; 109 (7): 1330–7. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114512003145>
34. De Graaf C. Texture and satiation: the role of oro-sensory exposure time. *Physiol Behav*. 2012; 107 (4): 496–501. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.008>
35. Flood-Obbagy J.E., Rolls B.J. The effect of fruit in different forms on energy intake and satiety at a meal. *Appetite*. 2009; 52 (2): 416–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2008.12.001>
36. Alexander C., Swanson K.S., Fahey G.C., Garleb K.A. Perspective: physiologic importance of short-chain fatty acids from nondigestible carbohydrate fermentation. *Adv Nutr*. 2019; 10 (4): 576–89. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz004>

37. Lopez-Cepero A.A., Palacios C. Association of the intestinal microbiota and obesity. *PR Health Sci J.* 2015; 34 (2): 60–4.
38. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104 (3): 979–84. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
39. DenBesten G., van Eunen K., Groen A.K., Venema K., Reijngoud D.-J., Bakker B.M. The role of short-chain fatty acids in the interplay between diet, gut microbiota, and host energy metabolism. *J Lipid Res.* 2013; 54 (9): 2325–40. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R036012>
40. Koh A., De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Bäckhed F. From dietary fiber to host physiology: short-chain fatty acids as key bacterial metabolites. *Cell.* 2016; 165 (6): 1332–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>
41. Nohr M.K., Pedersen M.H., Gille A., Egerod K.L., Engelstoft M.S., Husted A.S., et al. GPR41/FFAR3 and GPR43/FFAR2 as cosensors for short-chain fatty acids in enteroendocrine cells vs FFAR3 in enteric neurons and FFAR2 in enteric leukocytes. *Endocrinology.* 2013; 154 (10): 3552–64. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2013-1142>
42. Larrauffe P., Martin-Gallausiaux C., Lapaque N., Dore J., Gribble F.M., Reimann F., Blottiere H.M. SCFAs strongly stimulate PYY production in human enteroendocrine cells. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 74. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18259-0>
43. Habib A.M., Richards P., Rogers G.J., Reimann F., Gribble F.M. Co-localisation and secretion of glucagon-like peptide 1 and peptide YY from primary cultured human L cells. *Diabetologia.* 2013; 56 (6): 1413–16. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2887-z>
44. Bauer P.V., Hamr S.C., Duca F.A. Regulation of energy balance by a gut–brain axis and involvement of the gut microbiota. *Cell Mol Life Sci.* 2016; 73 (4): 737–55. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-015-2083-z>
45. Chambers E.S., Viardot A., Psichas A., Morrison D.J., Murphy K.G., Zac-Varghese S.E.R., et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015; 64 (11): 1744–54. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307913>
46. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M., Lizarbe B., Cerdan S., Brody L., et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014; 5: 3611. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms4611>
47. Beck E.J., Tapsell L.C., Batterham M.J., Tosh S.M., Huang X.-F. Increases in peptide YY levels following oat beta-glucan ingestion are dose-dependent in overweight adults. *Nutr Res.* 2009; 29 (10): 705–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2009.09.012>
48. Beck E.J., Tosh S.M., Batterham M.J., Tapsell L.C., Huang X.-F. Oat β -glucan increases postprandial cholecystokinin levels, decreases insulin response and extends subjective satiety in overweight subjects. *Mol Nutr Food Res.* 2009; 53 (10): 1343–51. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800343>
49. Miyamoto J., Watanabe K., Taira S., Kasubuchi M., Li X., Irie J., et al. Barley β -glucan improves metabolic condition via short-chain fatty acids produced by gut microbial fermentation in high fat diet fed mice. *PLoS One.* 2018; 13 (4): e0196579. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0196579>
50. Huang X-F., Yu Y., Beck E.J., South T., Li Y., Batterham M.J., et al. Diet high in oat β -glucan activates the gut-hypothalamic (PYY₃₋₃₆-NPY) axis and increases satiety in diet-induced obesity in mice. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55 (7): 1118–21. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201100095>
51. Karhunen L.J., Juvonen K.R., Huotari A., Purhonen A.K., Herzig K.H. Effect of protein, fat, carbohydrate and fibre on gastrointestinal peptide release in humans. *Regul Pept.* 2008; 149 (1–3): 70–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.regpep.2007.10.008>
52. Vitaglione P., Lumaga R.B., Stanzione A., Scalfi L., Fogliano V. beta-Glucan-enriched bread reduces energy intake and modifies plasma ghrelin and peptide YY concentrations in the short term. *Appetite.* 2009; 53 (3): 338–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2009.07.013>
53. Lumaga R.B., Azzali D., Fogliano V., Scalfi L., Vitaglione P. Sugar and dietary fibre composition influence, by different hormonal response, the satiating capacity of a fruit-based and a β -glucan-enriched beverage. *Food Funct.* 2012; 3 (1): 67–75. DOI: <https://doi.org/10.1039/c1fo10065c>
54. Delzenne N.M., Cani P.D., Neyrinck A.M. Modulation of glucagon-like peptide 1 and energy metabolism by inulin and oligofructose: experimental data. *J Nutr.* 2007; 137 (suppl 11): 2547S–51S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/137.11.2547S>
55. Brooks L., Viardot A., Tsakmaki A., Stolarczyk E., Howard J.K., Cani P.D., et al. Fermentable carbohydrate stimulates FFAR2-dependent colonic PYY cell expansion to increase satiety. *Mol Metab.* 2017; 6 (1): 48–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2016.10.011>
56. Nilsson U., Nyman M. Short-chain fatty acid formation in the hindgut of rats fed oligosaccharides varying in monomeric composition, degree of polymerization and solubility. *Br J Nutr.* 2005; 94 (5): 705–13. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn20051531>
57. Cani P.D., Hoste S., Guiot Y., Delzenne N.M. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *Br J Nutr.* 2007; 98 (1): 32–7. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114507691648>
58. Cani P.D., Dewever C., Delzenne N.M. Inulin-type fructans modulate gastrointestinal peptides involved in appetite regulation (glucagon-like peptide-1 and ghrelin) in rats. *Br J Nutr.* 2004; 92 (3): 521–6.
59. Adam C.L., Williams P.A., Dalby M.J., Garden K., Thomson L.M., Richardson A.J., et al. Different types of soluble fermentable dietary decrease food intake, body weight gain and adiposity in young adult male rats. *Nutr Metab.* 2014; 11: 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-36>
60. Belobrajdic D.P., Jenkins C.L.D., Christophersen C.T., Bird A.R. Cereal fructan extracts alter intestinal fermentation to reduce adiposity and increase mineral retention compared to oligofructose. *Eur J Nutr.* 2019; 58 (7): 2811–21. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-018-1830-y>
61. Verhoef S.P.M., Meyer D., Westerterp K.R. Effects of oligofructose on appetite profile, glucagon-like peptide 1 and peptide YY₃₋₃₆ concentrations and energy intake. *Br J Nutr.* 2011; 106 (11): 1757–62. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114511002194>
62. Parnell J.A., Reimer R.A. Weight loss during oligofructose supplementation is associated with decreased ghrelin and increased peptide YY in overweight and obese adults. *Am J Clin Nutr.* 2009; 89 (6): 1751–59. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27465>
63. Daud N.M., Ismail N.A., Thomas E.L., Fitzpatrick J.A., Bell J.D., Swann J.R., et al. The impact of oligofructose on stimulation of gut hormones, appetite regulation and adiposity. *Obesity (Silver Spring).* 2014; 22 (6): 1430–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20754>
64. Pedersen C., Lefevre S., Peters V., Patterson M., Ghatei M.A., Morgan L.M., et al. Gut hormone release and appetite regulation in healthy non-obese participants following oligofructose intake. A dose-escalation study. *Appetite.* 2013; 66: 44–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2013.02.017>
65. Savastano D.M., Hodge R.J., Nunez D.J., Walker A., Kapikian R. Effect of two dietary fibers on satiety and glycemic parameters: a randomized, double-blind, placebo-controlled, exploratory study. *Nutr J.* 2014; 13: 45. DOI: <https://doi.org/10.1186/1475-2891-13-45>
66. Jiang T., Gao X., Wu C., Tian A., Lei Q., Bi J., et al. Apple-derived pectin modulates gut microbiota, improves gut barrier function, and attenuates metabolic endotoxemia in rats with diet-induced obesity. *Nutrients.* 2016; 8 (3): 126. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8030126>
67. Adam C.L., Gratz S.W., Peinado D.I., Thomson L.M., Garden K.E., Williams P.A., et al. Effects of dietary fibre (pectin) and/or increased protein (casein or pea) on satiety, body weight, adiposity and caecal fermentation in high fat diet-induced obese rats. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155871. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155871>
68. Adam C.L., Williams P.A., Garden K.E., Thomson L.M., Ross A.W. Dose-dependent effects of a soluble dietary fibre (pectin) on

- food intake, adiposity, gut hypertrophy and gut satiety hormone secretion in rats. *PLoS One*. 2015; 10 (1): e0115438 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0115438>
69. Shimada R., Yoshimura M., Murakami K., Ebihara K. Plasma concentrations of GLP-1 and PYY in rats fed dietary fiber depend on the fermentability of dietary fiber and respond to an altered diet. *Int J Clin Nutr Diet*. 2015; 1 (1): 103. DOI: <https://doi.org/10.15344/2456-8171/2015/103>
 70. Rao T.P. Role of guar fiber in appetite control. *Physiol Behav*. 2016; 164 (pt A): 277–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.06.014>
 71. Wang Z.Q., Zuberi A.R., Zhang X.H. Macgowan J., Qin J., Ye X., et al. Effects of dietary fibers on weight gain, carbohydrate metabolism and gastric ghrelin gene expression in mice fed a high-fat diet. *Metabolism*. 2007; 56 (12): 1635–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2007.07.004>
 72. Karhunen L.J., Juvonen K.R., Flander S.M., Liukkonen K.-H., Lähteenmäki L., Siloaho M., et al. A psyllium fiber-enriched meal strongly attenuates postprandial gastrointestinal peptide release in healthy young adults. *J Nutr*. 2010; 140 (4): 737–44. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.109.115436>
 73. Burton-Freeman B., Liyanage D., Rahman S., Edirisinghe I. Ratios of soluble and insoluble dietary fibers on satiety and energy intake in overweight pre- and postmenopausal women. *Nutr Healthy Aging*. 2017; 4 (2): 157–68. DOI: <https://doi.org/10.3233/NHA-160018>
 74. DeMartino P., Cockburn D.W. Resistant starch: impact on the gut microbiome and health. *Curr Opin Biotechnol*. 2020; 61: 66–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2019.10.008>
 75. Zhou J., Martin R.J., Raggio A.M., Chen L., McCutcheon K., Keenan M.J. The importance of GLP-1 and PYY in resistant starch's effect on body fat in mice. *Mol Nutr Food Res*. 2015; 59 (5): 1000–3. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400904>
 76. So P.-W., Yu W.-S., Kuo Y.-T., Wasserfall C., Goldstone A.P., Bell J.D., et al. Impact of resistant starch on body fat patterning and central appetite regulation. *PLoS One*. 2007; 2 (12): e1309. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0001309>
 77. Maziarz M.P., Preisendanz S., Juma S., Imrhan V., Prasad C., Vijayagopal P. Resistant starch lowers postprandial glucose and leptin in overweight adults consuming a moderate-to-high-fat diet: a randomized-controlled trial. *Nutr J*. 2017; 16 (1): 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0235-8>
 78. Sandberg J.C., Björck I.M.E., Nilsson A.C. Effects of whole grain rye, with and without resistant starch type 2 supplementation, on glucose tolerance, gut hormones, inflammation and appetite regulation in an 11–14.5 hour perspective; a randomized controlled study in healthy subjects. *Nutr J*. 2017; 16 (1): 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0246-5>
 79. Odunsi S.T., Vázquez-Roque M.I., Camilleri M., Papathanasopoulos A., Clark M.M., Wodrich L., et al. Effect of alginate on satiation, appetite, gastric function and selected gut satiety hormones in overweight and obesity. *Obesity*. 2010; 18 (8): 1579–84. DOI: <https://doi.org/10.1038/oby.2009.421>
 80. Jensen M.G., Knudsen J.C., Viereck N., Kristensen M., Astrup A. Functionality of alginate based supplements for application in human appetite regulation. *Food Chem*. 2012; 132 (2): 823–29. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.042>

Для корреспонденции

Елизарова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
 Телефон: (916) 561-16-56
 E-mail: enota--@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5300-8688>

Брагина Т.В.¹, Елизарова Е.В.¹, Шевелева С.А.²

Микробиота кишечника спортсменов

Intestinal microbiote of athletes

Bragina T.V.¹, Elizarova E.V.¹, Sheveleva S.A.²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

В силу новых данных, полученных в последнее десятилетие, микробиота кишечника стала таргетной точкой воздействия на организм. Но на сегодняшний день знания о возможном влиянии физической активности и занятий спортом на состав микробиоты кишечника и, как следствие, на организм ограничены.

Цель данного обзора – обобщить текущие знания о микробиоте кишечника здоровых людей с разными уровнями физической активности: от спортсменов до физически неактивных людей, выявить закономерности в составе микробиоты различных обследуемых групп.

Материал и методы. Был проведен систематический поиск в электронных базах данных, включая EMBASE, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar и eLIBRARY. Поиск был проведен с использованием ключевых слов и логических операторов. В обзор включены следующие исследования: а) перекрестные исследования, направленные на сравнение микробиома кишечника субъектов с различной физической активностью; б) исследования с участием здоровых взрослых женщин и мужчин (18–45 лет); в) исследования, написанные на английском и русском языках. Исключены исследования, содержащие изменение питания, потребление пробиотиков или пребиотиков, а также исследования, посвященные физической активности у больных людей.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Брагина Т.В., Елизарова Е.В., Шевелева С.А. Микробиота кишечника спортсменов // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 36–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-36-52>

Статья поступила в редакцию 18.06.2021. Принята в печать 22.07.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Bragina T.V., Elizarova E.V., Sheveleva S.A. Intestinal microbiote of athletes. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 36–52. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-36-52> (in Russian)

Received 18.06.2021. Accepted 22.07.2021.

Результаты. Всего было получено 743 статьи, из них полностью соответствовали критериям поиска 14 статей, частично соответствовала 101 статья. Анализ данных этих работ свидетельствовал о заметных различиях в микробиоте между спортсменами и людьми, ведущими неактивный образ жизни: у спортсменов зарегистрировано большее α -разнообразие микробиоты, при этом снижен уровень микроорганизмов филума *Bacteroidetes*; и у спортсменов, и у людей, ведущих активный образ жизни, повышено количество бактерий *Akkermansia* и *Faecalibacterium*. Разные уровни физической активности у физически активных людей, согласно уровням кардиореспираторной выносливости, не влияли на уровень α - и β -разнообразия. При анализе влияния на микробиоту нагрузок при различных спортивных дисциплинах и уровней квалификаций обнаружена связь с повышением α -разнообразия у профессионалов и спортсменов высокой квалификации с относительным содержанием ряда бактерий (*Methanobrevibacter smithii* у профессиональных велосипедистов; *Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Oscillibacter*, *Bilophila*, *Megasphaera* у спортсменов высокой квалификации боевых искусств ушу; *Eubacterium rectale*, *Polynucleobacter needarius*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides vulgatus*, *Gordonibacter massiliensis* у спортсменов международного уровня различных видов спорта) и выявлены определенные роды бактерий (*Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Oscillibacter*, *Bilophila*) у высокоэффективных спортсменов.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о более высоких относительных долях эффективных членов микробиоты, которые участвуют в ферментации сложных полисахаридов и продукции короткоцепочечных жирных кислот, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium hallii*, *Phascolarctobacterium*, *Eubacterium rectale*, а также *Methanobrevibacter smithii*, который увеличивает эффективность ферментации у многих таксонов бактерий в кишечнике за счет использования газообразного водорода (H_2) и формиата для восстановления диоксида углерода (CO_2) до метана. Необходимо изучение других членов микробиологического сообщества, которое приведет к лучшему пониманию адаптации микробиоты кишечника к уровню физической активности и ее потенциально положительного воздействия на метаболизм и выносливость организма.

Ключевые слова: упражнения, физическая активность, спортсмены, микробиота кишечника

The intestinal microbiota, due to new data on its functions obtained in the last decade, has become a new target point of influence on the organism. However, nowadays knowledge about the possible impact of physical activity and sports on the composition of the gut microbiota and, as a result, on the organism is limited.

The aim of this review was to summarize current knowledge about the gut microbiota of healthy people with different levels of physical activity (from athletes to physically inactive people), and to identify patterns in the composition of the microbiota of various surveyed groups.

Material and methods. A systematic search was carried out in electronic databases including EMBASE, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar and eLIBRARY. The search process was carried out using keywords and logical operators. We included the following studies in our review: a) crossover studies comparing the gut microbiome of subjects with different physical activity; b) studies involving healthy adult women and men (18–45 years old); c) studies written in English and Russian. We excluded studies containing dietary changes, consumption of probiotics or prebiotics, and studies of physical activity in sick people.

Results and discussion. Total 743 articles were received, of which 14 articles fully met the search criteria, and 101 articles partially corresponded. An analysis of the data from these studies indicated noticeable differences in the microbiota between athletes and people leading an sedentary lifestyle: the athletes had a greater α -diversity of the microbiota, while the level of microorganisms of the phylum *Bacteroidetes* was reduced; *Akkermansia* and *Faecalibacterium* bacteria are elevated in athletes and people with active lifestyles. Different levels of physical activity in physically active people according to the levels of cardiorespiratory endurance did not affect the level of α - and β -diversity. When analyzing the effect of loads on the microbiota in various sports disciplines and skill levels, a connection was found with an increase in α -diversity in professionals and highly qualified athletes, with the relative content of series of bacteria (*Methanobrevibacter smithii* in professional cyclists; *Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Oscillibacter*, *Bilophila*, *Megasphaera* in athletes of high martial arts qualifications of wushu; *Eubacterium rectale*, *Polynucleobacter needarius*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides vulgatus*, *Gordonibacter massiliensis* in athletes of international level of various sports), and certain genera of bacteria have been identified (*Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Beslibacterium*).

Conclusion. The data obtained indicate a higher relative proportion of microbiota effective members, which are involved in the fermentation of complex polysaccharides and the production of short-chain fatty acids such as *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium hallii*, *Phascolarctobacterium*, *Eubacterium rectale*, and *Methanobrevibacter smithii*, which increases the fermentation efficiency of many bacterial taxa in the gut by using hydrogen gas (H_2) and formate to reduce carbon dioxide (CO_2) to methane. There is a need to study other members of the microecological community, leading to a better understanding of the adaptation of the gut microbiota to levels of physical activity and its potentially positive effects on metabolism and endurance.

Keywords: exercise, physical activity, athletes, intestinal microbiota

Микробиота кишечника – это сложноорганизованная экосистема, состоящая из бактерий, архей, грибов, простейших и вирусов, которые воздействуют на иммунитет и метаболизм организма-хозяина. В ней преобладают такие бактериальные филумы, как *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, а также постоянно присутствуют представители филумов *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Euryarchaeota* [1].

На состав микробиоты кишечника влияет множество факторов, от внешних (рацион питания [2–4], циркадные

ритмы [5], физическая активность [6], прием препаратов [7]) до внутренних факторов (генетика [8, 9], возраст хозяина [10], наличие заболеваний [11]), которые изменяют численность и разнообразие бактерий в кишечнике. Состав микробиоты при воспалительных заболеваниях кишечника [12], сахарном диабете 2 типа [13], артериальной гипертензии [14], колоректальном раке [15] отличается от микробиоты контрольных здоровых групп. Поскольку при исследовании микробиоты кишечника не удается одновременно оценить

такое множество факторов, это приводит к тому, что понятие «здоровый микробиом» [11, 16, 17] до сих пор не сформировано. Изменение разнообразия микроорганизмов с уменьшением количества полезных микроорганизмов, с компенсаторным разрастанием условно-патогенных микроорганизмов влияет на метаболизм организма [18, 19]. При ожирении увеличивается отношение *Bacteroidetes* к *Firmicutes* [20, 21] по сравнению с таковым у обследуемых с нормальной массой тела, что отражает способность *Bacteroidetes* к аккумуляции энергии из поступивших пищевых веществ [22]. Несколько исследований указывают на то, что микробиота кишечника способствует метаболическому синдрому через модуляцию энергетического метаболизма организма-хозяина. Сначала доказательства были получены в результате экспериментов на мышах-гнотобионтах (мыши, лишённые кишечных микробов). Мыши-гнотобионты набирали массу тела медленнее на «западной диете» (41% жир; 41% легкоусвояемых углеводов) по сравнению с обычными мышами, в частности за счет повышенной активации АМФ-активированной протеинкиназы в печени и мышцах, что привело к более высокому окислению жирных кислот в периферических органах [23]. В 2006 г. P.J. Turnbaugh и соавт. показали, что микробиота кишечника мышей с ожирением широко представлена генами, участвующими в абсорбции и преобразовании неперевариваемых полисахаридов в доступные субстраты для хозяина, что приводит к увеличению биодоступности энергии. Более того, колонизация мышей-гнотобионтов микробиотой мышей с ожирением вызвала более высокий прирост жировой массы, чем наблюдаемый прирост у мышей, колонизированных кишечными микробами от тощих мышей, независимо от структуры питания [24]. Подобные результаты наблюдали у людей. При трансплантации микробиоты кишечника от близнецов к мышам-гнотобионтам мыши, колонизированные микробами от тучного близнеца, набирали больше жировой массы, чем мыши, получавшие микробиоту от близнеца с нормальной массой тела, хотя обе группы получали диету с низким содержанием жиров и высоким содержанием клетчатки. Эти результаты дополнительно демонстрируют роль кишечных микробов в расходовании и запасании энергии и развитии ожирения и других метаболических изменений, при которых энергетический обмен может усиливаться. Физические упражнения являются состоянием, при котором повышается расходование энергии, и при этом она должна направляться организмом на выполнение мышечной работы.

На сегодняшний день опубликовано много работ, посвященных изменению состава микробиоты кишечника при различных патологических состояниях и влиянию физических нагрузок на ее состав при этих нозологиях. Физические упражнения оказывают влияние не только на модуляцию кишечной микробиоты, но и снижают уровень эндотоксинемии у людей, ведущих малоподвижный образ жизни [25]. При исследовании влияния различных режимов тренировок (спринтерских забегов и длительных тренировок средней интенсивности) на

метаболизм и микробиоту кишечника у лиц, ведущих малоподвижный образ жизни, с инсулинорезистентностью, было показано, что тренировка модифицировала профиль микробиоты за счет увеличения филума *Bacteroidetes* ($p=0,03$) и уменьшения отношения *Firmicutes/Bacteroidetes* ($p=0,04$); снижались системные и кишечные воспалительные маркеры: фактор некроза опухоли α , липополисахарид (ЛПС) ($p<0,05$). Всасывание в кишечнике глюкозы, стимулированное инсулином, прямо пропорционально коррелировало с уровнем филума *Bacteroidetes* и обратно пропорционально с уровнем филума *Firmicutes* в толстой кишке.

Но до сих пор неясно, может ли активный образ жизни, сбалансированная диета или их сочетание влиять на состав кишечной микробиоты в сторону здорового состояния [26]. Модели на животных позволили исследователям разработать физиологические и биохимические протоколы [27–36] для изучения функционального воздействия физических нагрузок на микробиом [35–38], а поперечные и продольные исследования описывали эффекты физической активности на состав микробиома активных и неактивных взрослых людей. При этом неоднородность методологических подходов и отсутствие стандартизированных критериев для физически активных/неактивных людей – одна из самых больших проблем в этой области исследований.

Цель обзора – обобщить результаты исследований, сравнивающих состав микробиома здоровых людей с разным уровнем физической активности: от физически неактивных людей до спортсменов.

Материал и методы

Данное исследование было выполнено в соответствии с методическими рекомендациями по написанию систематического обзора и метаанализа [39].

Стратегия поиска. В 2021 г. был проведен поиск по базам данных EMBASE, MEDLINE, Web of Science, Google Scholar и eLIBRARY с использованием поисковых запросов на русском и английском языке, присвоенных индексам MeSH и EMTRE с использованием логических операторов OR/AND: «endurance» OR «physical activity» AND «human» OR «athletes» AND «microbiota» OR «gut microbiota»; ИЛИ/И «упражнения» ИЛИ «физическая активность» И «человек» ИЛИ «спортсмены» И «микробиота» ИЛИ «микробиота кишечника».

Критерии включения и исключения. В обзор включены: а) перекрестные исследования, направленные на сравнение микробиома кишечника субъектов с различной физической активностью; б) исследования с участием здоровых взрослых женщин и мужчин (18–45 лет); в) исследования, написанные на английском и русском языках.

Исключены исследования, содержащие изменение питания, потребление про- или пребиотиков, а также исследования, посвященные физическим нагрузкам при сахарном диабете, артериальной гипертензии.

Поиск литературы. Всего из баз данных извлечены 743 статьи. Повторяющиеся исследования были выявлены и удалены. После этого записи были отсортированы по заголовку и аннотации, после внимательного прочтения методологии оставшихся потенциально подходящих статей были применены критерии исключения. В итоге в обзоре 14 исследований были ключевыми, оставшиеся 101 работа использованы в анализе для оценки отдельных аспектов рассмотренной темы. Основные сопоставляемые показатели включали различия в α - и β -разнообразии и относительной численности популяций, родов и видов бактерий ($p < 0,05$). Для классификации результатов неактивных, активных и спортивных субъектов использовались измерение или описание уровня физической активности.

Результаты

В таблице показаны результаты основных исследований, в которых определялось влияние физической активности и ее уровней на состав микробиоты.

На основании анализа представленных в таблице данных оценены состав кишечной микробиоты и закономерности изменения ее ключевых показателей у спортсменов, включая различные спортивные дисциплины и уровни квалификации, и физически активных людей по сравнению с неактивными.

Показаны заметные различия между спортсменами и людьми, ведущими неактивный образ жизни: так, у спортсменов зарегистрировано большее α -разнообразие микробиоты [52], которое при этом в значительной степени было связано со структурой рациона и коррелировало с уровнем потребляемого белка, клетчатки и общей калорийности рациона [40, 41]. У спортсменов и ведущих активный образ жизни лиц было повышено количество бактерий *Akkermansiaceae* [40, 41, 43] и *Faecalibacterium* [43, 45, 48, 50, 52].

В работах [3, 52, 49] у спортсменов отмечен сниженный уровень филума *Bacteroidetes* по сравнению со здоровой группой контроля, которую составляли люди, ведущие малоподвижный образ жизни. При этом у физически активных людей, независимо от пола, при разных уровнях физической активности, согласно уровню кардиореспираторной выносливости, не наблюдалось различий в α -и β -разнообразии между высоким, средним и низким максимальным потреблением кислорода ($VO_2 \max$) [42, 46, 47]. $VO_2 \max$ был значимым предиктором α -разнообразия, при этом индекс видового богатства значимо ($p = 0,011$) ассоциировался с увеличением $VO_2 \max$ ($Radj^2 = 0,204$) [42].

Что касается влияния нагрузок при различных спортивных дисциплинах [3, 44, 49, 50–52], то было заметно, что некоторые дисциплины оказывали влияние на большее содержание бактерий: *Methanobrevibacter smithii* у профессиональных велосипедистов [44]; *Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Oscillibacter*, *Bilophila*, *Megasphaera* у спортсменов высокой квалификации

боевых искусств ушу [49]; *Eubacterium rectale*, *Polynucleobacter needarius*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides vulgatus*, *Gordonibacter massiliensis* у спортсменов международного уровня различных видов спорта [50]. У профессионалов [44] и спортсменов высокой квалификации [50] было повышено α -разнообразие. У высокоэффективных спортсменов отмечалась более высокая численность родов *Parabacteroides*, *Phascolarctobacterium*, *Oscillibacter*, *Bilophila* и более низкая численность *Megasphaera* [49]. У спортсменов с положительным энергетическим балансом было снижено содержание родов *Coriobacteriaceae*, *Gammaproteobacteria*, *Shewanella*, *Xanthomonas* и повышено *Barnesiella*, *Roseburia* spp. по сравнению с группой контроля на сбалансированном по калорийности рационе [51].

В другом исследовании, где динамические и статические компоненты спортивной тренировки [53] использовали для кластеризации выборки олимпийских спортсменов, не выявлено существенных различий в индексах разнообразия в группах, классифицированных по потребности в энергии, при этом вся выборка демонстрировала обилие видов *Eubacterium rectale*, *Polynucleobacter necessarius*, *Faecalibacterium prausnitzii*, *Bacteroides vulgatus* и *Gordonibacter massiliensis* [50].

Обсуждение

Исследование влияния физической активности на состав микробиоты кишечника представляет собой достаточно новую тему научного поиска. В ее рамках сочтено целесообразным проанализировать состояние популяций микробиоты у спортсменов и физически активных людей, описанных в исследованиях, включенных в таблицу, с точки зрения их функционала и влияния на организм хозяина.

Так, некоторые виды микроорганизмов, обнаруженные в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) физически активных людей и профессиональных спортсменов, классифицируются как полезные бактерии, т.е. выполняющие определенные функции в кишечнике, способствующие поддержанию кишечного гомеостаза. Такие результаты, обнаруженные у спортсменов [40, 41] и физически активных людей [43], получены именно для *Akkermansia muciniphila*, одной из бактерий филума *Verrucomicrobia*, которую связывают со здоровой кишечной микробиотой из-за ее способности колонизировать слизистый слой и улучшать метаболические и иммунные ответы организма за счет увеличения толщины слизи [54, 55]. *Akkermansia muciniphila* также играет роль в метаболической активности, участвуя в синтезе основных короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК) [54–56]. Примечательно, что снижение уровня *A. muciniphila* наблюдается у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (в основном с язвенным колитом) и нарушениями обмена веществ [57], что позволяет предположить участие этого

Исследования, сравнивающие микробиоту кишечника между группами с разным уровнем физической активности

Обследуемые группы, условия исследования	Сравниваемые группы	Общее число обследуемых	Результаты	Страна	Источник
Регбисты мужчины (n=40; 29±4 года); 29,1±2,9 кг/м ²) и 2 контрольные группы здоровых мужчин (29±6 лет) с разным индексом массы тела (ИМТ): нормальным ИМТ (n=23, ИМТ ≤25 кг/м ²) или с высоким ИМТ (n=23, ИМТ ≥28 кг/м ²)	Спортсмены и здоровые добровольцы с разным ИМТ (≤25 и >28 кг/м ²)	86	Более высокое α-разнообразие в группе спортсменов (индекс Шеннона, ρ=0,0064). α-Разнообразие между контрольными группами особо не различалось. Спортсмены при сравнении со здоровыми людьми с ИМТ ≤25 кг/м² ↑40 таксонов, ↓ <i>Bacteroidetes</i> , ↓ <i>Lactobacillaceae</i> , ↓ <i>Lactobacillus</i> Спортсмены при сравнении со здоровыми людьми с ИМТ >28 кг/м² ↑48 таксонов, ↑ <i>Akkermansiaceae</i> (семейство), ↑ <i>Akkermansiaceae</i> (род), ↓ <i>Bacteroidetes</i> (род)	Ирландия	**[40], [41]
Здоровые юноши и девушки (26,2±5,5 года) с низкой (n=14), средней (n=12) и высокой (n=13) кардиореспираторной выносливостью	Категории кардиореспираторной выносливости согласно VO ₂ max: высокая, средняя, низкая	39	Нет различий в α- и β-разнообразии	Канада	[42]
Женщины, ведущие активный образ жизни (n=19; 30,7±5,9 года; ИМТ 24,4±4,5 кг/м ²), здоровые женщины, ведущие малоподвижный образ жизни (n=21; 32,2±8,7 года; ИМТ 22,9±3,0 кг/м ²)	Уровень физической активности	40	Нет различий в α- и β-разнообразии Здоровые женщины, ведущие малоподвижный образ жизни ↑ <i>Bacteroidetes</i> (семейство и род), ↑ <i>Odoribacteraceae</i> (семейство и род), ↑ <i>Bifidobacterium</i> (род), ↑ <i>Turicibacter</i> (род), ↑ <i>Clostridium</i> (род), ↑ <i>Sporosarcus</i> (род), ↑ <i>Ruminococcus</i> (род) Здоровые женщины, ведущие активный образ жизни ↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> (spp.), ↑ <i>Roseburia hominis</i> (spp.), ↑ <i>Akkermansia muciniphila</i> (spp.)	Испания	[43]
Велосипедисты [женщины (n=11) и мужчины (n=22) от 19 до 49 лет], участвующие в соревнованиях	Уровень физической подготовки: профессионалы [категория 1 (CAT 1), категория 2 (CAT 2) и категория 3 (CAT 3)] и любители	71	Разделились на 3 таксономических кластера, характеризующихся либо высоким содержанием <i>Prevotella</i> , либо высоким содержанием <i>Bacteroides</i> , либо содержанием многих родов, включая <i>Bacteroides</i> , <i>Prevotella</i> , <i>Eubacterium</i> , <i>Ruminococcus</i> и <i>Akkermansia</i> с более высоким разнообразием (11 профессиональных велосипедистов и 3 велосипедиста-любителя) (индекс Шеннона, ρ=0,0004). <i>Prevotella</i> (≥2,5%) достоверно коррелировала со временем выполнения упражнения в течение 1 нед в среднем. У ряда профессиональных велосипедистов было повышенное количество транскриптов <i>Methanobrevibacter smithii</i> по сравнению с велосипедистами-любителями	США	[44]
Женщины в возрасте от 19 до 49 лет	Категории кардиореспираторной выносливости согласно VO ₂ max: высокая, средняя, низкая	71	Высокая кардиореспираторная выносливость: ↑ <i>Bacteroides</i> , ↓ <i>Eubacterium rectale</i>	Финляндия	[45]
Студенты вузов (18,4±0,6 года); мужчины (n=27) и женщины (n=41)	Уровень физической активности	82	Нет различий в α- и β-разнообразии	США	[46]
Здоровые взрослые (25,7±2,2 года): мужчины (n=20) и женщины (n=17)	Категории кардиореспираторной выносливости согласно VO ₂ max	37	Нет различий в α- и β-разнообразии	США	[47]

Исследования, сравнивающие микробиоту кишечника между группами с разным уровнем физической активности (окончание)

Обследуемые группы, условия исследования	Сравниваемые группы	Общее число обследуемых	Результаты	Страна	Источник
Мужчины-бодибилдеры ($n=15$; 25 ± 3 года; ИМТ $28,1\pm 2,6$ кг/м ²), мужчины марафонцы ($n=15$; 20±1 год, ИМТ $20,5\pm 0,8$ кг/м ²), контрольная группа, не занимающаяся спортом ($n=15$; 26 ± 2 года; ИМТ $25,9\pm 4,2$ кг/м ²)	Уровень физической активности и категория спорта	45	Нет различий в α - и β -разнообразии Бодибилдеры ($p<0,05$) ↑ <i>Faecalibacterium</i> , ↑ <i>Sutterella</i> , ↑ <i>Clostridium</i> , ↑ <i>Haemophilus</i> , ↑ <i>Eisenbergiella</i> , ↓ <i>Bifidobacterium</i> , ↓ <i>Parasutterella</i> Марафонцы и контрольная группа ($p<0,05$) ↑ <i>Bifidobacterium adolescentis</i> , ↑ <i>Bifidobacterium longum</i> , ↑ <i>Lactobacillus sakei</i> , ↑ <i>Blautia wexlerae</i> , ↑ <i>Eubacterium hallii</i>	Южная Корея	[48]
Спортсмены, занимающиеся боевыми искусствами ушу (20,1±1,8 года), с высоким (Н) ($n=12$) и низким (Л) ($n=16$) уровнем квалификации	Различия между спортивными классификационными группами квалификации	28	Группа Н по сравнению с Л Более высокое α -разнообразие (индекс Шеннона, $p=0,019$) и индекс разнообразия Симпсона, $p=0,001$ ↑ <i>Parabacteroides</i> , ↑ <i>Phascolarctobacterium</i> , ↑ <i>Oscillibacter</i> , ↑ <i>Vilophila</i> , ↓ <i>Megasphaera</i>	Китай	[49]
Спортсмены международного уровня по разным квалификационным группам вида спорта	Различия между спортивными классификационными группами	37	Нет различий в α - и β -разнообразии в разных видах спорта. В образцах доминировали один или комбинация из видов: ↑ <i>Eubacterium rectale</i> , ↑ <i>Polynucleobacter leederius</i> , ↑ <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , ↑ <i>Bacteroides vulgatus</i> , ↑ <i>Gordonibacter massiliensis</i> Спортсмены с высоким динамическим J-компонентом ↑ <i>Bifidobacterium animalis</i> , ↑ <i>Lactobacillus acidophilus</i> , ↑ <i>Prevotella intermedia</i> и ↑ <i>F. prausnitzii</i> Спортсмены с высоким динамическим и статическим K-компонентом ↑ <i>Bacteroides caccae</i>	Ирландия	[50]
Спортсмены высокого класса: марафонцы ($n=14$), лыжники ($n=11$) и контрольная группа здоровых людей, ведущих малоподвижный образ жизни ($n=46$), из них 31 женщина и 14 мужчин в возрасте от 14 до 72 лет (данные по одному участнику отсутствуют)	Уровень физической активности и категория спорта	71	Марафонцы и лыжники Более высокое α -разнообразие (индекс разнообразия Симпсона $p=0,0025$) ↓ <i>Bacteroidetes</i> , ↑ <i>Prevotella</i> , а также отличия по 20 и 5 таксонам, соответственно, у марафонцев и лыжников от контрольной группы	Польша	[17]
Худые спортсмены мужчины с положительным энергетическим балансом (L-A) ($n=12$; от 23 лет до 31 года; ИМТ $20,14$ кг/м ²) и спортсмены мужчины контрольной группы (CTRL) ($n=12$; от 25 до 34 лет; ИМТ $24,1$ кг/м ²)	Различия между энергетическим балансом	24	Худые спортсмены мужчины с положительным энергетическим балансом (L-A) ↓ <i>Coriobacteriaceae</i> , ↓ <i>Gammaproteobacteria</i> , ↓ <i>Shewanella</i> , ↓ <i>Xanthomonas</i> , ↑ <i>Barnesiella</i> , ↑ <i>Roseburia</i>	Словакия	[51]
Команда профессиональных спортсменов гребцов женщин: взрослые чемпионы (AE) ($n=7$; от 19 до 26 лет), молодые чемпионы (YE) ($n=6$; от 12 до 17 лет) и молодые не чемпионы (YN) ($n=6$; от 12 до 16 лет)	Различия между классификационными группами	19	Гребцы чемпионы (AE), (YE) Более высокое α -разнообразие (индекс Шеннона, индекс разнообразия Симпсона, $p<0,01$). ↑ <i>Firmicutes</i> , ↑ <i>Proteobacteria</i> Гребцы не чемпионы (YN) ↑ <i>Bacteroidetes</i> Гребцы молодые чемпионы (YE) ↑ <i>Euryarchaeota</i> Гребцы молодые чемпионы (YE) и не чемпионы (YN) ↑ <i>Bacteroides</i> , ↑ <i>Prevotella</i> Гребцы взрослые чемпионы (AE) ↑ <i>Riminoscaceae unclassified</i> , ↑ <i>Clostridiales unclassified</i> , ↑ <i>Faecalibacterium</i> , ↑ <i>Lachnospiraceae unclassified</i>	Китай	[52]

Примечание. * – стрелки обозначают увеличение (↑) или уменьшение (↓) относительных долей видов бактерий в сообществе. Показаны только достоверные результаты ($p<0,05$); ** – исследования с участием одной и той же группы обследуемых; ИМТ – индекс массы тела.

вида в формировании воспалительного ответа. Еще одна распространенная бактерия, численность которой у активных индивидуумов повышена по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни, – *Faecalibacterium prausnitzii* [50]. Этот вид, *Firmicutes*, как сегодня доказано [58], обладает иммуномодулирующими свойствами, снижая уровень интерлейкина-2, продукции интерферона- γ и увеличивая секрецию противовоспалительного цитокина интерлейкина-10. Имеются данные о связи *F. prausnitzii* с началом воспалительных заболеваний кишечника: снижение уровня *F. prausnitzii* наблюдалось у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (в основном с язвенным колитом) [59]. Но наиболее важной функцией *F. prausnitzii*, как продемонстрировали исследования [60, 61], является продуцирование бутирата – главного источника энергии для колоноцитов. Это основа взаимодействия данной популяции бактерий с эукариотическими клетками кишечника и их участия в энергетическом гомеостазе. Недавно была показана связь между дефицитом этого представителя кишечной микробиоты и наличием саркопении в небольших группах пожилых людей [62]. Методом метагеномного секвенирования («метод дробовика»), использованным в этом исследовании, установлено не только уменьшение уровня бактерий, включая *F. prausnitzii*, но и уменьшение экспрессии генов, участвующих в нескольких путях метаболизма бактерий, в основном это синтез КЦЖК, биотрансформация каротиноидов и изофлавонов и взаимопревращение аминокислот у взрослых с саркопенией по сравнению с контрольной здоровой группой [62], что позволило доказать гипотезу о связи между кишечной микробиотой и саркопенией и необходимость изучения участия популяции *F. prausnitzii* в метаболическом гомеостазе, связанном с физической активностью [63, 64].

У ряда профессиональных велосипедистов [44] было повышено количество транскриптов *Methanobrevibacter smithii*. *M. smithii* увеличивает эффективность ферментации сложных полисахаридов многими таксонами бактерий в кишечнике за счет использования газообразного водорода (H_2) и формиата для восстановления диоксида углерода (CO_2) до метана [65, 66]. При дефиците метаносинтезирующей бактерии, такой как *M. smithii*, происходит накопление H_2 в дистальном отделе толстой кишки, что непосредственно ингибирует бактериальные НАДН-дегидрогеназы, снижая продукцию аденозинтрифосфата, КЦЖК и других важных соединений [65, 66]. Таким образом, метаболизм *M. smithii* позволяет микробному сообществу быть более энергетически эффективным. Это было подтверждено на модели гнотобиотических мышей [67]. Также у долгожителей (в возрасте 100 лет и более) на фоне более высокого разнообразия основных видов микробиоты и микробных генов, в том числе увеличения продуцентов H_2 , по сравнению с группами молодого и пожилого возраста фиксировались более высокие уровни *M. smithii* [68]. Предполагается, что поддержание оптимального уровня *M. smithii* может приводить к сокра-

щению времени восстановления после интенсивных упражнений и даже может повлиять на результативность в соревнованиях за счет полноценной ферментации органических веществ в дистальном отделе кишечника, при котором увеличивается количество продуктов обмена, таких как КЦЖК, которые будут абсорбироваться и использоваться организмом, в том числе для энергетических целей. Это требует дальнейших исследований.

Еще один микроорганизм, доля которого преобладала у спортсменов, – *Eubacterium hallii* [48], комменсальный вид бактерий, способствующий образованию бутирата в результате ферментации полисахаридов [69]. Как известно из других работ, *E. hallii* имеет трофические взаимодействия с бактериями из семейства *Bifidobacteriaceae*, которые являются признанными представителями защитной микрофлоры и полезны для метаболизма хозяина [70]. Так, в частности, недавно стал известен многоступенчатый путь превращения образующегося в ЖКТ при липолизе глицерина до 3-гидроксипропиональдегида (3-HPA) [71] с помощью кобаламин-зависимой глицерин/диолдегидратазы (PduCDE), которая также метаболизирует 1,2-пропандиол (1,2-PD), полученный из лактальдегида при протекании гликолитических реакций [72], для синтеза пропионата [69]. 3-HPA идентифицирован как реутерин – это антимикробное вещество, которое регулирует гомеостаз кишечного микробного сообщества и подавляет патогенные микроорганизмы [69]. Известно, что подобное вещество также продуцируют некоторые виды *Lactobacterium*, которые являются типичными представителями микрофлоры толстой кишки и выполняют защитную функцию [71], что ассоциируется со здоровым кишечником.

У спортсменов, занимающихся боевыми искусствами, с высоким уровнем квалификации был распространен род *Parabacteroides* семейства *Phascolarctobacterium* [49]. Уровень этого рода бактерий положительно коррелирует с физическими упражнениями (уровень физической нагрузки) и функцией сердечно-сосудистой системы (эхокардиографические показатели), а виды этого семейства отрицательно коррелируют с метаболическими нарушениями (уровень липидов крови) [73–75]. *Phascolarctobacterium* spp. продуцируют КЦЖК, включая пропионат и ацетат, которые связаны с состоянием обмена веществ, физическими упражнениями [76] и, в свою очередь, могут положительно влиять на метаболические способности и производительность спортсменов.

Eubacterium rectale [50] доминировал в образцах кала спортсменов международного уровня с высокими показателями спортивных результатов. Известно, что *E. rectale* (член филума *Firmicutes*, принадлежит к семейству *Lachnospiraceae*, палочковидный, грамположительный, строгий анаэробный микроб [77]) продуцирует из углеводов бутират и другие КЦЖК, оказывающие положительное влияние на состояние кишечника [78]. Так, во многих исследованиях наличие *E. rectale* связы-

вают с укреплением здоровья кишечника и показывают их дефицит при заболеваниях кишечника по сравнению с контрольной группой [79, 80].

Кроме того, в том же исследовании [50] у спортсменов с высокими показателями спортивных результатов доминировал *Bacteroides vulgatus*. На сегодняшний день только появляются данные экспериментальных исследований о роли других представителей микробиоты при физической нагрузке. Например, как показано в работе [81], обогащение кишечной микробиоты мышей *Bacteroides vulgatus* уменьшало количество ЛПС, снижало тем самым уровень эндотоксинемии и подавляло провоспалительный иммунный ответ при атеросклерозе. Кроме того, в этом же исследовании уровни ЛПС в кале у пациентов с ишемической болезнью сердца были значительно выше и отрицательно коррелировали с численностью *B. vulgatus*, что может быть важным для увеличения результативности в спорте.

Другим представителем кишечной микробиоты, который обнаруживали у спортсменов международного уровня в данном исследовании [50], являлся *Gordoniobacter massiliensis*, грамположительная, подвижная, не образующая спор облигатно-анаэробная коккобацилла, принадлежащая к семейству *Eggerthellaceae*, филума *Actinobacteria* [82]. Данный представитель указанной популяции способен метаболизировать полифенолы, поступающие в составе рациона, в уролитин [83], повышая их биодоступность. Этот метаболит был протестирован на клеточных линиях и на мышинных моделях в качестве нового регулятора трофики мышц [35]. Показано его участие в андрогенных (анаболических) путях, возможно, через АМФ-активируемые протеинкиназы для усиления роста мышечных трубок и синтеза белка [35, 84]. Помимо этого, уролитин обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами, которые играют защитную роль при его проникновении в центральную нервную систему [85].

Анализ литературы показывает, что связь между физическими упражнениями и составом микробиоты кишечника, по-видимому, двусторонняя. Исследования [86–88] влияния физических упражнений на микробиоту человека показали, что регулярная физическая активность отражается на микробном составе кишечника, увеличивая его биоразнообразие, повышая уровни популяций бактерий, участвующих в энергетическом обмене и в утилизации водорода, тем самым косвенно повышая уровень адаптации организма-хозяина к физическим нагрузкам. Такое влияние на физическую работоспособность также продемонстрировано на животных [89, 90].

При этом состав и метаболическая активность кишечной микробиоты могут способствовать не только улучшению переваривания пищи, но и аккумуляции энергии у людей с высоким уровнем физической активности. Это происходит путем прямого взаимодействия в ЖКТ через передачу энергии, заключенной в КЦЖК, при их поглощении колоноцитами, а также через участие КЦЖК в метаболических путях, как регуляторов сбора энергии через рецептор-опосредованное влияние на липо-

генез [91], глюконеогенез [92] и экспрессию генов, связанных с термогенезом [93]. Ацетат, образованный микроорганизмами при ферментации полисахаридов [93], снижает липолиз и аккумуляцию жира в белой жировой ткани, снижает активность нейронов головного мозга, модулирующих аппетит, увеличивает экспрессию генов, связанных с окислением жиров в печени. Он также способствует трансформации белой жировой ткани в бурую. Бутират контролирует использование глюкозы из ЖКТ, снижает размеры адипоцитов и усиливает липолиз в белой жировой ткани и окисление жирных кислот в мышцах.

В дополнение к их влиянию на липогенез и глюконеогенез, микробные КЦЖК участвуют и в каскадных метаболических путях сбора энергии путем стимуляции глюкагоноподобного пептида-1 и пептида YY, контролирующего энергетический гомеостаз [93]. Эти метаболические эффекты опосредованы специфическими рецепторами, связанными с G-белком (GPR-41, 43, 109A) и активируемыми пролифератором пероксином в колоноцитах. В свою очередь, последний регулирует экспрессию генов, участвующих в β -окислении жирных кислот. Это подтверждает, что кишечные бактерии действуют на энергетический гомеостаз хозяина и, в конечном счете, на состав тела. А присутствие специфических видов бактерий, способных участвовать в данных каскадах, может стимулировать или отменять сбор энергии, запущенный микробными метаболитами КЦЖК, и обеспечивать метаболические преимущества спортсменов при выполнении физических упражнений высокой интенсивности либо увеличивать скорость восстановления после них.

Исследования также показывают, что в микробиоте спортсменов по сравнению с людьми, ведущими малоподвижный образ жизни, увеличивается метаболическая активность и усиливается скорость метаболических процессов, связанных с усвоением аминокислот и углеводов [41, 44]. Например, у спортсменов более высокий метаболический профиль: большее количество метаболических путей (29 из 34 известных), приводящих к эффективной утилизации углеводов, синтеза кофакторов и энергетического метаболизма [41], что способствует более полной деградации пищевого белка и, в частности, более высокому уровню конечных метаболитов аминокислот, задействованных в серотонинергической нейротрансмиссии в центральной нервной системе. В основе этих процессов лежат механизмы, связанные с метаболизмом триптофана [44, 94].

Прослеживается связь регулярных тренировок с повышенным содержанием в кале у людей основных КЦЖК [41, 86], образующихся из неперевариваемых углеводов, в то время как определенные КЦЖК, всасываясь в кровь (ацетат и пропионат), обеспечивают адекватное протекание метаболизма. Например, ацетат метаболизируется в мышечной ткани [95] и участвует в процессе липолиза [96], в исследовании на животных [36] было показано улучшение физической работоспособности при повышенном уровне ацетата. Пропионат может быть использован в качестве предшественника

синтезируемой глюкозы в печени [97]. Бутират используется в основном эпителиальными клетками толстой кишки как источник энергии [60], улучшая целостность кишечного барьера, снижая риск местного и системного воспаления. Как уже известно, синтез КЦЖК осуществляется в толстой кишке и в значимой мере обеспечивает энергией колоноциты [60], из этих КЦЖК часть (до 95%) абсорбируется из кишечного тракта, обеспечивая регуляцию метаболических [36, 97] и энергетических процессов [99]. Доклинические исследования тоже убедительно показали, что КЦЖК могут представлять собой ключевые модуляторы физической работоспособности [86, 100].

Несколько исследований с участием спортсменов распространялось на другие виды микроорганизмов в микробиоте: археи [44], вирусы [101], в то время как роль простейших и грибов еще не определена. Изучение других членов сообщества может помочь понять роль микробиоты кишечника в адаптации к физическим нагрузкам, особенно в росте мышц и передаче биохимических сигналов. В одном из экспериментальных исследований сообщалось об использовании аденоассоциированного вируса 9 (AAV9) в качестве вектора для доставки белка фоллистатина с целью улучшения мышечной деятельности и уменьшения тяжести последствий смоделированного остеоартрита, включая воспаление и ожирение у мышей [102]. Хотя при таком подходе к геной терапии нельзя игнорировать возможность того, что определенные вирусы могут опосредовать сигнальные пути, которые участвуют в краткосрочной и долгосрочной адаптации к упражнениям. Метасообщество кишечника, включающее бактерии, грибы, простейшие и вирусы, и их потенциальные пути взаимодействия могут напрямую влиять на ответные реакции на физическую и спортивную нагрузку [103].

Важно отметить, что организм человека сам может становиться источником эндогенных субстратов для определенных представителей микробиоты, включающихся в энергетический метаболизм. В частности, исследование на мышах показало [98], что $^{13}\text{C}_3$ -меченый лактат у мышей, продуцируемый скелетными мышцами во время анаэробных упражнений, попадает в просвет кишечника через систему кровообращения, обеспечивая избирательное преимущество для определенных видов (*Veillonella atypica*) бактерий толстой кишки, использующих его в качестве субстрата. В свою очередь, бактерии производят метаболиты, такие как пропионат, которые приносят пользу тренирующемуся человеку. Эти исследования показывают, что *V. atypica* ускоряет метаболизм лактата, вызванный физической нагрузкой, за счет его превращения в пропионат, тем самым инициируя естественный ферментативный процесс, кодируемый у представителей микробиоты, который улучшает спортивные результаты.

Хотя описанные исследования состава микробиоты кишечника (см. таблицу) высококвалифицированных спортсменов ограничены, тем не менее они достаточно четко демонстрируют наличие взаимосвязи между уровнем квалификации и разнообразием/численностью

определенных таксонов [44, 49, 52]. Важно проводить дальнейшее изучение состава микробиоты при разных фенотипах, физиологических адаптациях, которые могут существенно различаться у спортсменов разных спортивных дисциплин.

Актуально изучение структуры питания и качества пищи при исследовании состава микробиоты кишечника у спортсменов. Если использование опросников о частоте приема пищи определяет его качественную оценку [104], то использование таких методов оценки, как дневники питания [105], позволяет оценивать не только качественное, но и количественное потребление макро- и микронутриентов [106], которые оказывают влияние на состав микробиоты кишечника [51]. Также необходимо до исследования микробиоты собирать информацию о приеме про- и пребиотиков, поскольку их потребление стало регулярным у спортсменов, что связано с появившимися исследованиями о регенеративных и иммунологических преимуществах родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* [106–108].

Существует значительный пробел в данных по развивающимся регионам, особенно по Южной Америке и Африке, которые демонстрируют существенные отличия в рационах питания от развитых стран [109], в первую очередь в сторону повышения содержания растительных компонентов, в том числе пищевых волокон. Представители этих регионов зачастую показывают высокие спортивные результаты и уровни выносливости. Например, при изменении рациона питания афроамериканцами всего на 2 нед (рацион с большим количеством овощей и фруктов, как в сельских районах Африки) увеличивалось количество бактерий, продуцирующих бутират [110]. Кроме исследования состава микробиоты кишечника может оказаться полезным измерение провоспалительных и метаболических маркеров, которое предоставит дополнительную информацию о метаболизме и физическом состоянии организма. В этой области также следует изучить потребление эргогенных и биологически активных добавок спортсменами [111, 112].

Некоторые виды бактерий, обнаруженные у здоровых и спортивных людей, рассматриваются как потенциальные кандидаты в пробиотики из-за их положительного воздействия на результативность спортсменов через оптимизацию микробиоты. Это подтверждается на таком примере: *Bifidobacterium longum* OLP-01, выделенный у элитного олимпийского спортсмена, в составе пробиотического продукта у тренирующихся людей и ведущих сидячий образ жизни (контрольная группа) значительно уменьшил показатели воспаления и повреждения (соотношение тромбоцитов/лимфоцитов, активность аланинаминотрансферазы и креатинкиназы), вызванные длительной нагрузкой на выносливость. Более того, уровни ацетата, пропионата и бутирата были значительно выше в группе тренирующихся людей, чем в группе контроля [113], тем самым доказывая, что добавление определенных пробиотических штаммов тренирующимся спортсменам улучшает их физиологическую адаптацию и работоспособность при физических нагрузках.

Заключение

В этом обзоре предпринята попытка обобщить основные результаты, оценивающие разнообразие и относительную численность представителей кишечной микробиоты, полученные в исследованиях с участием лиц с разной физической активностью. Хотя эти исследования предоставили подходы к выяснению возможных механизмов, важно учитывать действие индивидуальных характеристик и многочисленных факторов, которые также могут влиять на состав микробиома. Исследования, включенные в этот обзор, были выполнены в развитых странах с высоким уровнем доходов. В Российской Федерации такие исследования пока отсутствуют. Проанализировав информацию о возможности того, что физические упражнения способствуют

повышению количества определенных кишечных бактерий, которые могут вызывать полезные метаболические изменения в организме человека, можно сделать выводы, что необходимы дальнейшие исследования в форме контролируемых клинических наблюдений с учетом различных типов упражнений (например, тренировки на выносливость и высокоинтенсивные тренировки), которые должны включать отдельные возрастные группы, большие выборки и использовать многопрофильные оценки для обеспечения должных уровней достоверности доказательств. Будущие исследования связи микробиоты с физической и спортивной нагрузкой также должны быть нацелены на то, чтобы как можно подробнее описать аспекты образа жизни обследуемых, в первую очередь рацион питания, уровень физических нагрузок и возраст.

Сведения об авторах

Брагина Таисья Владимировна (Taisya V. Bragina) – аспирант кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.taisya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7475-134X>

Елизарова Елена Викторовна (Elena V. Elizarova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: enota--@mail.ru

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

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

E-mail: sheveleva@ion.ru

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

Литература

- Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasi-kala M., Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota // *World J. Gastroenterol.* 2015. Vol. 21. P. 8787–8803. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
- Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C., Nesengani L.T., Ocvirk S., Chen C. et al. Diet and the human gut microbiome: an international review // *Dig. Dis. Sci.* 2020. Vol. 65. P. 723–740. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06112-w>
- Mozzak M., Szulińska M., Bogdański P. You are what you eat – the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders – a review // *Nutrients* 2020. Vol. 12. Article ID 1096. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12041096>
- Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B., Belobrajdic D.P., Feng Q.-J., Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. Article ID 12020381. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020381>
- Matenchuk B.A., Mandhane P.J., Kozyrskyj A.L. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota // *Sleep Med. Rev.* 2020. Vol. 53. Article ID 101340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>
- Marttinen M., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Lehtinen M.J. Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals // *Nutrients*. 2020. Vol. 12. P. 1–39. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12102936>
- Mu C., Zhu W. Antibiotic effects on gut microbiota, metabolism, and beyond // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2019. Vol. 103. P. 9277–9285. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10165-x>
- Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E., Kurilshikov A., Korem T., Zeevi D. et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota // *Nature*. 2018. Vol. 555. P. 210–215. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature25973>
- Scepanovic P., Hodel F., Mondot S., Partula V., Byrd A., Hammer C. et al. A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic associations with gut microbiome diversity in healthy individuals // *Microbiome* 2019. Vol. 7. P. 130. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0747-x>
- Derrien M., Alvarez A.-S., de Vos W.M. The gut microbiota in the first decade of life // *Trends Microbiol.* 2019. Vol. 27. P. 997–1010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
- Holmes E., Li J.V., Marchesi J.R., Nicholson J.K. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk // *Cell Metab.* 2012. Vol. 16. P. 559–564. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.007>
- Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Bamba S., Naito Y., Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease // *Clin. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 11. P. 1–10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>

13. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J., Queipo-Ortuño M.I. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus // *Front. Microbiol.* 2014. Vol. 5. P. 190. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00190>
14. Verhaar B.J.H., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. Article ID 12102982. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
15. Sabit H., Cevik E., Tombuloglu H. Colorectal cancer: the epigenetic role of microbiome // *World J. Clin. Cases.* 2019. Vol. 7. P. 3683–3697. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i22.3683>
16. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Просянкин М.Ю. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 4. С. 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040>
17. Kulecka M., Fraczek B., Mikula M., Zeber-Lubecka N., Karczmariski J., Paziewska A. et al. The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endurance athletes from sedentary controls // *Gut Microbes.* 2020. Vol. 11. P. 1374–1384. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1758009>
18. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism // *Nature.* 2012. Vol. 489. P. 242–249. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11552>
19. Zeng M.Y., Inohara N., Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut // *Mucosal Immunol.* 2017. Vol. 10. P. 18–26. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.75>
20. Indiani C.M.D.S.P., Rizzardi K.F., Castelo P.M., Ferraz L.F.C., Darrieux M., Parisotto T.M. Childhood obesity and firmicutes/bacteroidetes ratio in the gut microbiota: a systematic review // *Child Obes.* 2018. Vol. 14. P. 501–509. DOI: <https://doi.org/10.1089/chi.2018.0040>
21. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pesoa S., Navarrete P. et al. The Firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. Article ID 12051474. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
22. Plovier H., Cani P.D. Microbial impact on host metabolism: opportunities for novel treatments of nutritional disorders? // *Microbiol. Spectr.* 2017. Vol. 5. DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0002-2016>
23. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice // *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2007. Vol. 104. P. 979–984. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
24. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest // *Nature.* 2006. Vol. 444. P. 1027. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05414>
25. Motiani K.K., Collado M.C., Eskelinen J.-J., Virtanen K.A., Löytyniemi E., Salminen S. et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2020. Vol. 52. P. 94–104. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112>
26. Álvarez J., Fernández Real J.M., Guarner F., Gueimonde M., Rodríguez J.M., Saenz de Pipaon M. et al. Gut microbes and health // *Gastroenterol. Hepatol.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
27. Evans C.C., LePard K.J., Kwak J.W., Stancukas M.C., Laskowski S., Dougherty J. et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity // *PLoS One.* 2014. Vol. 9, N 3. Article ID e92193. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092193>
28. Brandt N., Kotowska D., Kristensen C.M., Olesen J., Lützholt D.O., Halling J.F. et al. The impact of exercise training and resveratrol supplementation on gut microbiota composition in high-fat diet fed mice // *Physiol. Rep.* 2018. Vol. 6. Article ID e13881. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13881>
29. McCabe L.R., Irwin R., Tekalur A., Evans C., Schepper J.D., Parameswaran N. et al. Exercise prevents high fat diet-induced bone loss, marrow adiposity and dysbiosis in male mice // *Bone.* 2019. Vol. 118. P. 20–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.03.024>
30. Nagano T., Yano H. Effect of dietary cellulose nanofiber and exercise on obesity and gut microbiota in mice fed a high-fat diet // *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2020. Vol. 84. P. 613–620. DOI: <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1690975>
31. Yu C., Liu S., Chen L., Shen J., Niu Y., Wang T. et al. Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism // *J. Endocrinol.* 2019. Vol. 243. P. 125–135. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0122>
32. Hsu Y.J., Chiu C.C., Li Y.P., Huang W.C., Huang Y.T., Huang C.C. et al. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice // *J. Strength Cond. Res.* 2015. Vol. 29. P. 552–558.
33. Kim D., Kang H. Exercise training modifies gut microbiota with attenuated host responses to sepsis in wild-type mice // *FASEB J.* 2019. Vol. 33. P. 5772–5781. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201802481R>
34. Allen J.M., Berg Miller M.E., Pence B.D., Whitlock K., Nehra V., Gaskins H.R. et al. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice // *J. Appl. Physiol.* 2015. Vol. 118. P. 1059–1066. DOI: <https://doi.org/10.1152/jap-physiol.01077.2014>
35. Denou E., Marcinko K., Surette M.G., Steinberg G.R., Schertzer J.D. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 310. P. E982–E993. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00537.2015>
36. Okamoto T., Morino K., Ugi S., Nakagawa F., Lemecha M., Ida S. et al. Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 316. P. E956–E966. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00510.2018>
37. Yuan X., Xu S., Huang H., Liang J., Wu Y., Li C. et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model // *Scand. J. Med. Sci. Sports.* 2018. Vol. 28. P. 1541–1551. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.13060>
38. Houghton D., Stewart C.J., Stamp C., Nelson A., Aj Ami N.J., Petrosino J.F. et al. Impact of age-related mitochondrial dysfunction and exercise on intestinal microbiota composition // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* 2018. Vol. 73. P. 571–578. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx197>
39. Muka T., Glisic M., Milic J., Verhoog S., Bohlius J., Bramer W. et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research // *Eur. J. Epidemiol.* 2020. Vol. 35. P. 49–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00576-5>
40. Clarke S.F., Murphy E.F., O'Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A. et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity // *Gut.* 2014. Vol. 63. P. 1913–1920. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
41. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E. et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level // *Gut.* 2018. Vol. 67. P. 625–633. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>
42. Estaki M., Pither J., Baumeister P., Little J.P., Gill S.K., Ghosh S. et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions // *Microbiome.* 2016. Vol. 4. P. 42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>
43. Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G. et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women // *PLoS One.* 2017. Vol. 12. Article ID e0171352. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>
44. Petersen L.M., Bautista E.J., Nguyen H., Hanson B.M., Chen L., Lek S.H. et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists // *Microbiome.* 2017. Vol. 5. P. 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0320-4>

45. Yang Y., Shi Y., Wiklund P., Tan X., Wu N., Zhang X. et al. The association between cardiorespiratory fitness and gut microbiota composition in premenopausal women // *Nutrients*. 2017. Vol. 9. P. 792. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080792>
46. Whisner C.M., Maldonado J., Dente B., Krajmalnik-Brown R., Bruening M. Diet, physical activity and screen time but not body mass index are associated with the gut microbiome of a diverse cohort of college students living in university housing: a cross-sectional study // *BMC Microbiol.* 2018. Vol. 18. P. 210. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1362-x>
47. Durk R.P., Castillo E., Márquez-Magaña L., Grosicki G.J., Bolter N.D., Lee C.M. et al. Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019. Vol. 29. P. 249–253. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0024>
48. Jang L.-G., Choi G., Kim S.-W., Kim B.-Y., Lee S., Park H. The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2019. Vol. 16. P. 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0290-y>
49. Liang R., Zhang S., Peng X., Yang W., Xu Y., Wu P. et al. Characteristics of the gut microbiota in professional martial arts athletes: a comparison between different competition levels // *PLoS One*. 2019. Vol. 14. Article ID e0226240. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226240>
50. O'Donovan C.M., Madigan S.M., Garcia-Perez I., Rankin A., O' Sullivan O., Cotter P.D. Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes // *J. Sci. Med. Sport*. 2020. Vol. 23. P. 63–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.08.290>
51. Bielik V., Hric I., Baláž V., Penesová A., Vávrová S., Grönes J. et al. Gut microbiota diversity in lean athletes is associated with positive energy balance // *Ann. Nutr. Metab.* 2020. Vol. 76. P. 242–250. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509833>
52. Han M., Yang K., Yang P., Zhong C., Chen C., Wang S., et al. Stratification of athletes' gut microbiota: the multifaceted hubs associated with dietary factors, physical characteristics and performance // *Gut Microbes*. 2020. Vol. 12. P. 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1842991>
53. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: classification of sports // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2005. Vol. 45. P. 1364–1367. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015>
54. Derrien M., Belzer C., de Vos W.M. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions // *Microb. Pathog.* 2017. Vol. 106. P. 171–181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.005>
55. Ottman N., Geerlings S.Y., Aalvink S., de Vos W.M., Belzer C. Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease // *Best Pract. Res. Clin. Gastroenterol.* 2017. Vol. 31. P. 637–642. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.001>
56. Verhoog S., Taneri P.E., Roa Díaz Z.M., Marques-Vidal P., Troup J.P., Bally L. et al. Dietary factors and modulation of bacteria strains of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii: a systematic review // *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Article ID 1565. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071565>
57. Macchione I.G., Lopetuso L.R., Ianiro G., Napoli M., Gibiino G., Rizzatti G. et al. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23. P. 8075–8083. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_19024
58. Leylabadlo H.E., Ghotaslou R., Feizabadi M.M., Farajnia S., Moaddab S.Y., Ganbarov K. et al. The critical role of Faecalibacterium prausnitzii in human health: an overview // *Microb. Pathog.* 2020. Vol. 149. Article ID 104344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104344>
59. Lopez-Siles M., Enrich-Capó N., Aldegue X., Sabat-Mir M., Duncan S.H., Garcia-Gil L.J. et al. Alterations in the abundance and co-occurrence of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium prausnitzii in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease subjects // *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2018. Vol. 8. P. 281. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00281>
60. Fu X., Liu Z., Zhu C., Mou H., Kong Q. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria // *Crit. Rev. Food Sci Nutr.* 2019. Vol. 59. P. S130–S152. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1542587>
61. Louis P., Flint H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine // *FEMS Microbiol. Lett.* 2009. Vol. 294. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x>
62. Ticinesi A., Mancabelli L., Tagliaferri S., Nouvenne A., Milani C., Del Rio D. et al. The Gut-muscle axis in older subjects with low muscle mass and performance: a proof of concept study exploring fecal microbiota composition and function with shotgun metagenomics sequencing // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21. Article ID 8946. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21238946>
63. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2019. Vol. 22. P. 4–12. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000521>
64. Ticinesi A., Nouvenne A., Cerundolo N., Catania P., Prati B., Tana C. et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: a focus on physical frailty and sarcopenia // *Nutrients*. 2019. Vol. 11. Article ID 1633. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071633>
65. Nakamura N., Lin H.C., McSweeney C.S., Mackie R.I., Gaskins H.R. Mechanisms of microbial hydrogen disposal in the human colon and implications for health and disease // *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2010. Vol. 1. P. 363–395. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.food.102308.124101>
66. Samuel B.S., Hansen E.E., Manchester J.K., Coutinho P.M., Henrissat B., Fulton R. et al. Genomic and metabolic adaptations of Methanobrevibacter smithii to the human gut // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2007. Vol. 104. P. 10 643–10 648. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0704189104>
67. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2006. Vol. 103. P. 10 011–10 016. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0602187103>
68. Wu L., Zeng T., Zinellu A., Rubino S., Kelvin D.J., Carru C. A cross-sectional study of compositional and functional profiles of gut microbiota in Sardinian centenarians // *mSystems*. 2019. Vol. 4. Article ID e00325-19. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00325-19>
69. Engels C., Ruscheweyh H.-J., Beerwinkler N., Lacroix C., Schwab C. The common gut microbe Eubacterium hallii also contributes to intestinal propionate formation // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. Article ID 713. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00713>
70. Bunesova V., Lacroix C., Schwab C. Mucin cross-feeding of infant Bifidobacteria and Eubacterium hallii // *Microb. Ecol.* 2018. Vol. 75. P. 228–238. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-017-1037-4>
71. Fekry M.I., Engels C., Zhang J., Schwab C., Lacroix C., Sturla S.J. et al. The strict anaerobic gut microbe Eubacterium hallii transforms the carcinogenic dietary heterocyclic amine 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP) // *Environ. Microbiol. Rep.* 2016. Vol. 8. P. 201–209. DOI: <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12369>
72. Bennett G.N., San K.Y. Microbial formation, biotechnological production and applications of 1,2-propanediol // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2001. Vol. 55. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002530000476>
73. Liu Z., Liu H.-Y., Zhou H., Zhan Q., Lai W., Zeng Q. et al. Moderate-intensity exercise affects gut microbiome composition and influences cardiac function in myocardial infarction mice // *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. Article ID 1687. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01687>
74. Matziouridou C., Marungruang N., Nguyen T.D., Nyman M., Fak F. Lingonberries reduce atherosclerosis in Apoe(-/-) mice in association with altered gut microbiota composition and improved

- lipid profile // *Mol. Nutr. Food Res.* 2016. Vol. 60. P. 1150–1160. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500738>
75. Haro C., Montes-Borrego M., Rangel-Zúñiga O.A., Alcalá-Díaz J.F., Gómez-Delgado F., Pérez-Martínez P. et al. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 101. P. 233–242. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3351>
 76. Li L., Su Q., Xie B., Duan L., Zhao W., Hu D. et al. Gut microbes in correlation with mood: case study in a closed experimental human life support system // *Neurogastroenterol. Motil.* 2016. Vol. 28. P. 1233–1240. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12822>
 77. Duncan S.H., Flint H.J. Proposal of a neotype strain (A1-86) for *Eubacterium rectale*. Request for an opinion // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2008. Vol. 58. P. 1735–1736. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijs.0.2008/004580-0>
 78. Ríos-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health // *Front. Microbiol.* 2016. Vol. 7. P. 185. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
 79. Kabeerdoss J., Jayakanthan P., Pugazhendhi S., Ramakrishna B.S. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid // *Indian J. Med. Res.* 2015. Vol. 142. P. 23–32. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.162091>
 80. Fite A., Macfarlane S., Furrrie E., Bahrami B., Cummings J.H., Steinke D.T. et al. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration // *J. Clin. Microbiol.* 2013. Vol. 51. P. 849–856. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02574-12>
 81. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T. et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis // *Circulation.* 2018. Vol. 138. P. 2486–2498. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714>
 82. Ngom I.I., Hasni I., Lo C.I., Traore S.I., Fontanini A., Raouf D. et al. Taxono-genomics and description of *Gordonibacter masiliensis* sp. nov., a new bacterium isolated from stool of healthy patient // *New Microbes New Infect.* 2020. Vol. 33. Article ID 100624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100624>
 83. Selma M.V., Tomás-Barberán F.A., Beltrán D., García-Villalba R., Espín J.C. *Gordonibacter urolithinifaciens* sp. nov., a urolithin-producing bacterium isolated from the human gut // *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 2014. Vol. 64. P. 2346–2352. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijs.0.055095-0>
 84. Rodriguez J., Pierre N., Naslain D., Bontemps F., Ferreira D., Priem F. et al. Urolithin B, a newly identified regulator of skeletal muscle mass // *J. Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017. Vol. 8. P. 583–597. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12190>
 85. Toney A.M., Fox D., Chaidez V., Ramer-Tait A.E., Chung S. Immunomodulatory role of urolithin A on metabolic diseases // *Biomedicines.* 2021. Vol. 9. P. 192. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020192>
 86. Allen J.M., Mailing L.J., Niemiro G.M., Moore R., Cook M.D., White B.A. et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans // *Med. Sci. Sports Exerc.* 2018. Vol. 50. P. 747–757. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>
 87. Munukka E., Ahtiainen J.P., Puigbó P., Jalkanen S., Pahkala K., Keskitalo A. et al. Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in overweight women // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. Article ID 2323. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02323>
 88. Morita E., Yokoyama H., Imai D., Takeda R., Ota A., Kawai E. et al. Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women // *Nutrients.* 2019. Vol. 11. Article ID 868. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040868>
 89. Nay K., Jollet M., Goustard B., Baati N., Vernus B., Pontones M. et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 317. P. E158–E171. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00521.2018>
 90. Okamoto T., Morino K., Ugi S., Nakagawa F., Lemecha M., Ida S. et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis intestinal acetate production // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 316. P. E956–E966. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00510.2018>
 91. Singh V., Chassaing B., Zhang L., San Yeoh B., Xiao X., Kumar M. et al. Microbiota-dependent hepatic lipogenesis mediated by stearyl CoA desaturase 1 (SCD1) promotes metabolic syndrome in TLR5-deficient mice // *Cell Metab.* 2015. Vol. 22. P. 983–996. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.028>
 92. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Zitoun C., Duchamp A., Bäckhed F., Mithieux G. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis // *Cell Metab.* 2016. Vol. 24. P. 151–157. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.013>
 93. Cani P.D., Van Hul M., Lefort C., Depommier C., Rastelli M., Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis // *Nat. Metab.* 2019. Vol. 1. P. 34–46. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>
 94. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis // *Behav. Brain Res.* 2015. Vol. 277. P. 32–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
 95. Frampton J., Murphy K.G., Frost G., Chambers E.S. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function // *Nat. Metab.* 2020. Vol. 2. P. 840–848. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0188-7>
 96. van de Wouw M., Boehme M., Lyte J.M., Wiley N., Strain C., O'Sullivan O. et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations // *J. Physiol.* 2018. Vol. 596. P. 4923–4944. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP276431>
 97. LeBlanc J.G., Chain F., Martín R., Bermúdez-Humarán L.G., Courau S., Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria // *Microb. Cell Fact.* 2017. Vol. 16. P. 79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0691-z>
 98. Scheiman J., Lubner J.M., Chavkin T.A., MacDonald T., Tung A., Pham L.-D. et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism // *Nat. Med.* 2019. Vol. 25. P. 1104–1109. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4>
 99. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermeulen K., De Preter V. et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study // *J. Physiol.* 2017. Vol. 595. P. 541–555. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP272613>
 100. Zhao X., Zhang Z., Hu B., Huang W., Yuan C., Zou L. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise // *Front. Microbiol.* 2018. Vol. 9. Article ID 765. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00765>
 101. Cronin O., Barton W., Skuse P., Penney N.C., Garcia-Perez I., Murphy E.F. et al. A prospective metagenomic and metabolomic analysis of the impact of exercise and/or whey protein supplementation on the gut microbiome of sedentary adults // *mSystems.* 2018. Vol. 3. Article ID e00044-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18>
 102. Tang R., Harasymowicz N.S., Wu C.-L., Collins K.H., Choi Y.-R., Oswald S.J. et al. Gene therapy for follistatin mitigates systemic metabolic inflammation and post-traumatic arthritis in high-fat diet-induced obesity // *Sci. Adv.* 2020. Vol. 6. Article ID eaaz7492. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz7492>
 103. Rakoff-Nahoum S., Foster K.R., Comstock L.E. The evolution of cooperation within the gut microbiota // *Nature.* 2016. Vol. 533. P. 255–259. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17626>
 104. Bautista L.E., Herrán O.F., Pryer J.A. Development and simulated validation of a food-frequency questionnaire for the Colombian

- population // *Public Health Nutr.* 2005. Vol. 8. P. 181–188. DOI: <https://doi.org/10.1079/phn2004672>
105. Ortega R.M., Pérez-Rodrigo C., López-Sobaler A.M. Dietary assessment methods: dietary records // *Nutr. Hosp.* 2015. Vol. 31, suppl. 3. P. 38–45. DOI: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8749>
106. Wolters M., Ahrens J., Romaní-Pérez M., Watkins C., Sanz Y., Benítez-Pérez A. et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health – a systematic review conducted within the MyNewGut project // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38. P. 2504–2520. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.024>
107. Möller G.B., Da Cunha Goulart M.J.V., Nicoletto B.B., Alves F.D., Schneider C.D. Supplementation of probiotics and its effects on physically active individuals and athletes: systematic review // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* 2019. Vol. 29. P. 481–492. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2018-0227>
108. Miles M.P. Probiotics and gut health in athletes // *Curr. Nutr. Rep.* 2020. Vol. 9. P. 129–136. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00316-2>
109. Zinöcker M.K., Lindseth I.A. The Western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease // *Nutrients.* 2018. Vol. 10. P. 365. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10030365>
110. O’Keefe S.J.D., Li J.V., Lahti L., Ou J., Carbonero F., Mohammed K. et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans // *Nat. Commun.* 2015. Vol. 6. P. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms7342>
111. Donati Zeppa S., Agostini D., Gervasi M., Annibali G., Amatori S., Ferrini F. et al. Mutual interactions among exercise, sport supplements and microbiota // *Nutrients.* 2019. Vol. 12. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010017>
112. Zeppa S.D., Agostini D., Gervasi M., Annibali G., Amatori S., Ferrini F. et al. Mutual interactions among exercise, sport supplements and microbiota // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. P. 17. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010017>
113. Huang W.-C., Hsu Y.-J., Huang C.-C., Liu H.-C., Lee M.-C. Exercise training combined with bifidobacterium longum OLP-01 supplementation improves exercise physiological adaptation and performance // *Nutrients.* 2020. Vol. 12. P. 1145. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12041145>

References

1. Jandhyala S.M., Talukdar R., Subramanyam C., Vuyyuru H., Sasikala M., Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol.* 2015; 21: 8787–803. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i29.8787>
2. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C., Nesengani L.T., Ocvirk S., Chen C., et al. Diet and the human gut microbiome: an international review. *Dig Dis Sci.* 2020; 65: 723–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06112-w>
3. Moszak M., Szulińska M., Bogdański P. You are what you eat – the relationship between diet, microbiota, and metabolic disorders – a review. *Nutrients* 2020; 12: 1096. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12041096>
4. Yang Q., Liang Q., Balakrishnan B., Belobrajdic D.P., Feng Q.-J., Zhang W. Role of dietary nutrients in the modulation of gut microbiota: a narrative review. *Nutrients.* 2020; 12: 12020381. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12020381>
5. Matenchuk B.A., Mandhane P.J., Kozyrskyj A.L. Sleep, circadian rhythm, and gut microbiota. *Sleep Med Rev.* 2020; 53: 101340. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101340>
6. Marttinen M., Ala-Jaakkola R., Laitila A., Lehtinen M.J. Gut microbiota, probiotics and physical performance in athletes and physically active individuals. *Nutrients.* 2020; 12: 1–39. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12102936>
7. Mu C., Zhu W. Antibiotic effects on gut microbiota, metabolism, and beyond. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2019; 103: 9277–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10165-x>
8. Rothschild D., Weissbrod O., Barkan E., Kurilshikov A., Korem T., Zeevi D., et al. Environment dominates over host genetics in shaping human gut microbiota. *Nature.* 2018; 555: 210–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature25973>
9. Scepanovic P., Hodel F., Mondot S., Partula V., Byrd A., Hammer C., et al. A comprehensive assessment of demographic, environmental, and host genetic associations with gut microbiome diversity in healthy individuals. *Microbiome* 2019; 7: 130. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-019-0747-x>
10. Derrien M., Alvarez A.-S., de Vos W.M. The gut microbiota in the first decade of life. *Trends Microbiol.* 2019; 27: 997–1010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
11. Holmes E., Li J.V., Marchesi J.R., Nicholson J.K. Gut microbiota composition and activity in relation to host metabolic phenotype and disease risk. *Cell Metab.* 2012; 16: 559–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.007>
12. Nishida A., Inoue R., Inatomi O., Bamba S., Naito Y., Andoh A. Gut microbiota in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Clin J Gastroenterol.* 2018; 11: 1–10. <https://doi.org/10.1007/s12328-017-0813-5>
13. Moreno-Indias I., Cardona F., Tinahones F.J., Queipo-Ortuño M.I. Impact of the gut microbiota on the development of obesity and type 2 diabetes mellitus. *Front Microbiol.* 2014; 5: 190. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2014.00190>
14. Verhaar B.J.H., Prodan A., Nieuwdorp M., Muller M. Gut microbiota in hypertension and atherosclerosis: a review. *Nutrients.* 2020; 12: 12102982. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12102982>
15. Sabit H., Cevik E., Tombuloglu H. Colorectal cancer: the epigenetic role of microbiome. *World J Clin Cases.* 2019; 7: 3683–97. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i22.3683>
16. Sheveleva S.A., Kuvaeva I.B., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Prosyannikov M.Yu. The intestinal microbiome: from the standard of the norm to the pathology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2020; 89 (4): 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040> (in Russian)
17. Kulecka M., Fraczek B., Mikula M., Zeber-Lubecka N., Karczmarecki J., Paziewska A., et al. The composition and richness of the gut microbiota differentiate the top Polish endurance athletes from sedentary controls. *Gut Microbes.* 2020; 11: 1374–84. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1758009>
18. Tremaroli V., Bäckhed F. Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature.* 2012; 489: 242–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11552>
19. Zeng M.Y., Inohara N., Nuñez G. Mechanisms of inflammation-driven bacterial dysbiosis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2017; 10: 18–26. DOI: <https://doi.org/10.1038/mi.2016.75>
20. Indiani C.M.D.S.P., Rizzardi K.F., Castelo P.M., Ferraz L.F.C., Darrieux M., Parisotto T.M. Childhood obesity and firmicutes/bacteroidetes ratio in the gut microbiota: a systematic review. *Child Obes.* 2018; 14: 501–9. DOI: <https://doi.org/10.1089/chi.2018.0040>
21. Magne F., Gotteland M., Gauthier L., Zazueta A., Pessoa S., Navarrete P., et al. The Firmicutes/bacteroidetes ratio: a relevant marker of gut dysbiosis in obese patients? *Nutrients.* 2020; 12: 12051474. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051474>
22. Plovier H., Cani P.D. Microbial impact on host metabolism: opportunities for novel treatments of nutritional disorders? *Microbiol Spectr.* 2017; 5. DOI: <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.BAD-0002-2016>
23. Bäckhed F., Manchester J.K., Semenkovich C.F., Gordon J.I. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104: 979–84. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0605374104>
24. Turnbaugh P.J., Ley R.E., Mahowald M.A., Magrini V., Mardis E.R., Gordon J.I. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature.* 2006; 444: 1027. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05414>

25. Motiani K.K., Collado M.C., Eskelinen J.-J., Virtanen K.A., Löyttyniemi E., Salminen S., et al. Exercise training modulates gut microbiota profile and improves endotoxemia. *Med Sci Sports Exerc.* 2020; 52: 94–104. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000002112>
26. Álvarez J., Fernández Real J.M., Guarner F., Gueimonde M., Rodríguez J.M., Saenz de Pipaon M., et al. Gut microbes and health. *Gastroenterol Hepatol.* 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2021.01.009>
27. Evans C.C., LePard K.J., Kwak J.W., Stancukas M.C., Laskowski S., Dougherty J., et al. Exercise prevents weight gain and alters the gut microbiota in a mouse model of high fat diet-induced obesity. *PLoS One.* 2014; 9 (3): e92193. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092193>
28. Brandt N., Kotowska D., Kristensen C.M., Olesen J., Lützhof D.O., Halling J.F., et al. The impact of exercise training and resveratrol supplementation on gut microbiota composition in high-fat diet fed mice. *Physiol Rep.* 2018; 6: e13881. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13881>
29. McCabe L.R., Irwin R., Tekalur A., Evans C., Schepper J.D., Parameswaran N., et al. Exercise prevents high fat diet-induced bone loss, marrow adiposity and dysbiosis in male mice. *Bone.* 2019; 118: 20–31. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2018.03.024>
30. Nagano T., Yano H. Effect of dietary cellulose nanofiber and exercise on obesity and gut microbiota in mice fed a high-fat-diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2020; 84: 613–20. DOI: <https://doi.org/10.1080/09168451.2019.1690975>
31. Yu C., Liu S., Chen L., Shen J., Niu Y., Wang T., et al. Effect of exercise and butyrate supplementation on microbiota composition and lipid metabolism. *J Endocrinol.* 2019; 243: 125–35. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0122>
32. Hsu Y.J., Chiu C.C., Li Y.P., Huang W.C., Huang Y.T., Huang C.C., et al. Effect of intestinal microbiota on exercise performance in mice. *J Strength Cond Res.* 2015; 29: 552–8.
33. Kim D., Kang H. Exercise training modifies gut microbiota with attenuated host responses to sepsis in wild-type mice. *FASEB J.* 2019; 33: 5772–81. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201802481R>
34. Allen J.M., Berg Miller M.E., Pence B.D., Whitlock K., Nehra V., Gaskins H.R., et al. Voluntary and forced exercise differentially alters the gut microbiome in C57BL/6J mice. *J Appl Physiol.* 2015; 118: 1059–66. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01077.2014>
35. Denou E., Marcinko K., Surette M.G., Steinberg G.R., Schertzer J.D. High-intensity exercise training increases the diversity and metabolic capacity of the mouse distal gut microbiota during diet-induced obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 310: E982–93. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00537.2015>
36. Okamoto T., Morino K., Ugi S., Nakagawa F., Lemecha M., Ida S., et al. Microbiome potentiates endurance exercise through intestinal acetate production. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 316: E956–66. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00510.2018>
37. Yuan X., Xu S., Huang H., Liang J., Wu Y., Li C., et al. Influence of excessive exercise on immunity, metabolism, and gut microbial diversity in an overtraining mice model. *Scand J Med Sci Sports.* 2018; 28: 1541–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/sms.13060>
38. Houghton D., Stewart C.J., Stamp C., Nelson A., Aj Ami N.J., Petrosino J.F., et al. Impact of age-related mitochondrial dysfunction and exercise on intestinal microbiota composition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018; 73: 571–8. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glx197>
39. Muka T., Glisic M., Milic J., Verhoog S., Bohlius J., Bramer W., et al. A 24-step guide on how to design, conduct, and successfully publish a systematic review and meta-analysis in medical research. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35: 49–60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-019-00576-5>
40. Clarke S.F., Murphy E.F., O’Sullivan O., Lucey A.J., Humphreys M., Hogan A., et al. Exercise and associated dietary extremes impact on gut microbial diversity. *Gut.* 2014; 63: 1913–20. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-306541>
41. Barton W., Penney N.C., Cronin O., Garcia-Perez I., Molloy M.G., Holmes E., et al. The microbiome of professional athletes differs from that of more sedentary subjects in composition and particularly at the functional metabolic level. *Gut.* 2018; 67: 625–33. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313627>
42. Estaki M., Pither J., Baumeister P., Little J.P., Gill S.K., Ghosh S., et al. Cardiorespiratory fitness as a predictor of intestinal microbial diversity and distinct metagenomic functions. *Microbiome.* 2016; 4: 42. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-016-0189-7>
43. Bressa C., Bailén-Andrino M., Pérez-Santiago J., González-Soltero R., Pérez M., Montalvo-Lominchar M.G., et al. Differences in gut microbiota profile between women with active lifestyle and sedentary women. *PLoS One.* 2017; 12: e0171352. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171352>
44. Petersen L.M., Bautista E.J., Nguyen H., Hanson B.M., Chen L., Lek S.H., et al. Community characteristics of the gut microbiomes of competitive cyclists. *Microbiome.* 2017; 5: 98. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-017-0320-4>
45. Yang Y., Shi Y., Wiklund P., Tan X., Wu N., Zhang X., et al. The association between cardiorespiratory fitness and gut microbiota composition in premenopausal women. *Nutrients.* 2017; 9: 792. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9080792>
46. Whisner C.M., Maldonado J., Dente B., Krajmalnik-Brown R., Bruening M. Diet, physical activity and screen time but not body mass index are associated with the gut microbiome of a diverse cohort of college students living in university housing: a cross-sectional study. *BMC Microbiol.* 2018; 18: 210. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12866-018-1362-x>
47. Durk R.P., Castillo E., Márquez-Magaña L., Grosicki G.J., Bolter N.D., Lee C.M., et al. Gut microbiota composition is related to cardiorespiratory fitness in healthy young adults. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019; 29: 249–53. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0024>
48. Jang L.-G., Choi G., Kim S.-W., Kim B.-Y., Lee S., Park H. The combination of sport and sport-specific diet is associated with characteristics of gut microbiota: an observational study. *J Int Soc Sports Nutr.* 2019; 16: 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0290-y>
49. Liang R., Zhang S., Peng X., Yang W., Xu Y., Wu P., et al. Characteristics of the gut microbiota in professional martial arts athletes: a comparison between different competition levels. *PLoS One.* 2019; 14: e0226240. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226240>
50. O’Donovan C.M., Madigan S.M., Garcia-Perez I., Rankin A., O’ Sullivan O., Cotter P.D. Distinct microbiome composition and metabolome exists across subgroups of elite Irish athletes. *J Sci Med Sport.* 2020; 23: 63–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2019.08.290>
51. Bielik V., Hric I., Baláz V., Penesová A., Vávrová S., Groncs J., et al. Gut microbiota diversity in lean athletes is associated with positive energy balance. *Ann Nutr Metab.* 2020; 76: 242–50. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509833>
52. Han M., Yang K., Yang P., Zhong C., Chen C., Wang S., et al. Stratification of athletes’ gut microbiota: the multifaceted hubs associated with dietary factors, physical characteristics and performance. *Gut Microbes.* 2020; 12: 1–18. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2020.1842991>
53. Mitchell J.H., Haskell W., Snell P., Van Camp S.P. Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45: 1364–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015>
54. Derrien M., Belzer C., de Vos W.M. Akkermansia muciniphila and its role in regulating host functions. *Microb Pathog.* 2017; 106: 171–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.02.005>
55. Ottman N., Geerlings S.Y., Aalvink S., de Vos W.M., Belzer C. Action and function of Akkermansia muciniphila in microbiome ecology, health and disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017; 31: 637–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2017.10.001>
56. Verhoog S., Taneri P.E., Roa Díaz Z.M., Marques-Vidal P., Troup J.P., Bally L., et al. Dietary factors and modulation of bacteria strains of Akkermansia muciniphila and Faecalibacterium

- prausnitzii: a systematic review. *Nutrients*. 2019; 11: 1565. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071565>
57. Macchione I.G., Lopetuso L.R., Ianiro G., Napoli M., Gibiino G., Rizzatti G., et al. Akkermansia muciniphila: key player in metabolic and gastrointestinal disorders. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019; 23: 8075–83. DOI: https://doi.org/10.26355/eurrev_201909_19024
 58. Leylabadlo H.E., Ghotaslou R., Feizabadi M.M., Farajnia S., Moaddab S.Y., Ganbarov K., et al. The critical role of *Faecalibacterium prausnitzii* in human health: an overview. *Microb Pathog*. 2020; 149: 104344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104344>
 59. Lopez-Siles M., Enrich-Capó N., Aldegue X., Sabat-Mir M., Duncan S.H., Garcia-Gil L.J., et al. Alterations in the abundance and co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease subjects. *Front Cell Infect Microbiol*. 2018; 8: 281. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2018.00281>
 60. Fu X., Liu Z., Zhu C., Mou H., Kong Q. Nondigestible carbohydrates, butyrate, and butyrate-producing bacteria. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019; 59: S130–52. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1542587>
 61. Louis P., Flint H.J. Diversity, metabolism and microbial ecology of butyrate-producing bacteria from the human large intestine. *FEMS Microbiol Lett*. 2009; 294: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2009.01514.x>
 62. Ticinesi A., Mancabelli L., Tagliaferri S., Nouvenne A., Milani C., Del Rio D., et al. The Gut-muscle axis in older subjects with low muscle mass and performance: a proof of concept study exploring fecal microbiota composition and function with shotgun metagenomics sequencing. *Int J Mol Sci*. 2020; 21: 8946. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21238946>
 63. Ticinesi A., Tana C., Nouvenne A. The intestinal microbiome and its relevance for functionality in older persons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2019; 22: 4–12. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000521>
 64. Ticinesi A., Nouvenne A., Cerundolo N., Catania P., Prati B., Tana C., et al. Gut microbiota, muscle mass and function in aging: a focus on physical frailty and sarcopenia. *Nutrients*. 2019; 11: 1633. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11071633>
 65. Nakamura N., Lin H.C., McSweeney C.S., Mackie R.I., Gaskins H.R. Mechanisms of microbial hydrogen disposal in the human colon and implications for health and disease. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2010; 1: 363–95. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev.food.102308.124101>
 66. Samuel B.S., Hansen E.E., Manchester J.K., Coutinho P.M., Henrissat B., Fulton R., et al. Genomic and metabolic adaptations of *Methanobrevibacter smithii* to the human gut. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007; 104: 10 643–8. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0704189104>
 67. Samuel B.S., Gordon J.I. A humanized gnotobiotic mouse model of host-archaeal-bacterial mutualism. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103: 10 011–6. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0602187103>
 68. Wu L., Zeng T., Zinellu A., Rubino S., Kelvin D.J., Carru C. A cross-sectional study of compositional and functional profiles of gut microbiota in Sardinian centenarians. *mSystems*. 2019; 4: e00325–19. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00325-19>
 69. Engels C., Ruscheweyh H.-J., Beerenwinkel N., Lacroix C., Schwab C. The common gut microbe *Eubacterium hallii* also contributes to intestinal propionate formation. *Front Microbiol*. 2016; 7: 713. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00713>
 70. Bunesova V., Lacroix C., Schwab C. Mucin cross-feeding of infant *Bifidobacteria* and *Eubacterium hallii*. *Microb Ecol*. 2018; 75: 228–38. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00248-017-1037-4>
 71. Fekry M.I., Engels C., Zhang J., Schwab C., Lacroix C., Sturla S.J., et al. The strict anaerobic gut microbe *Eubacterium hallii* transforms the carcinogenic dietary heterocyclic amine 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP). *Environ Microbiol Rep*. 2016; 8: 201–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/1758-2229.12369>
 72. Bennett G.N., San K.Y. Microbial formation, biotechnological production and applications of 1,2-propanediol. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2001; 55: 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002530000476>
 73. Liu Z., Liu H.-Y., Zhou H., Zhan Q., Lai W., Zeng Q., et al. Moderate-intensity exercise affects gut microbiome composition and influences cardiac function in myocardial infarction mice. *Front Microbiol*. 2017; 8: 1687. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01687>
 74. Matziouridou C., Marungruang N., Nguyen T.D., Nyman M., Fak F. Lingonberries reduce atherosclerosis in ApoE(-/-) mice in association with altered gut microbiota composition and improved lipid profile. *Mol Nutr Food Res*. 2016; 60: 1150–60. DOI: <https://doi.org/10.1002/mnfr.201500738>
 75. Haro C., Montes-Borrego M., Rangel-Zúñiga O.A., Alcalá-Díaz J.F., Gómez-Delgado F., Pérez-Martínez P., et al. Two healthy diets modulate gut microbial community improving insulin sensitivity in a human obese population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 233–42. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3351>
 76. Li L., Su Q., Xie B., Duan L., Zhao W., Hu D., et al. Gut microbes in correlation with mood: case study in a closed experimental human life support system. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28: 1233–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12822>
 77. Duncan S.H., Flint H.J. Proposal of a neotype strain (A1-86) for *Eubacterium rectale*. Request for an opinion. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2008; 58: 1735–6. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijs.0.2008/004580-0>
 78. Ríos-Covián D., Ruas-Madiedo P., Margolles A., Gueimonde M., de Los Reyes-Gavilán C.G., Salazar N. Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health. *Front Microbiol*. 2016; 7: 185. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2016.00185>
 79. Kabeerdoss J., Jayakanthan P., Pugazhendhi S., Ramakrishna B.S. Alterations of mucosal microbiota in the colon of patients with inflammatory bowel disease revealed by real time polymerase chain reaction amplification of 16S ribosomal ribonucleic acid. *Indian J Med Res*. 2015; 142: 23–32. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-5916.162091>
 80. Fite A., Macfarlane S., Furrer E., Bahrami B., Cummings J.H., Steinke D.T., et al. Longitudinal analyses of gut mucosal microbiotas in ulcerative colitis in relation to patient age and disease severity and duration. *J Clin Microbiol*. 2013; 51: 849–56. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.02574-12>
 81. Yoshida N., Emoto T., Yamashita T., Watanabe H., Hayashi T., Tabata T., et al. *Bacteroides vulgatus* and *Bacteroides dorei* reduce gut microbial lipopolysaccharide production and inhibit atherosclerosis. *Circulation*. 2018; 138: 2486–98. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033714>
 82. Ngom I.I., Hasni I., Lo C.I., Traore S.I., Fontanini A., Raoult D., et al. Taxono-genomics and description of *Gordonibacter masiliensis* sp. nov., a new bacterium isolated from stool of healthy patient. *New Microbes New Infect*. 2020; 33: 100624. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2019.100624>
 83. Selma M.V., Tomás-Barberán F.A., Beltrán D., García-Villalba R., Espín J.C. *Gordonibacter urolithinifaciens* sp. nov., a urolithin-producing bacterium isolated from the human gut. *Int J Syst Evol Microbiol*. 2014; 64: 2346–52. DOI: <https://doi.org/10.1099/ijs.0.055095-0>
 84. Rodriguez J., Pierre N., Naslain D., Bontemps F., Ferreira D., Priem F., et al. Urolithin B, a newly identified regulator of skeletal muscle mass. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017; 8: 583–97. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcsm.12190>
 85. Toney A.M., Fox D., Chaidez V., Ramer-Tait A.E., Chung S. Immunomodulatory role of urolithin a on metabolic diseases. *Biomedicines*. 2021; 9: 192. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020192>
 86. Allen J.M., Mailing L.J., Niemi G.M., Moore R., Cook M.D., White B.A., et al. Exercise alters gut microbiota composition and function in lean and obese humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2018; 50: 747–57. DOI: <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001495>

87. Munukka E., Ahtiainen J.P., Puigbó P., Jalkanen S., Pahkala K., Keskitalo A., et al. Six-week endurance exercise alters gut metagenome that is not reflected in systemic metabolism in overweight women. *Front Microbiol.* 2018; 9: 2323. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.02323>
88. Morita E., Yokoyama H., Imai D., Takeda R., Ota A., Kawai E., et al. Aerobic exercise training with brisk walking increases intestinal bacteroides in healthy elderly women. *Nutrients.* 2019; 11: 868. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040868>
89. Nay K., Jollet M., Goustard B., Baati N., Vernus B., Pontones M., et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 317: E158–71. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00521.2018>
90. Okamoto T., Morino K., Ugi S., Nakagawa F., Lemecha M., Ida S., et al. Gut bacteria are critical for optimal muscle function: a potential link with glucose homeostasis intestinal acetate production. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2019; 316: E956–66. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00510.2018>
91. Singh V., Chassaing B., Zhang L., San Yeoh B., Xiao X., Kumar M., et al. Microbiota-dependent hepatic lipogenesis mediated by stearyl CoA desaturase 1 (SCD1) promotes metabolic syndrome in TLR5-deficient mice. *Cell Metab.* 2015; 22: 983–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.09.028>
92. De Vadder F., Kovatcheva-Datchary P., Zitoun C., Duchamp A., Bäckhed F., Mithieux G. Microbiota-produced succinate improves glucose homeostasis via intestinal gluconeogenesis. *Cell Metab.* 2016; 24: 151–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.06.013>
93. Cani P.D., Van Hul M., Lefort C., Depommier C., Rastelli M., Everard A. Microbial regulation of organismal energy homeostasis. *Nat Metab.* 2019; 1: 34–46. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-018-0017-4>
94. O'Mahony S.M., Clarke G., Borre Y.E., Dinan T.G., Cryan J.F. Serotonin, tryptophan metabolism and the brain-gut-microbiome axis. *Behav Brain Res.* 2015; 277: 32–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.027>
95. Frampton J., Murphy K.G., Frost G., Chambers E.S. Short-chain fatty acids as potential regulators of skeletal muscle metabolism and function. *Nat Metab.* 2020; 2: 840–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s42255-020-0188-7>
96. van de Wouw M., Boehme M., Lyte J.M., Wiley N., Strain C., O'Sullivan O., et al. Short-chain fatty acids: microbial metabolites that alleviate stress-induced brain-gut axis alterations. *J Physiol.* 2018; 596: 4923–44. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP276431>
97. LeBlanc J.G., Chain F., Martín R., Bermúdez-Humarán L.G., Courau S., Langella P. Beneficial effects on host energy metabolism of short-chain fatty acids and vitamins produced by commensal and probiotic bacteria. *Microb Cell Fact.* 2017; 16: 79. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12934-017-0691-z>
98. Scheiman J., Lubner J.M., Chavkin T.A., MacDonald T., Tung A., Pham L.-D., et al. Meta-omics analysis of elite athletes identifies a performance-enhancing microbe that functions via lactate metabolism. *Nat Med.* 2019; 25: 1104–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0485-4>
99. Boets E., Gomand S.V., Deroover L., Preston T., Vermeulen K., De Preter V., et al. Systemic availability and metabolism of colonic-derived short-chain fatty acids in healthy subjects: a stable isotope study. *J Physiol.* 2017; 595: 541–55. DOI: <https://doi.org/10.1113/JP272613>
100. Zhao X., Zhang Z., Hu B., Huang W., Yuan C., Zou L. Response of gut microbiota to metabolite changes induced by endurance exercise. *Front Microbiol.* 2018; 9: 765. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.00765>
101. Cronin O., Barton W., Skuse P., Penney N.C., Garcia-Perez I., Murphy E.F., et al. A prospective metagenomic and metabolomic analysis of the impact of exercise and/or whey protein supplementation on the gut microbiome of sedentary adults. *mSystems.* 2018; 3: e00044-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/mSystems.00044-18>
102. Tang R., Harasymowicz N.S., Wu C.-L., Collins K.H., Choi Y.-R., Oswald S.J., et al. Gene therapy for follistatin mitigates systemic metabolic inflammation and post-traumatic arthritis in high-fat diet-induced obesity. *Sci Adv.* 2020; 6: eaaz7492. DOI: <https://doi.org/10.1126/sciadv.aaz7492>
103. Rakoff-Nahoum S., Foster K.R., Comstock L.E. The evolution of cooperation within the gut microbiota. *Nature.* 2016; 533: 255–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17626>
104. Bautista L.E., Herrán O.F., Pryer J.A. Development and simulated validation of a food-frequency questionnaire for the Colombian population. *Public Health Nutr.* 2005; 8: 181–8. DOI: <https://doi.org/10.1079/phn2004672>
105. Ortega R.M., Pérez-Rodrigo C., López-Sobaler A.M. Dietary assessment methods: dietary records. *Nutr Hosp.* 2015; 31 (suppl 3): 38–45. DOI: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.sup3.8749>
106. Wolters M., Ahrens J., Romani-Pérez M., Watkins C., Sanz Y., Benítez-Páez A., et al. Dietary fat, the gut microbiota, and metabolic health — a systematic review conducted within the MyNewGut project. *Clin Nutr.* 2019; 38: 2504–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.12.024>
107. Möller G.B., Da Cunha Goulart M.J.V., Nicoletto B.B., Alves F.D., Schneider C.D. Supplementation of probiotics and its effects on physically active individuals and athletes: systematic review. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2019; 29: 481–92. DOI: <https://doi.org/10.1123/ijsem.2018-0227>
108. Miles M.P. Probiotics and gut health in athletes. *Curr Nutr Rep.* 2020; 9: 129–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13668-020-00316-2>
109. Zinöcker M.K., Lindseth I.A. The Western diet-microbiome-host interaction and its role in metabolic disease. *Nutrients.* 2018; 10: 365. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10030365>
110. O'Keefe S.J.D., Li J.V., Lahti L., Ou J., Carbonero F., Mohammed K., et al. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun.* 2015; 6: 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/ncomms7342>
111. Donati Zeppa S., Agostini D., Gervasi M., Annibalini G., Amatori S., Ferrini F., et al. Mutual interactions among exercise, sport supplements and microbiota. *Nutrients.* 2019; 12: 17. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010017>
112. Zeppa S.D., Agostini D., Gervasi M., Annibalini G., Amatori S., Ferrini F., et al. Mutual interactions among exercise, sport supplements and microbiota. *Nutrients.* 2020; 12: 17. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12010017>
113. Huang W.-C., Hsu Y.-J., Huang C.-C., Liu H.-C., Lee M.-C. Exercise training combined with bifidobacterium longum OLP-01 supplementation improves exercise physiological adaptation and performance. *Nutrients.* 2020; 12: 1145. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12041145>

Для корреспонденции

Махова Анна Александровна – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая д. 8, стр. 2
Телефон: (495) 609-19-91
E-mail: annabramova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9817-9886>

Ших Е.В., Махова А.А., Чемерис А.В., Тормышов И.А.

Ятрогенные дефициты микронутриентов

Iatrogenic deficits of micronutrients

Shikh E.V., Makhova A.A.,
Chemeris A.V., Tormyshov I.A.

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

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

Длительное употребление определенных лекарственных препаратов вызывает субклинический и клинически значимый дефицит микронутриентов, который может влиять на течение заболевания, его прогноз, качество жизни и комплаентность пациента к терапии.

Цель исследования – на основании анализа опубликованных в научной литературе данных выделить группы лекарственных препаратов, длительное применение которых приводит к дефициту микронутриентов; определить витамины, макро- и микроэлементы, обеспеченность которыми может быть снижена в результате проведения фармакотерапии.

Материал и методы. В обзоре проведен анализ данных из библиографических баз MEDLINE и PubMed-NCBI.

Результаты. Комбинированные оральные контрацептивы снижают обеспеченность организма женщины витаминами группы В (B_6 , B_{12} , B_9), могут вызывать гипомagneмию, оказывать влияние на соотношение в крови кальция/магний, уменьшать количество циркулирующего в крови витамина Е. Ингибиторы протонной помпы уменьшают всасывание витамина B_{12} , кальция, магния, железа, цинка. Аспирин повышает метаболизм аскорбиновой кислоты. Петлевые диуретики увеличивают выведение из организма кальция, магния, тиамина; тиазидные – цинка и витамина B_9 . Потеря вкуса при приеме каптоприла связана со снижением обеспеченности организма цинком. Применение блокаторов кальциевых каналов нарушает поглощение фолиевой кислоты фибробластами десен.

Заключение. Учитывая растущую распространенность состояний, требующих длительного приема лекарственных средств, необходимо уметь про-

Финансирование. Исследование проведено без финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Ших Е.В., Махова А.А., Чемерис А.В., Тормышов И.А. Ятрогенные дефициты микронутриентов // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 53–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63>

Статья поступила в редакцию 29.06.2021. Принята в печать 22.07.2021.

Funding. The study was carried out without financial support.

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

For citation: Shikh E.V., Makhova A.A., Chemeris A.V., Tormyshov I.A. Iatrogenic deficits of micronutrients. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 53–63. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-53-63> (in Russian)

Received 29.06.2021. **Accepted** 22.07.2021.

гнозировать и предотвратить потенциальные последствия взаимодействия с микронутриентами. Целесообразно наряду с разнообразным и полноценным питанием обеспечить пациентам саплементацию с целью профилактики дефицита микронутриентов. Оптимизация витаминного статуса населения по своей значимости для общественного здоровья сопоставима с лекарственной терапией и является одной из технологий снижения потерь от хронических заболеваний.

Ключевые слова: лекарственные средства, витамины, микроэлементы, макроэлементы, взаимодействие

Long-term use of certain drugs causes subclinical and clinically significant micronutrient deficiencies, which can affect the course of the disease, its prognosis, quality of life, and patient compliance with therapy.

The aim of the study was to single out groups of drugs, which long-term use leads to micronutrient deficiency, and to determine vitamins, minerals and trace elements, which supply can be reduced as a result of pharmacotherapy, basing on the analysis of data published in the scientific literature.

Material and methods. *This review analyzes articles on medical sciences from MEDLINE and PubMed-NCBI bibliographic databases.*

Results. *Combined oral contraceptives reduce woman's supply with B vitamins (B₆, B₁₂, B₉), can cause hypomagnesemia, affect the calcium/magnesium blood ratio, reduce the amount of vitamin E circulating in blood. Proton pump inhibitors reduce the absorption of vitamin B₁₂, calcium, magnesium, iron, zinc. Aspirin increases ascorbic acid metabolism. Loop diuretics increase urinary excretion of calcium, magnesium, thiamine, thiazide ones elevate zinc and vitamin B₉ excretion. Loss of taste when taking captopril is associated with a decrease in zinc supply. The use of calcium channel blockers interfere with the absorption of folic acid by gingival fibroblasts.*

Conclusion. *Given the growing prevalence of long-term drug use, it is necessary to be able to predict and prevent potential consequences of interactions with micronutrients. It is advisable, along with a varied and healthy diet, to provide patients with supplementation in order to prevent micronutrient deficiencies. Optimization of vitamin status of the population in terms of its significance for public health is comparable to drug therapy and is one of the technologies for reducing losses from chronic diseases.*

Keywords: *medicines, vitamins, trace elements, minerals, interaction*

Длительное употребление рецептурных и безрецептурных лекарственных препаратов может вызвать субклинический и клинически значимый дефицит микронутриентов, который развивается в течение месяцев или даже лет. Дефицит пищевых веществ редко проявляется патогномичными симптомами, специалисты не осведомлены о возможном дефиците витаминов и микроэлементов при назначении определенных лекарственных препаратов. Это может привести к отсроченной диагностике и коррекции состояния. Вызванный лекарственными средствами дефицит микронутриентов может быть причиной появления необъяснимых иным образом симптомов, влиять на течение заболевания, его прогноз, качество жизни пациентов и комплаентность пациента к терапии [1].

Взаимодействие определяется как физические, химические, физиологические или патофизиологические отношения между лекарственным средством и микронутриентами. Лекарственные средства могут влиять на процессы всасывания микронутриентов из пищи, распределение в организме, биотрансформацию и выведение. Присутствие в тканях организма человека специфичных для витаминов, макро- и микроэлементов транспортных белков, рецепторов и фер-

ментов определяет возможные тканеспецифические взаимодействия [2], что затрудняет прогнозирование клинических эффектов взаимодействия.

Комбинированные оральные контрацептивы

Витамины B₆, B₁₂ и фолаты (B₉) являются взаимосвязанными в процессах синтеза ДНК на протяжении всего жизненного цикла. Многочисленными исследованиями доказано наличие связи между обеспеченностью фолиевой кислотой в прегравидарный период и первые 12 нед беременности и частотой рождения детей с дефектами нервной трубки [3]. Согласно опубликованным данным, около 30% женщин фертильного возраста регулярно используют комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [4]. Исследования, проведенные в 1960–1970-х гг. с участием женщин, принимающих высокодозные оральные контрацептивы, установили наличие дефицита **витамина B₆**, используя в качестве маркера нагрузку триптофаном.

В проведенных контролируемых исследованиях с использованием диеты «истощение–обогащение»: дефицитной по витамину B₆ в течение одного менстру-

ального цикла и с более высоким или избыточным содержанием пиридоксина в течение другого цикла (0,8–20 мг/сут) основная группа пациенток получала КОК, контрольная группа пациенток не использовала КОК. Во время периода истощения снижение всех метаболитов витамина В₆ было сопоставимо между группами наблюдения, а во время периода обогащения доза 1,8 мг пиридоксина была сопоставимо эффективной для повышения показателей обеспеченности витамином В₆ в обеих группах исследования. Авторы пришли к выводу, что потребность в витамине В₆ при назначении КОК не возрастает [3].

Поперечное исследование, проведенное с использованием в качестве биомаркера статуса витамина В₆ активности трансаминазы эритроцитов, показало, что почти 50% женщин, принимающих КОК, имели недостаточную обеспеченность, в то время как среди женщин, не получавших КОК, недостаточная обеспеченность наблюдалась в 18% случаев. В другом исследовании, в котором анализировались как поперечные, так и продольные данные активности трансаминаз эритроцитов у женщин, применяющих КОК, по сравнению с теми, кто их не использовал, значимых различий в обеспеченности витамином В₆ не выявлено [5]. Таким образом, сведения о взаимосвязи между употреблением оральных контрацептивов и снижением обеспеченности витамином В₆ неоднозначны. Отдельный интерес представляют интервенционные исследования с добавлением витамина В₆: согласно их результатам, наблюдается снижение выраженности клинических симптомов дефицита этого витамина и меньшее количество нежелательных явлений у пользователей КОК, которые могут испытывать дефицит витамина В₆ [1, 6].

В нескольких исследованиях было продемонстрировано, что уровень **витамина В₁₂** в сыворотке крови ниже у женщин при приеме КОК по сравнению с теми, кто их не принимал. При этом уровень гомоцистеина не изменялся, что с высокой степенью вероятности указывает на «перераспределение» витамина В₁₂ [4]. Учитывая влияние КОК на уровни циркулирующего белка, можно предположить, что препараты изменяют количество белков – транспортеров витамина В₁₂ – транскобаламинов. Однако дополнительные исследования показали, что уровень транскобаламина 1 в сыворотке был ниже у пользователей КОК по сравнению с теми, кто его не принимал, что указывает на более низкую связывающую способность транспортеров витамина В₁₂ в сыворотке, а не на его дефицит [6]. Таким образом, использование КОК связано с более низким уровнем витамина В₁₂ в сыворотке.

Анализ концентрации **фолиевой кислоты** у женщин, принимавших КОК от 2 мес до 5 лет, показал значительно более низкие средние уровни фолатов в сыворотке по сравнению с контрольной группой. При этом степень снижения коррелировала с продолжительностью приема. Прием КОК приводит к снижению всасывания полиглутаматов фолиевой кислоты, а также повышает интенсивность метаболизма и экскреции фо-

лиевой кислоты с мочой. Авторы метаанализа, который включал анализ данных «случай–контроль», когортных исследований и клинических исследований с 1970 по 2013 г., пришли к выводу, что использование КОК действительно связано с более низким уровнем фолатов в крови. Однако необходимо отметить и наличие исследований, не обнаруживших различий в обеспеченности фолиевой кислотой между пользователями КОК и контрольной группой, что может быть связано с генетическими различиями в метаболизме фолиевой кислоты между индивидуумами [7]. Поддержание физиологического статуса фолиевой кислоты имеет решающее значение для женщин детородного возраста. В 2010 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США) одобрило использование КОК, содержащего фолат. Для профилактики и коррекции дефицита фолатов в максимально короткие сроки целесообразно использовать метилтетрагидрофолат (метафолин), который представляет собой биологически активное соединение с более высокой биодоступностью, не зависящей от генетических полиморфизмов [8]. Поддержание физиологического статуса фолиевой кислоты имеет решающее значение для женщин детородного возраста. На рынке тетрагидрофолат представлен в виде кальциевой соли – Метафолин® и представлен в ассортименте мировых лидеров фарминдустрии (например, Solgar Inc., США).

Опубликованные данные о влиянии КОК на минеральную плотность костной ткани (МПКТ) противоречивы: присутствуют сведения как о повышении МПКТ при применении КОК, так и о ее снижении при применении КОК. Вероятно, это объясняется тем, что исследователям не всегда удается учитывать большое разнообразие факторов, которые могут влиять на МПКТ, помимо самих КОК, таких как возраст, физическая активность, сбалансированность питания, акушерско-гинекологический анамнез, сопутствующая соматическая патология и др. В нескольких исследованиях сообщалось, что применение КОК может снизить интенсивность метаболизма костной ткани. Изучена динамика показателя 2-часовой экскреции **кальция** с мочой, который является маркером потери кальция из костей, и показателя 24-часовой почечной экскреции кальция, который является маркером общей потери кальция (как пищевого, так и костного). На основании полученных данных сделан вывод о том, что КОК могут способствовать повышению МПКТ [9]. Опубликованы исследования и с противоположными результатами, согласно которым применение КОК снижает МПКТ. Анализ результатов влияния КОК с учетом суточного поступления кальция на МПКТ у лиц в возрасте 18–30 лет показал, как среднее, так и высокое потребление кальция (1000–1300 мг/сут) защищало пациенток, принимавших КОК, от снижения МПКТ бедра и позвоночника, в то время как низкое потребление кальция (<800 мг/сут) не оказывало протективного эффекта [10].

Результаты ряда опубликованных исследований продемонстрировали наличие гипомagneмии при назначе-

нии КОК. Гипомагниемия сопровождалась увеличением соотношения кальций/**магний** в крови, что может оказывать влияние на процессы свертывания крови. Мета-анализ 26 обсервационных исследований продемонстрировал, что именно изменение соотношения кальций/**магний** является пусковым фактором возникновения венозного тромбоза при применении КОК [11].

Длительное применение КОК приводит к усилению перекисного окисления липидов и снижению циркулирующего **витамина Е**, повышению активности каталазы и глутатионпероксидазы, увеличивая риски развития сердечно-сосудистых заболеваний [3]. В контролируемом исследовании с участием 120 здоровых женщин в возрасте 18–40 лет, принимавших КОК, показано, что в контрольной группе без саплементации через 4 нед зарегистрированы повышенный уровень малонового диальдегида – маркера перекисного окисления липидов, а также снижение активности глутатионпероксидазы и редуктазы. В основной группе пациенток, получавших 150 мг **витамина С** и 200 МЕ витамина Е, изучаемые показатели оставались в пределах референтных значений физиологической нормы [12].

Согласно статистическим данным, 40% женщин допускают пропуск приема таблеток уже во время 1-й недели после начала применения КОК. Многие женщины не знают, как себя вести в случае пропуска приема таблеток, продолжают активную половую жизнь, не используя дополнительные методы контрацепции, не обращаются к врачу и не делают тест на беременность [13]. По данным Всемирной организации здравоохранения, каждая 4-я беременность является незапланированной, что predisposes к повышенным рискам для здоровья матери и ребенка, в том числе связанным с недостаточной обеспеченностью витаминами, макро- и микроэлементами. В связи с этим целесообразен прием витаминно-минеральных комплексов или отдельных микронутриентов одновременно с КОК.

Ингибиторы протонной помпы

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в настоящее время представляют собой одну из самых назначаемых групп лекарственных препаратов в мире [14]. В Великобритании ежегодно отпускается по рецепту врача более 120 млн упаковок [15], в Китае в одном из крупнейших медицинских учреждений применение ИПП за 5-летний период возросло более чем в 10 раз [16]. В мире нарастает беспокойство по поводу чрезмерного использования данной группы препаратов. В последнее время получены данные о связи приема препаратов данной группы с множеством побочных эффектов, среди которых остеопороз и гипомагниемия [17].

Один из основных фармакологических эффектов ИПП – снижение выработки соляной кислоты в желудке, что приводит к уменьшению всасывания ряда микронутриентов. Применение ИПП повышает риск формирования дефицита **витамина В₁₂** у пожилых пациентов;

людей с атрофическим гастритом и/или инфекцией *H. pylori*, а также у пациентов с фармакокинетическими особенностями, которые приводят к изменению метаболизма [18].

Пациенты с гетерозиготной мутацией изофермента цитохрома P450 (CYP2C19*2 и CYP2C19*3) – «медленные метаболизаторы», имеют более высокий внутрижелудочный pH и значительно более низкие уровни в сыворотке крови витамина В₁₂ после 1 года применения омепразола, чем пациенты без мутации [19]. Употребление кислого фруктового сока одновременно с витамином В₁₂ может повысить его абсорбцию при назначении ИПП, что продемонстрировано в фармакокинетическом исследовании у пожилых людей, принимающих омепразол [14].

Витамин С в желудочном соке находится преимущественно в биологически активной антиоксидантной форме в виде аскорбиновой кислоты (АК), которая нейтрализует потенциально канцерогенные нитриты из слюны, попадающие в желудок. В этом процессе АК превращается в свою неактивную форму, которая не всасывается в кишечнике. Обратное преобразование в АК идет через pH-зависимый процесс реабсорбции, который тормозится при назначении ИПП. Исследования показали значительное снижение общей концентрации витамина С в желудочном соке при применении омепразола в дозе 40 мг/сут в течение 4 нед у пациентов с инфекцией *H. pylori*. Наблюдательные и краткосрочные интервенционные исследования продемонстрировали, что использование ИПП связано со снижением уровня витамина С в крови у пациентов с инфекцией *H. pylori* [1].

Негемовое железо является формой железа, которая требует восстановления перед абсорбцией в тонкой кишке. Ахлоргидрия, вызванная омепразолом, приводит к снижению всасывания железа, что приобретает особую значимость у пациентов из групп риска по дефициту железа [20]. В ретроспективном когортном исследовании с участием взрослых пациентов терапия ИПП в течение более 1 года была связана со значительным снижением уровней гемоглобина, гематокрита по сравнению с исходными показателями [21]. У пациентов, относящихся к группе повышенного риска дефицита железа, или пациентов с уже существующим дефицитом железа при назначении ИПП необходимо дополнительное экзогенное поступление железа на уровне суточной потребности с профилактической целью в виде биологически активных добавок или в виде лекарственных препаратов в терапевтических дозах в случае необходимости лечения железодефицитных состояний.

Абсорбция **кальция** в тонкой кишке также зависит от pH желудочного сока. В литературе обсуждается необходимость проведения крупных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с целью определения, может ли длительное (более 1 года) использование ИПП снижать МПКТ за счет уменьшения всасывания кальция. Краткосрочные контролируемые интервенционные исследования, в которых изучалось влияние ИПП на абсорбцию кальция, продемонстрировали не-

однозначные результаты. Однако совокупные данные указывают на то, что хроническое использование ИПП (более 1 года) связано с повышенным риском переломов, особенно у пожилых людей, и считается фактором, способствующим развитию остеопороза.

Лечение кислотозависимых заболеваний требует длительного применения ИПП, в ряде случаев необходима пожизненная кислотосупрессия. Согласно опубликованным результатам исследований, **гипомагниемия** определяется у 50% пациентов старше 50 лет при длительности терапии ИПП ≥ 5 лет и у 30% при длительности терапии ИПП ≥ 10 лет [22]. Гипомагниемия при приеме ИПП чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

Кислотность желудочного сока может играть роль в абсорбции **цинка**. Опубликованы результаты исследования, в котором прием омепразола в дозе 60 мг/сут в течение 1 нед у здоровых взрослых снизил уровень цинка в плазме примерно на 40% наряду со стабильным снижением кислотопродукции по результатам суточной рН-метрии. У здоровых субъектов группы контроля в ответ на прием 26,2 мг цинка 2 раза в сутки в течение 14 сут концентрация в плазме увеличилась на 126%, в то время как у пациентов, получающих терапию ИПП, повышение концентрации цинка в плазме составило 37% [23].

Таким образом, механизм влияния ИПП на всасывание микронутриентов связан с основным фармакодинамическим эффектом лекарственного средства – повышением рН желудочного сока [24].

Нестероидные противовоспалительные препараты: аспирин

Аспирин (ацетилсалициловая кислота) – синтетическое лекарственное средство, изначально применявшееся в качестве противовоспалительного препарата. Аспирин является необратимым ингибитором циклооксигеназы. В настоящее время применяется в качестве антиагреганта [25].

Исследования, проведенные у пациентов с ревматоидным артритом, показали, что высокие дозы аспирина могут отрицательно влиять на уровень витамина С у пациентов [6]. Проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное исследование с участием добровольцев показало, что прием 2400 мг аспирина в течение 6 дней снижает концентрацию витамина С в моче, плазме крови и слизистой оболочке желудка, что может быть связано с усилением антиоксидантной защиты в ответ на вызванное аспирином повреждение слизистой оболочки, а не с нарушением всасывания в кишечнике [26]. Эта гипотеза подтверждается несколькими исследованиями *in vivo* и *in vitro*, в которых совместное введение витамина С и аспирина уменьшало количество вызванных аспирином поражений желудка и, соответственно, улучшало переносимость [27].

Известно, что прием аспирина может повышать риск желудочно-кишечного кровотечения даже при примене-

нии в низких дозах [28]. Ретроспективное исследование пожилых пациентов с диагностированной железодефицитной анемией показало, что распространенность лечения аспирином в этой группе (24%) была более чем вдвое выше, чем в общей популяции первичной медико-санитарной помощи (11%) [29]. Контролируемое исследование, в котором пациенты старше 70 лет были рандомизированы для приема аспирина или плацебо в дозе 100 мг/сут в течение 1 года, показало, что у субъектов, получавших аспирин, наблюдалось значительное снижение среднего уровня гемоглобина по сравнению с контрольной группой [6].

Диуретики

Результаты экспериментальных исследований на животных продемонстрировали, что петлевые диуретики увеличивают выведение **кальция**, тогда как тиазидные ингибируют выведение кальция [30]. Петлевые диуретики (особенно фуросемид) ингибируют реабсорбцию кальция в толстой восходящей петле Генле, подавляя трансэпителиальное напряжение, которое стимулирует пассивный транспорт ионов кальция в этой части почки [31]. В исследованиях с участием добровольцев показано: как однократное, так и курсовое применение дозы фуросемида 80 мг увеличивает экскрецию кальция с мочой и уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в плазме [32], что может привести к вторичному гиперпаратиреозу.

Наблюдательное исследование с участием здоровых пожилых женщин выявило значительно более низкую МПКТ бедра у применявших петлевые диуретики с поправкой на возраст, годы после менопаузы и массу тела. И наоборот, исследование «случай–контроль» у женщин в постменопаузе не выявило различий в МПКТ между женщинами, длительно (≥ 2 лет) использовавшими петлевые диуретики, и женщинами, не принимавшими их, несмотря на повышенные уровни кальция в моче и ПТГ в плазме [33] в группе с терапией диуретиками.

В нескольких обсервационных исследованиях изучалась связь между применением петлевых диуретиков и риском переломов у людей пожилого и среднего возраста [34]. В исследовании «случай–контроль» с участием пожилых пациентов, госпитализированных с переломом бедра, риск перелома был в 3,9 раза выше при приеме фуросемида по сравнению с контрольной группой лиц того же возраста и пола [35]. Аналогичным образом в когортном исследовании пожилых женщин старше 70 лет применение петлевых диуретиков в течение 5 лет было связано с повышенным риском остеопоротического перелома. В более молодой когорте применение петлевых диуретиков в течение предыдущих 5 лет было связано с повышением риска любого перелома на 4% и повышением риска перелома бедра на 16% [33].

Петлевые диуретики увеличивают выведение кальция с мочой. Потенциальным компенсаторным механизмом

является увеличение всасывания кальция в кишечнике. Однако у пожилых пациентов с возрастом кальций в кишечнике абсорбируется менее эффективно, что повышает риски снижения МПКТ и переломов при применении диуретической терапии. Риски определяются дозой, длительностью и выбором препарата.

Умеренное снижение запасов **магния** в организме относительно часто возникает при применении петлевых и тиазидных диуретиков. Петлевые диуретики напрямую подавляют реабсорбцию магния в почках. Тиазиды индуцируют выведение магния опосредованно, используя несколько механизмов, включая подавление продукции ПТГ. Длительная курсовая терапия тиазидными диуретиками с высокой степенью вероятности приводит к снижению обеспеченности организма магнием [36].

Поперечные исследования показывают, что курсовая терапия диуретиками у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией или застойной сердечной недостаточностью незначительно снижает концентрацию магния в сыворотке, но значительно снижает концентрацию магния в клетках [6]. Популяционные исследования, в которых изучались факторы риска гипомagneмии при применении диуретиков, определили, что пациенты с застойной сердечной недостаточностью, постоянно получающие высокие дозы петлевых диуретиков, пожилые пациенты и лица с низким потреблением магния с пищей или высоким потреблением алкоголя могут иметь повышенный риск дефицита магния [1]. Было доказано, что пероральное применение препаратов магния одновременно с петлевыми диуретиками является эффективным средством профилактики гипомagneмии [36].

Исследования по изучению **тиаминового** статуса у пациентов с застойной сердечной недостаточностью, принимающих любой петлевой диуретик, неизменно показывают, что распространенность биохимического дефицита витамина В₁ значительно выше по сравнению с контрольной группой того же возраста, причем она зависит от дозы диуретика [37].

Применение тиазидного диуретика увеличивает выведение **цинка** с мочой у пациентов с артериальной гипертензией, но не у здоровых добровольцев. Исследование с участием мужчин среднего возраста с артериальной гипертензией показало, что лечение гидрохлортиазидом в дозе 25–50 мг/сут в течение как минимум 6 мес было связано с более низкими уровнями цинка в сыворотке крови по сравнению с лицами контрольной группы, сопоставимыми по возрасту и не принимавшими лекарственные средства [38]. Добавление в рацион 50 мг цинка в течение 30 сут привело к повышению уровня цинка в сыворотке до нормального диапазона (11,6–19,1 мкмоль/л), сопоставимого с уровнями, наблюдаемыми в группе контроля.

В ряде исследований зарегистрированы низкие уровни **фолиевой кислоты** в сыворотке и мегалобластная анемия у пациентов, принимавших калийсберегающий диуретик триамтерен в комбинации с гидрохлортиазидом [1]. Исследование у пациентов с артериальной гипертензией показало снижение уровня фолиевой

кислоты при применении гидрохлортиазидом в течение 6 нед [39]. Результаты этих исследований дают основание предполагать, что тиазидные диуретики могут отрицательно влиять на статус фолиевой кислоты.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента

Длительное лечение ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), особенно каптоприлом, может вызвать гипогевзию. Учитывая, что потеря вкуса является симптомом дефицита **цинка**, были проведены сравнительные исследования у пациентов с артериальной гипертензией при лечении каптоприлом >6 мес в высоких дозах (266 мг/сут), при лечении <6 мес в более низких дозах (100 мг/сут) в сравнении с группой контроля, не принимавшей каптоприл [40]. Результаты показали, что в группе длительного приема высоких доз пациенты имели более высокие пороги обнаружения и распознавания вкуса, более низкие уровни цинка в плазме и более высокую экскрецию цинка с мочой по сравнению с контрольной группой. Полученные данные позволяют предположить, что потеря вкуса при приеме каптоприла может быть связана со снижением обеспеченности организма цинком. Другое интервенционное исследование у пациентов с артериальной гипертензией не выявило изменений содержания цинка в сыворотке крови через 5–6 мес приема 100 мг/сут каптоприла, а это указывает на то, что эффект каптоприла на обеспеченность организма цинком может быть дозозависимым [41].

Разные иАПФ могут по-разному влиять на уровень маркеров, характеризующих обеспеченность организма цинком. Сравнительные исследования каптоприла и эналаприла показали: хотя оба иАПФ снижали обеспеченность цинком по сравнению с пациентами с гипертензией или здоровыми добровольцами в контрольной группе, не принимающими лекарственные средства, курсовое применение каптоприла оказывало большее влияние на показатели цинкового статуса, чем эналаприл [42]. Таким образом, иАПФ могут увеличивать риск дефицита цинка, однако этот эффект более выражен у каптоприла по сравнению с другими лекарственными препаратами этой группы. Основной механизм связан с присутствием тиол-радикальной группы в каптоприле, которая хелатирует цинк в сыворотке и усиливает его выведение. Факторами, усугубляющими дефицит цинка, являются сердечная и почечная недостаточность, пожилой возраст, мальабсорбция [43].

Блокаторы кальциевых каналов

Помимо наличия зубного налета и плохой гигиены полости рта, основным фактором, способствующим развитию гиперплазии десен, является нарушение поглощения **фолиевой кислоты** фибробластами десен.

Гиперплазия десен может развиваться в ответ на лечение блокаторами кальциевых каналов (БКК), причем эффект является класс-специфичным. Наибольшее количество сообщений зарегистрировано при использовании нифедипина [44], определен дозозависимый характер. Связь между применением БКК и гиперплазией десен была подтверждена в исследованиях, в которых изучалась частота возникновения этого состояния у пациентов, принимавших амлодипин или нифедипин. В исследованиях показано, что добавление фолиевой кислоты снижает частоту, уменьшает тяжесть или задерживает начало гиперплазии десен [45].

Пероральные кортикостероиды

Обширные данные поперечных и продольных исследований показывают, что предшествующее и текущее воздействие глюкокортикоидов увеличивает риск потери костной массы и переломов [46]. Метаанализ 89 исследований выявил значительную дозозависимую связь между приемом глюкокортикоидов в дозе ≥ 5 мг/сут и потерей МПКТ, повышенным риском переломов бедра и позвоночника, независимо от возраста, пола и последствий основного заболевания [47]. Риск перелома быстро увеличивался в течение первых 3–6 мес лечения и, как сообщается, снижался после прекращения приема препарата.

Глюкокортикоиды уменьшают количество и функцию остеобластов, что приводит к дисбалансу в формировании и резорбции кости, способствует потере костной массы. Глюкокортикоиды оказывают ингибирующее действие на абсорбцию кальция в почках и кишечнике, подавляя транскрипцию генов транспорта кальция, тем самым, по сути, являются антагонистами витамина D [48]. Снижение абсорбции кальция при применении кортикостероидов было подтверждено в краткосрочном исследовании при приеме преднизолона в дозе 20 мг/сут в течение 14 сут. При этом уровни циркулирующего витамина D не изменились. Кроме того, у большинства пациентов с остеопорозом, вызванным глюкокортикоидами, не наблюдается значительного повышения уровня ПТГ по сравнению с контрольной группой, а это позволяет предположить, что гиперпаратиреоз не является центральным или значимым фактором в этой связи [49]. Проведено несколько рандомизированных контролируемых исследований для определения эффективности добавок кальция и витамина D с целью предотвращения потери костной массы, переломов и остеопороза во время лечения глюкокортикоидами. В метаанализе 5 рандомизированных контролируемых исследований добавление кальция и витамина D оказало значительное влияние на предотвращение потери костной массы в поясничном отделе позвоночника и предплечья, но не массы костной ткани шейки бедра, не на частоту переломов или резорбцию кости [50]. Обеспечение кальцием и витамином D оказалось более эффективным, чем обеспечение только кальцием.

Лекарственные средства разных групп

Препараты **изониазид** и **циклосерин** нарушают метаболизм **витамина В₆** и могут вызывать вторичный дефицит пиридоксина. Изониазид – антибиотик первого ряда, используемый при лечении туберкулеза. Нежелательные явления при применении препарата наиболее часто проявляются в виде неврологических симптомов, в том числе в виде периферической невропатии вследствие дефицита витамина В₆ (пиридоксина). Дополнительный прием витамина В₆ во время терапии изониазидом необходим для предотвращения развития периферической невропатии.

Противосудорожные препараты могут действовать как антагонисты **фолиевой кислоты** и вызывать ее дефицит. В некоторых случаях одновременно с противосудорожной терапией целесообразно принимать фолаты.

Метотрексат. С целью иммуносупрессии при ревматоидном артрите и других заболеваниях метотрексат назначают в виде длительной терапии низкими дозами: от 7,5 до 25 мг/нед, в отличие от его использования для лечения злокачественных заболеваний (лейкозы, лимфомы, хорионэпителиомы матки, рака молочной железы, яичника, мочевого пузыря), где применяют дозы от 1 г и выше. Метотрексат связывается с активным каталитическим центром и ингибирует дигидрофолат-редуктазу, которая восстанавливает дигидрофолат до активной формы – тетрагидрофолата – кофермента, переносчика одноуглеродных групп во многих ферментативных реакциях. Истощение запасов фолиевой кислоты считается причиной большинства клинически значимых нежелательных реакций. Ежедневный прием фолиевой кислоты (1 мг/сут) рекомендуется пациентам, постоянно принимающим низкие дозы метотрексата. При необходимости доза может быть увеличена до 5 мг/сут. Фолиевую кислоту можно принимать ежедневно, в том числе в день введения метотрексата, поскольку она пассивно поглощается клеткой и не конкурирует с метотрексатом при всасывании. Нет никаких доказательств того, что прием метотрексата и фолиевой кислоты в один и тот же день каким-либо образом влияет на эффективность метотрексата [51].

Заключение

В статье представлен обобщенный анализ опубликованных данных о потенциально возможных взаимодействиях лекарственных средств и микронутриентов. КОК оказывают влияние на обеспеченность организма женщины витаминами группы В (В₆, В₁₂, В₉), могут вызывать гипомagneмию и оказывать влияние на соотношение кальций/магний. Длительное применение КОК снижает количество циркулирующего в системном кровотоке витамина Е. ИПП уменьшают всасывание витамина В₁₂, кальция, магния, железа, цинка, что связано с основным фармакодинамическим эффектом – повышением

pH желудочного сока. Аспирин повышает потребность в АК в результате усиления антиоксидантной активности, которая необходима для защиты от повреждающего действия аспирина на слизистые оболочки. Терапия петлевыми диуретиками увеличивает выведение из организма кальция, магния, тиамина. Применение тиазидных диуретиков увеличивает выведение из организма магния, цинка. Потеря вкуса при приеме каптоприла связана со снижением обеспеченности организма цинком в связи с усилением его выведения. Применение блокаторов кальциевых каналов нарушает поглощение фолиевой кислоты фибробластами десен, что ведет к гиперплазии. Эффект является класс-специфичным для данной группы препаратов. В ряде исследований выявлены потенциальные факторы риска, которые могут сделать взаимодействия клинически значимыми. Целесообразно обеспечить пациентам из группы риска рекомендуемую дозу основных витаминов в виде дополнительного экзогенного поступления. Современные технологии позволяют создавать оптимальные для усвоения формы минеральных веществ в сочетании с орга-

ническими кислотами (в том числе хелатные формулы), обладающие высокой биодоступностью [52].

Учитывая растущую распространенность состояний, требующих длительного приема лекарственных средств, необходимо уметь прогнозировать и предотвращать потенциальные последствия их взаимодействия с микро-нутриентами. Для предотвращения развития дефицитных состояний человека в случаях длительного приема тех или иных лекарственных препаратов целесообразно сопровождать терапию применением различных микро-нутриентов, особенно важен персонализированный подбор биологически активных веществ, для чего удобно сочетать качественные монокомпонентные продукты (широкий выбор предлагает ряд компаний, например, Solgar Inc. и др.). Оптимизация витаминного статуса населения за счет грамотной саплементации по своей значимости для общественного здоровья сопоставима с лекарственной терапией и является одной из технологий снижения потерь от хронических заболеваний и уменьшения риска нежелательных лекарственных реакций.

Сведения об авторах

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация):

Ших Евгения Валерьевна (Evgenia V. Shikh) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

E-mail: chih@mail.ru

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

Махова Анна Александровна (Anna A. Makhova) – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии

E-mail: annabramova@gmail.com

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

Чемерис Анастасия Вячеславовна (Anastsasia V. Chemeris) – студент VI курса КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

E-mail: LED0530@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5268-799X>

Тормышов Игорь Александрович (Igor A. Tormyshov) – студент VI курса КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

E-mail: igor.tormyshov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6438-1672>

Литература

1. Samaras D., Samaras N., Lang P.-O., Genton L., Frangos E., Pichard C. Effects of widely used drugs on micronutrients: A story rarely told // *Nutrition*. 2013. Vol. 29, N 4. P. 605–610. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.011>
2. Chan L.-N. Drug-nutrient interactions // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2013. Vol. 37, N 4. P. 450–459. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607113488799>
3. Ших Е.В., Махова А.А. Коррекция витаминно-минерального статуса во время беременности: реальность и перспективы // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2020. Т. 19, № 3. С. 78–86. DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-78-86>
4. Skogsdal Y., Fadl H., Cao Y., Karlsson J., Tydén T. An intervention in contraceptive counseling increased the knowledge about fertility and awareness of preconception health – a randomized controlled trial // *Ups. J. Med. Sci.* 2019. Vol. 124, N 3. P. 203–212. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009734.2019.1653407>
5. Bossé T.R., Donald E.A. The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. I. Assessment by pyridoxal level and transferase activity in erythrocytes // *Am. J. Clin. Nutr.* 1979. Vol. 32, N 5. P. 1015–1023. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.5.1015>
6. Mohn E.S., Kern H.J., Saltzman E., Mitmesser S.H., McKay D.L. Evidence of drug-nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: An update // *Pharmaceutics*. 2018. Vol. 10, N 1. P. 36. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010036>
7. Shere M., Bapat P., Nickel C., Kapur B., Koren G. Association between use of oral contraceptives and folate status: A systematic review and meta-analysis. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2015. Vol. 37, N 5. P. 430–438. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30258-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30258-9)
8. Ших Е.В., Махова А.А. Вопросы выбора формы фолата для коррекции фолатного статуса // *Акушерство и гинекология*. 2018. № 8. С. 33–40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8.33-40>

9. Quintino-Moro A., Zantut-Wittmann D.E., Silva Dos Santos P.N., Silva C.A., Bahamondes L., Fernandes A. Changes in calcium metabolism and bone mineral density in new users of medroxyprogesterone acetate during the first year of use // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019. Vol. 147, N 3. P. 319–325. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12958>
10. Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L., Coronado P., Llana P., Mendoza N. et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia // *Maturitas.* 2020. Vol. 137. P. 57–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.04.019>
11. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R., van Vlieg A.H., Helmerhorst F.M., Stijnen T., Dekkers O.M. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis // *BMJ.* 2013. Vol. 347. P. f5298. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5298>
12. Zal F., Mostafavi-Pour Z., Amini F., Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives // *Contraception.* 2012. Vol. 86, N 1. P. 62–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.11.006>
13. Дубровина С.О. Актуальные вопросы использования комбинированных оральных контрацептивов // *Гинекология.* 2018. Т. 20, № 2. С. 60–63. DOI: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.2.60-63
14. Hansen K.E., Nieves J.W., Nudurupati S., Metz D.C., Perez M.C. Dexlansoprazole and esomeprazole do not affect bone homeostasis in healthy postmenopausal women // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 156, N 4. P. 926–934.e6. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.023>
15. NHS Digital. Prescription Cost Analysis England 2018, Prescribing & Medicines Team, NHS Digital Responsible Statistician: Ian Bullard. Available: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/prescription-cost-analysis/2018>
16. Chen F., He X., Fang B., Wang S. Simultaneous quantitative analysis of six proton-pump inhibitors with a single marker and evaluation of stability of investigated drugs in polypropylene syringes for continuous infusion use // *Drug Des. Devel. Ther.* 2020. Vol. 14. P. 5689–5698. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S279302>
17. Liu Y., Zhu X., Li R., Zhang J., Zhang F. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study // *BMJ Open.* 2020. Vol. 10, N 11. P. e040473. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040473> PMID: 33243802; PMCID: PMC7692833.
18. Den Elzen W.P.J., Groeneveld W.J., de Ruijter W., Souverein J.H.M., le Cessie S., Assendelft W.J.J., Gusselkloo J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27, 6. P. 491–497. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x>
19. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M., Nakamura A., Hishida A., Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies // *Drug Metab. Pharmacokinet.* 2005. Vol. 20, N 3. P. 153–167. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.20.153>
20. Sugiyama T. Understanding the current evidence on proton pump inhibitor use and bone health // *Gastroenterology.* 2019. Vol. 157, N 2. P. 585. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.051>
21. Miller J.W. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: Clinical implications // *Adv. Nutr.* 2018. Vol. 9, N 4. P. 511S–518S. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmy023>
22. Sheen E., Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy // *Dig Dis Sci.* 2011. Vol. 56. P. 931–950. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1560-3>
23. Farrell C.P., Morgan M., Rudolph D.S., Hwang A., Albert N.E., Valenzano M.C. et al. Proton pump inhibitors interfere with zinc absorption and zinc body stores // *Gastroenterol. Res.* 2011. Vol. 4, N 6. P. 243–251. DOI: <https://doi.org/10.4021/gr379w>
24. Xie Y., Bowe B., Li T. et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans // *BMJ Open.* 2017. Vol. 7. P. e015735. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>
25. Hybiak J., Broniarek I., Kiryczyński G., Los L.D., Rosik J., Machaj F. et al. Aspirin and its pleiotropic application. *Eur J Pharmacol.* 2020. Vol. 866. P. 172762. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172762>
26. Bayraktepe D.E., Yazan Z., Önal M. Sensitive and cost effective disposable composite electrode based on graphite, nano-smectite and multiwall carbon nanotubes for the simultaneous trace level detection of ascorbic acid and acetylsalicylic acid in pharmaceuticals // *Talanta.* 2019. Vol. 203. P. 131–139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.05.063>
27. Pohle T., Brzozowski T., Becker J.C., Van der Voort I.R., Markmann A., Konturek S.J. et al. Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: Gastroprotection by vitamin C // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15, N 5. P. 677–687. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00975.x>
28. Valkhoff V.E., Sturkenboom M.C.J.M., Hill C., van Zanten S.V., Kuipers E.J. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies // *Can. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 27, N 3. P. 159–167. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/596015>
29. Black D.A., Fraser C.M. Iron deficiency anaemia and aspirin use in old age // *Br. J. Gen. Pract.* 1999. Vol. 49. P. 729–730.
30. Afari M.E., Aoun J., Khare S., Tsao L. Subcutaneous furosemide for the treatment of heart failure: a state-of-the art review // *Heart Fail Rev.* 2019. Vol. 24, N 3. P. 309–313. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9760-6>
31. Friedman P.A., Bushinsky D.A. Diuretic effects on calcium metabolism // *Semin. Nephrol.* 1999. Vol. 19, N 6. P. 551–556. PMID: 10598542
32. Xiao X., Xu Y., Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies // *Osteoporos. Int.* 2018. Vol. 29, N 7. P. 1515. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4486-9>
33. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics // *J. Intern. Med.* 2006. Vol. 259, N 1. P. 117–124. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01585.x>
34. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: Electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy // *Expert. Opin. Drug Saf.* 2010. Vol. 9, N 2. P. 259–273. DOI: <https://doi.org/10.1517/14740330903499257>
35. Sica D.A. Diuretic-related side effects: Development and treatment // *J. Clin. Hypertens.* 2004. Vol. 6, N 9. P. 532–540. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2004.03789.x>
36. Dørup I., Skajaa K., Thybo N.K. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment // *J. Intern. Med.* 1993. Vol. 233, N 2. P. 117–123. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00663.x>
37. Saka Y., Naruse T., Kato A., Tawada N., Noda Y., Mimura T., Watanabe Y. Thiamine status in end-stage chronic kidney disease patients: a single-center study // *Int. Urol. Nephrol.* 2018. Vol. 50, N 10. P. 1913–1918. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1974-y>
38. Trasobares E., Corbatón A., González-Estechea M., Lopez-Colón J.L., Prats P., Olivan P. et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE i) on zinc metabolism in patients with heart failure // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2007. Vol. 21 (Suppl. S1). P. 53–55. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtmb.2007.09.018>
39. Gotha L., Pruthi V., Abbasi N., Kulkarni A.V., Church P., Drake J.M. et al. Fetal spina bifida: What we tell the parents // *Prenat. Diagn.* 2020. Vol. 40, N 12. P. 1499–1507. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.5802>
40. O'Connor D.T., Strause L., Saltman P., Parmer R.J., Cervenka J. Serum zinc is unaffected by effective captopril treatment of hypertension // *J. Clin. Hypertens.* 1987. Vol. 3, N 4. P. 405–408. PMID: 3330985.

41. Prasad A.S., Fitzgerald J.T., Hess J.W., Kaplan J., Pelen F., Dardenne M. Zinc deficiency in elderly patients // *Nutrition*. 1993. Vol. 9, N 3. P. 218–224. PMID: 8353362.
42. Ahuja T.S., Freeman D., Mahnken J.D., Agraharkar M., Siddiqui M., Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors // *Am. J. Nephrol.* 2000. Vol. 20, N 4. P. 268–272. DOI: <https://doi.org/10.1159/000013599>. PMID: 10970978.
43. Suliburska J., Skrypnik K., Szulińska M., Kupsz J., Markuszewski L., Bogdański P. Diuretics, Ca-antagonists, and angiotensin-converting enzyme inhibitors affect zinc status in hypertensive patients on monotherapy: A randomized trial // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N 9. P. 1284. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091284>
44. Madi M., Shetty S., Babu S., Achalli S. Amlodipine-induced gingival hyperplasia – A case report and review // *West. Indian Med. J.* 2015. Vol. 64, N 3. P. 279–282. DOI: <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.089>
45. Arya R., Gulati S., Kabra M., Sahu J.K., Kalra V. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children // *Neurology*. 2011. Vol. 76, N 15. P. 1338–1343. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182152844>
46. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis update // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2019. Vol. 31, N 4. P. 388–393. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000608>
47. Lane N.E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: New insights into the pathophysiology and treatments // *Curr. Osteoporos. Rep.* 2019. Vol. 17, N 1. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00498-x>
48. Chotiyanwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. Vol. 16, N 8. P. 437–447. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
49. Zhang Y., Chen Y., Sun H., Zhang W., Zhang L., Li H. et al. SENP3-mediated PPAR γ 2 DeSUMOylation in BM-MSCs potentiates glucocorticoid-induced osteoporosis by promoting adipogenesis and weakening osteogenesis // *Front. Cell. Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 693079. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.693079>
50. Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B., Cranney A., Wells G., Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000:CD000952. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000952>
51. https://www.uptodate.com/contents/use-of-methotrexate-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis?sectionName=Folic%20acid%20supplementation&search=Methotrexate&topicRef=7509&anchor=H2867547446&source=see_link#H2867547446
52. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрушвили Н.К. Использование рибофлавина и цитрата магния в акушерстве и гинекологии // *Гинекология*. 2018. Т. 20, № 6. С. 60–66. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.000045>

References

1. Samaras D., Samaras N., Lang P.-O., Genton L., Frangos E., Pichard C. Effects of widely used drugs on micronutrients: A story rarely told. *Nutrition*. 2013; 29 (4): 605–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.11.011>
2. Chan L.-N. Drug-nutrient interactions. *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2013; 37 (4): 450–9. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607113488799>
3. Shikh E.V., Makhova A.A. Correction of the vitamin-mineral status during pregnancy: reality and perspectives. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii [Gynecology, Obstetrics and Perinatology]*. 2020; 19 (3): 78–86. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.20953/1726-1678-2020-3-78-86>
4. Skogsdal Y., Fadl H., Cao Y., Karlsson J., Tydén T. An intervention in contraceptive counseling increased the knowledge about fertility and awareness of preconception health—a randomized controlled trial. *Ups J Med Sci.* 2019; 124 (3): 203–12. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009734.2019.1653407>
5. Bossé T.R., Donald E.A. The vitamin B6 requirement in oral contraceptive users. I. Assessment by pyridoxal level and transferase activity in erythrocytes. *Am J Clin Nutr.* 1979; 32 (5): 1015–23. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/32.5.1015>
6. Mohn E.S., Kern H.J., Saltzman E., Mitmesser S.H., McKay D.L. Evidence of drug-nutrient interactions with chronic use of commonly prescribed medications: An update. *Pharmaceutics*. 2018; 10 (1): 36. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10010036>
7. Shere M., Bapat P., Nickel C., Kapur B., Koren G. Association between use of oral contraceptives and folate status: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015; 37 (5): 430–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30258-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30258-9)
8. Shikh E.V., Makhova A.A. Problems in the choice of a folate formulation for correction of folate status. *Akusherstvo i Ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]*. 2018; (8): 33–40. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.8> (in Russian)
9. Quintino-Moro A., Zantut-Wittmann D.E., Silva Dos Santos P.N., Silva C.A., Bahamondes L., Fernandes A. Changes in calcium metabolism and bone mineral density in new users of medroxyprogesterone acetate during the first year of use. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019; 147 (3): 319–25. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12958>
10. Ramírez I., De la Viuda E., Baquedano L., Coronado P., Llaneza P., Mendoza N., et al. Managing thromboembolic risk with menopausal hormone therapy and hormonal contraception in the COVID-19 pandemic: Recommendations from the Spanish Menopause Society, Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia and Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. *Maturitas*. 2020; 137: 57–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.04.019>
11. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R., van Vlieg A.H., Helmerhorst F.M., Stijnen T., Dekkers O.M. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013; 347: f5298. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f5298>
12. Zal F., Mostafavi-Pour Z., Amini F., Heidari A. Effect of vitamin E and C supplements on lipid peroxidation and GSH-dependent antioxidant enzyme status in the blood of women consuming oral contraceptives. *Contraception*. 2012; 86: 62–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.11.006>
13. Dubrovina S.O. Topical issues in combined oral contraceptives usage. *Ginekologiya [Gynecology]*. 2018; 20 (2): 60–3. DOI: https://doi.org/10.26442/2079-5696_2018.2.60-63 (in Russian)
14. Hansen K.E., Nieves J.W., Nudurupati S., Metz D.C., Perez M.C. Dexamethasone and esomeprazole do not affect bone homeostasis in healthy postmenopausal women. *Gastroenterology*. 2019; 156 (4): 926–34.e6. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.11.023>
15. NHS Digital. Prescription Cost Analysis England 2018, Prescribing & Medicines Team, NHS Digital Responsible Statistician: Ian Bullard. Available: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/prescription-cost-analysis/2018>
16. Chen F., He X., Fang B., Wang S. Simultaneous quantitative analysis of six proton-pump inhibitors with a single marker and evaluation of stability of investigated drugs in polypropylene syringes for continuous infusion use. *Drug Des Devel Ther.* 2020; 14: 5689–98. DOI: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S279302>
17. Liu Y., Zhu X., Li R., Zhang J., Zhang F. Proton pump inhibitor utilisation and potentially inappropriate prescribing analysis: insights from a single-centred retrospective study. *BMJ Open*. 2020; 10:e040473. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040473>
18. Den Elzen W.P.J., Groeneveld Y., de Ruijter W., Souverein J.H.M., le Cessie S., Assendelft W.J.J., Gussekloo J. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 491–7. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2008.03601.x>

19. Furuta T., Shirai N., Sugimoto M., Nakamura A., Hishida A., Ishizaki T. Influence of CYP2C19 pharmacogenetic polymorphism on proton pump inhibitor-based therapies. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2005; 20: 153–67. DOI: <https://doi.org/10.2133/dmpk.20.153>
20. Sugiyama T. Understanding the current evidence on proton pump inhibitor use and bone health. *Gastroenterology.* 2019; 157 (2): 585. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2019.04.051>
21. Miller J.W. Proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists, metformin, and vitamin B-12 deficiency: Clinical implications // *Adv. Nutr.* 2018; 9(4): 511S–8S. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nny023>
22. Sheen E., Triadafilopoulos G. Adverse effects of long-term proton pump inhibitor therapy. *Dig Dis Sci.* 2011; 56: 931–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-010-1560-3>
23. Farrell C.P., Morgan M., Rudolph D.S., Hwang A., Albert N.E., Valenzano M.C., et al. Proton pump inhibitors interfere with zinc absorption and zinc body stores. *Gastroenterol Res.* 2011; 4 (6): 243–51. DOI: <https://doi.org/10.4021/gr379w>
24. Xie Y., Bowe B., Li T., et al. Risk of death among users of Proton Pump Inhibitors: a longitudinal observational cohort study of United States veterans. *BMJ Open.* 2017; 7: e015735. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2016-015735>
25. Hybiak J., Broniarek I., Kiryczyński G., Los L.D., Rosik J., Machaj F., et al. Aspirin and its pleiotropic application. *Eur J Pharmacol.* 2020; 866: 172762. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172762>
26. Bayraktepe D.E., Yazan Z., Önal M. Sensitive and cost effective disposable composite electrode based on graphite, nano-smectite and multiwall carbon nanotubes for the simultaneous trace level detection of ascorbic acid and acetylsalicylic acid in pharmaceuticals. *Talanta.* 2019; 203: 131–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2019.05.063>
27. Pohle T., Brzozowski T., Becker J.C., Van der Voort I.R., Markmann A., Konturek S.J., et al. Role of reactive oxygen metabolites in aspirin-induced gastric damage in humans: Gastroprotection by vitamin C. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001; 15: 677–87. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2036.2001.00975.x>
28. Valkhoff V.E., Sturkenboom M.C.J.M., Hill C., van Zanten S.V., Kuipers E.J. Low-dose acetylsalicylic acid use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis of randomized clinical trials and observational studies. *Can J Gastroenterol.* 2013; 27: 159–67. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/596015>
29. Black D.A., Fraser C.M. Iron deficiency anaemia and aspirin use in old age. *Br J Gen Pract.* 1999; 49: 729–30.
30. Afari M.E., Aoun J., Khare S., Tsao L. Subcutaneous furosemide for the treatment of heart failure: a state-of-the art review. *Heart Fail Rev.* 2019; 24 (3): 309–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10741-018-9760-6>
31. Friedman P.A., Bushinsky D.A. Diuretic effects on calcium metabolism. *Semin Nephrol.* 1999; 19 (6): 551–6. PMID: 10598542
32. Xiao X., Xu Y., Wu Q. Thiazide diuretic usage and risk of fracture: a meta-analysis of cohort studies. *Osteoporos Int.* 2018; 29: 1515. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-018-4486-9>
33. Rejnmark L., Vestergaard P., Mosekilde L. Fracture risk in patients treated with loop diuretics. *J Intern Med.* 2006; 259 (1): 117–24. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2005.01585.x>
34. Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Lasaridis A.N. Diuretics in clinical practice. Part II: Electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2010; 9 (2): 259–73. DOI: <https://doi.org/10.1517/14740330903499257>
35. Sica D.A. Diuretic-related side effects: Development and treatment. *J Clin Hypertens.* 2004; 6 (9): 532–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2004.03789.x>
36. Dørup I., Skajaa K., Thybo N.K. Oral magnesium supplementation restores the concentrations of magnesium, potassium and sodium-potassium pumps in skeletal muscle of patients receiving diuretic treatment. *J Intern Med.* 1993; 233 (2): 117–23. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.1993.tb00663.x>
37. Saka Y., Naruse T., Kato A., Tawada N., Noda Y., Mimura T., Watanabe Y. Thiamine status in end-stage chronic kidney disease patients: a single-center study. *Int Urol Nephrol.* 2018; 50 (10): 1913–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1974-y>
38. Trasobares E., Corbatón A., González-Estecha M., Lopez-Colón J.L., Prats P., Oliván P., et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE i) on zinc metabolism in patients with heart failure. *J Trace Elem Med Biol.* 2007; 21 (Suppl S1): 53–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2007.09.018>
39. Gotha L., Pruthi V., Abbasi N., Kulkarni A.V., Church P., Drake J.M., et al. Fetal spina bifida: What we tell the parents. *Prenat Diagn.* 2020; 40 (12): 1499–507. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.5802> PMID: 32692418.
40. O'Connor D.T., Strause L., Saltman P., Parmer R.J., Cervenka J. Serum zinc is unaffected by effective captopril treatment of hypertension. *J Clin Hypertens.* 1987; 3 (4): 405–8. PMID: 3330985.
41. Prasad A.S., Fitzgerald J.T., Hess J.W., Kaplan J., Pelen F., Dardenne M. Zinc deficiency in elderly patients. *Nutrition.* 1993; 9 (3): 218–24. PMID: 8353362.
42. Ahuja T.S., Freeman D., Mahnken J.D., Agraharkar M., Siddiqui M., Memon A. Predictors of the development of hyperkalemia in patients using angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Nephrol.* 2000; 20 (4): 268–72. DOI: <https://doi.org/10.1159/000013599> PMID: 10970978.
43. Suliburska J., Skrypnik K., Szulińska M., Kupcz J., Markuszewski L., Bogdański P. Diuretics, Ca-antagonists, and angiotensin-converting enzyme inhibitors affect zinc status in hypertensive patients on monotherapy: A randomized trial. *Nutrients.* 2018; 10 (9): 1284. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091284>
44. Madi M., Shetty S., Babu S., Achalli S. Amlodipine-induced gingival hyperplasia – A case report and review. *West Indian Med. J.* 2015; 64 (3): 279–82. DOI: <https://doi.org/10.7727/wimj.2014.089>
45. Arya R., Gulati S., Kabra M., Sahu J.K., Kalra V. Folic acid supplementation prevents phenytoin-induced gingival overgrowth in children. *Neurology.* 2011; 76 (15): 1338–43. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182152844>
46. Adami G., Saag K.G. Glucocorticoid-induced osteoporosis update. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31 (4): 388–93. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000608>
47. Lane N.E. Glucocorticoid-induced osteoporosis: New insights into the pathophysiology and treatments. *Curr Osteoporos Rep.* 2019; 17 (1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-019-00498-x>
48. Chotiyarnwong P., McCloskey E.V. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2020; 16 (8): 437–7. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41574-020-0341-0>
49. Zhang Y., Chen Y., Sun H., Zhang W., Zhang L., Li H., et al. SENP3-mediated PPAR γ 2 DeSUMOylation in BM-MSCs potentiates glucocorticoid-induced osteoporosis by promoting adipogenesis and weakening osteogenesis. *Front Cell Dev Biol.* 2021; 9: 693079. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.693079>
50. Homik J., Suarez-Almazor M.E., Shea B., Cranney A., Wells G., Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; CD000952. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000952>
51. https://www.uptodate.com/contents/use-of-methotrexate-in-the-treatment-of-rheumatoid-arthritis?sectionName=Folic%20acid%20supplementation&search=Methotrexate&topicRef=7509&anchor=H2867547446&source=see_link#H2867547446
52. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetrushvili N.K. Use of riboflavin and magnesium citrate in obstetrics and gynecology. *Ginekologiya [Gynecology].* 2018; 20 (6): 60–6. DOI: <https://doi.org/10.26442/20795696.2018.6.000045> (in Russian)

Для корреспонденции

Фролова Юлия Владимировна – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: himic14@mail.ru

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

Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Соболев Р.В., Воробьева В.М., Коденцова В.М.

Олеогели как перспективные пищевые ингредиенты липидной природы

Oleogels as prospective nutritional ingredients of lipid nature

Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Sobolev R.V., Vorobyeva V.M., Kodentsova V.M.

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

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

Состав липидного компонента потребляемой пищевой продукции оказывает влияние на здоровье потребителей. Жиры являются не только источником эссенциальных жирных кислот, они также участвуют в формировании органолептических и реологических свойств готовой пищевой продукции. При этом жиры являются источниками насыщенных и транс-изомерных жирных кислот, чрезмерное потребление которых связано с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в связи с чем становится актуальным поиск перспективных способов замены таких жиров.

Цель обзора – обобщение данных об исследованиях олеогелей как альтернативы таким жирам.

Результаты. Показано, что распространенность ожирения во многих странах мира, в том числе в России, остается одной из острых проблем. При этом, как правило, у лиц с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями потребление жира, в том числе насыщенных и транс-изомерных жирных кислот, избыточно. Для снижения содержания насыщенных и транс-изомерных жирных кислот в составе пищевой продукции с недавнего времени рассматриваются такие системы, как олеогели. Интерес к ним связан с тем, что они могут выступать не только в качестве заменителей твердых жиров – источников транс- и насыщенных жиров, но и как носители биологически активных веществ.

Заключение. Результаты аналитического исследования свидетельствуют о том, что в настоящее время ведутся активные исследования, касающиеся свойств олеогелей, их включения в состав пищевых продуктов и моделирования влияния потребления олеогелей и содержащей их пищевой продукции на общее

Финансирование. Поисково-аналитическое исследование выполнено при поддержке Российского научного фонда (грант № 19-16-00113).
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Соболев Р.В., Воробьева В.М., Коденцова В.М. Олеогели как перспективные пищевые ингредиенты липидной природы // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 64–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-64-73>
Статья поступила в редакцию 10.12.2020. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. The search and analytical research was carried out with the support of the Russian Science Foundation (Project № 19-16-00113).

Conflict of interest. Authors declare no clear or potential conflicts of interest.

For citation: Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Sobolev R.V., Vorobyeva V.M., Kodentsova V.M. Oleogels as prospective nutritional ingredients of lipid nature. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 64–73. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-64-73> (in Russian)

Received 10.12.2020. **Accepted** 22.07.2021.

метаболическое здоровье человека. Эти исследования в настоящее время находятся на начальном этапе, однако их результаты уже сейчас указывают на большой потенциал олеогелей в качестве пищевого ингредиента.

Ключевые слова: олеогели, насыщенные жирные кислоты, транс-изомерные жирные кислоты, пищевая продукция, бигели, сердечно-сосудистые заболевания

The composition of the lipid component of consumed foods affects the consumers' health. Fats are not only a source of essential fatty acids, but also participate in the formation of the organoleptic and rheological properties of foodstuffs. At the same time, fats are sources of saturated and trans-isomeric fatty acids, which excessive consumption is associated with the risk of cardiovascular diseases, and therefore, it is relevant to search for promising ways to replace such fats.

The aim of this review is to summarize data from studies of oleogels as an alternative to such fats.

Results. *It has been shown that the prevalence of obesity in many countries, including Russia, remains an acute problem. At the same time, as a rule, in persons with obesity and cardiovascular diseases, the consumption of fat including saturated and trans-isomeric fatty acids is excessive. To reduce the content of saturated and trans-isomeric fatty acids in foodstuffs, such systems as oleogels have recently been considered. The interest in these systems is related to the fact that they can act not only as substitutes for solid fats – sources of trans- and saturated fats but also as carriers of biologically active substances.*

Conclusion. *The results of the analytical study indicate that active research is currently underway concerning the properties of oleogels, their use in foodstuffs, and modeling the effect of consumption of oleogels and containing them foodstuffs on the general metabolic health of humans. These studies are currently in their initial stages, but their results already indicate the great potential of oleogels as a food ingredient.*

Keywords: oleogels, saturated fatty acids, trans isomeric fatty acids, foodstuffs, bigels, cardiovascular diseases

Различные пищевые продукты имеют неодинаковый состав, физические свойства и структуру, которые влияют на переваривание, адсорбцию и биологическую активность содержащихся в ней пищевых веществ, что может отражаться в том числе на их биологических эффектах. Анализ взаимодействий между отдельными веществами и/или компонентами пищевого продукта, произведенного в условиях современного промышленного производства, или готового кулинарного блюда играет важную роль в формировании представлений о синергизме пищевых веществ как фундаментальной единице, лежащей в основе взаимосвязи между питанием и здоровьем [1].

Нездоровое питание с избыточным содержанием жира и малоподвижный образ жизни – основные факторы, способствующие увеличению случаев ожирения во всем мире [2], при этом абдоминальное ожирение сопровождается развитием комплекса метаболических нарушений (артериальная гипертензия, дислипидемия, гипергликемия, резистентность к инсулину), которые являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и сахарного диабета 2 типа. Сравнение распространенности ожирения, по данным, находящимся в открытом доступе, показало, что в настоящее время ожирение в молодом возрасте чаще встречается у мужчин и женщин в США, а у лиц старше 45 лет – в России [3].

В течение многих лет считалось, что жиры оказывают негативное влияние на здоровье потребителей, в связи

с чем продолжительное время диетологические рекомендации были ориентированы на уменьшение общего количества потребляемых пищевых жиров, что способствовало появлению диет с низким содержанием жиров и высоким содержанием углеводов и, как следствие, привело к увеличению потребления рафинированных углеводов и добавленных сахаров и отказу от продуктов с высоким содержанием жировых компонентов, в том числе эссенциальных жирных кислот [4].

Проспективные когортные, а также рандомизированные исследования за последнее десятилетие установили связь между уровнем потребления насыщенных жирных кислот [5] и транс-изомеров жирных кислот [6], входящих в состав жирового компонента рациона, с рисками возникновения ССЗ [7, 8], которые занимают ведущее место среди причин инвалидизации и смертности населения. Для оптимизации кардиометаболического здоровья, по мнению Европейского агентства по безопасности продовольствия – European Food Safety Authority (EFSA) и Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), рекомендуется снизить содержание насыщенных жиров до уровня <10% и транс-жиров до уровня <1% от общего количества потребляемой энергии [9]. Снижение потребления насыщенных жиров за счет уменьшения и/или изменения качества жира в рационе (частичная замена на ненасыщенные жиры) снижает риск ССЗ на 14% [10]. При этом снижение потребления должно происходить не за счет уменьшения общего количества потребляемых жиров, а именно за счет сниже-

ния содержания насыщенных и транс-изомерных жирных кислот в составе пищевой продукции. Однако масла и жиры, представляющие собой преимущественно триглицериды (триацилглицерины), содержащие насыщенные, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты [11], являются не только одним из главных источников эссенциальных жирных кислот и энергии в организме человека, они также выполняют технологическую функцию, связанную с формированием органолептических и реологических свойств готовой пищевой продукции, что затрудняет их прямое исключение из состава пищевого продукта.

Пищевые системы для замены жирового компонента пищевой продукции

В пищевой промышленности большим спросом пользуются жиры разной степени твердости. Для придания желаемой текстуры пищевым продуктам на жировой основе (маргарины, спреды, шортенинги, кондитерские изделия) применяются гидрогенизированные растительные масла, содержащие триглицериды с транс-изомерными кислотами, образующимися в процессе гидрогенизации [12]. Альтернативным вариантом гидрогенизации растительных масел является переэтерификация, в результате которой происходит направленное изменение физико-химических свойств масел путем перераспределения положения разных жирных кислот в молекуле триглицеридов [13]. В зависимости от условий переэтерификации этот способ приводит к снижению концентрации транс-изомерных жирных кислот, но может сопровождаться повышением массовой доли насыщенных кислот, что сохраняет высокий риск последствий потребления таких продуктов [14].

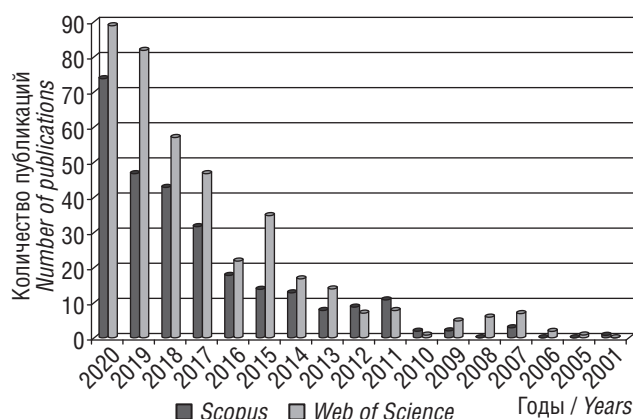


Рис. 1. Публикационная активность по теме олеогелей с 2001 по 2020 г. Поиск в базах Scopus и Web of Science по ключевым словам «oleogel» или «organogel» и «food» (дата актуализации – 8 декабря 2020 г.)

Fig. 1. Publication activity on the topic of oleogels from 2001 to 2020. Search in the Scopus and Web of Science databases using the keywords «oleogel» or «organogel» and «food» (updated December 8, 2020)

Еще одним подходом, позволяющим заменять жир в пищевых продуктах, является использование заменителей жира на белковой (микрочастицы белка «simplex», модифицированный сывороточный белок) и углеводной (камеди, крахмалы, пектины и др.) основе [15]. Однако применение данного типа заменителей жира возможно только в эмульсионной форме и с учетом индивидуальных особенностей каждого структурообразователя, что не позволяет их использовать в составе многих пищевых продуктов с сохранением сенсорных и функциональных свойств.

В качестве еще одного, нового способа решения проблемы снижения доли насыщенных жиров и транс-изомерных жирных кислот в пищевой продукции в настоящее время рассматриваются такие системы, как олеогели.

Олеогели (органогели, структурированные пищевые масла, молекулярные гели) образуются в результате способности структурообразователей (воски, эфиры сорбитана, фосфолипиды, моноглицериды и др.) самоорганизовываться в пищевых маслах, благодаря чему ненасыщенные жидкие масла приобретают способность оставаться полутвердыми при комнатной температуре без добавления жиров твердой консистенции, которыми являются триглицериды с насыщенными и транс-изомерными кислотами [16]. Такие системы могут быть адаптированы с использованием различных вариаций пищевых масел и структурообразователей для снижения содержания насыщенных жиров и высоких уровней холестерина в организме с помощью конкурирующих связывающих молекул или выступать в качестве носителей биологически активных соединений, которые абсорбируются в пищеварительном тракте [17].

Исследования в области структурированных пищевых масел (олеогелей) вызывают большой интерес во всем мире, о чем свидетельствует количество публикаций по данной тематике. Поиск в базах данных Scopus и Web of Science Core Collection Clarivate Analytics по комбинации ключевых слов «oleogel» или «organogel» и «food» в полях темы (название статьи, аннотация, ключевые слова) показал 277 и 397 результатов соответственно с 2001 по 2020 г. (дата актуализации – 8 декабря 2020 г.). При этом за последние 5 лет количество публикаций существенно увеличилось (рис. 1).

Основная доля публикаций (~42%) сфокусирована в области пищевых технологий. При этом большое количество статей посвящено разработке компонентного состава олеогелей, их реологическим, морфологическим, органолептическим свойствам и принципам их структурирования.

При анализе литературы было установлено, что только 1/5 всех публикаций на сегодняшний день посвящена исследованиям реальных пищевых продуктов, содержащих олеогели различного компонентного состава (рис. 2).

В связи с тем, что масла и жиры вносят большой вклад в формирование структуры готовой продукции, возникают трудности их полной замены с сохранением потре-



Рис. 2. Пищевая продукция, содержащая олеогели различного компонентного состава

Fig. 2. Foodstuffs containing oleogels of various component compositions

бительских свойств продукта. Однако, несмотря на то что структурные и реологические характеристики олеогелей отличаются от аналогичных показателей твердого жира, при внесении их в рецептуру пищевого продукта можно получать готовые продукты, по качеству сопоставимые с традиционными.

При введении олеогелей в состав пищевой продукции необходимо учитывать, что функции жира зависят от типа, точнее от состава и свойств пищевого продукта. Например, в составе хлебобулочных изделий жир участвует в формировании текстуры (аэрация, сохранение мягкости в течение длительного времени, эмульгирование и удерживание влаги) [18], колбасным изделиям он придает цвет, вкус, сочность, участвует в формировании реологических и физико-химических показателей [19].

В настоящее время на основании проведенных исследований можно выделить ряд категорий пищевых продуктов, в которых удалось частично или полностью заменить твердый жир на олеогель с получением продукции с приемлемыми реологическими и органолептическими характеристиками при сравнении с оригинальными продуктами (см. рис. 2). При этом возможность частичной или полной замены зависит от функций жира в составе продукции и особенностей технологического процесса.

Одни из первых исследований олеогелей были направлены на разработку составов, имитирующих по текстурным характеристикам сливочное масло, маргарина, шортенинги и другие аналогичные жировые продукты [20–24]. В результате проведенных исследований было установлено, что на реологические свойства и текстурные характеристики влияют тип и концентрация структурообразователя, скорость и температура охлаждения олеогеля, а также скорость и интенсивность его перемешивания в процессе получения. Было показано, что по твердости и реологическим показателям олеогели на основе подсолнечного масла и моноглицеридов [20], различных растительных масел и воска подсолнечника [23] соответствуют коммерческим образцам

маргарина, при этом по адгезионным и когезионным свойствам уступают традиционным продуктам [20]. Единичные исследования были проведены по введению олеогелей в рецептуру молочных продуктов типа сливочные сыры [25] и мороженое [26–28], что позволило получать готовый продукт с аналогичной плотностью и вязкостью.

Для ряда кондитерских [29, 30] и хлебобулочных [31, 32] изделий была проведена успешная полная замена твердого жира на олеогели с получением продукции, сопоставимой по показателям с оригинальными продуктами. Замена шортенинга на олеогели на основе воска позволяет снизить содержание насыщенных жирных кислот в готовых кексах с 58–74 до 13–17% [30, 33], в хлебе – с 71 до 25,3 г/100 г [34] и увеличить уровень ненасыщенных жирных кислот до 92% по сравнению с печеньем на основе шортенинга (47,2%) [35].

В технологии мясных продуктов введение в рецептуру олеогелей на основе различных растительных масел и структурообразователей позволяет варьировать жирнокислотный профиль готовых изделий, при этом происходит изменение органолептических и реологических показателей, а также устойчивости к окислению. Замена до 50% от общего содержания жира в контрольном продукте (болонские колбасы) на олеогель [36, 37] улучшает профиль жирных кислот и не приводит к изменению текстуры и органолептических показателей по сравнению с традиционным изделием. Введение олеогелей в состав франкфуртских колбасок [38–40] позволяет получать готовую продукцию, по текстуре и физико-химическим показателям сопоставимую с исходным продуктом. При этом при использовании в составе олеогеля льняного масла улучшается профиль жирных кислот, однако готовые колбасы приобретают желтый оттенок [39]. В случае применения олеогеля на основе соевого масла и воска рисовых отрубей снижаются вкусовые показатели [38], что негативно сказывается на потребительской оценке. При замене жира в составе сыровяленых колбас на олеогель (льняное масло, структурированное смесью γ -оризанола и β -ситостерина или пчелиным вос-

ком) получается жесткая продукция со сниженными по сравнению с исходным продуктом органолептическими показателями вследствие изменений, связанных с процессами, протекающими во время сушки [41]. Одним из недостатков при включении олеогелей в состав мясных продуктов является процесс окисления липидов; при этом показатели окисления выше, чем в контрольном продукте, однако процесс протекает с той же динамикой, что и в контрольных образцах [38]. В то же время замена до 50% животного жира на олеогель (кунжутное масло, структурированное пчелиным воском) в составе мясных кулинарных изделий не приводит к изменению показателей окислительной стабильности готовых изделий [42]. В работе [43] для замедления процессов окисления в состав мясных продуктов, содержащих олеогели, вводили куркумин, который снижал скорость окисления липидов.

Использование олеогелей для доставки биологически активных веществ

Наряду с исследованиями олеогелей в качестве альтернативы гидрированным жирам в пищевой продукции, большое внимание они привлекли как матрицы для доставки биологически активных веществ. Достоинством олеогелей является гидрофобность, благодаря чему они могут растворять большое количество гидрофобных биологически активных молекул и быть устойчивыми к микробной контаминации за счет отсутствия водной фазы. Другим отличием олеогелей является термообратимость, а их производство можно отнести к мало-затратному [44]. Благодаря свойству олеогелей переходить при определенных условиях из твердого в жидкое состояние, они перспективны для медицинских целей как потенциальные системы для инъекционных имплантатов с пролонгированным высвобождением активных веществ [45, 46].

Для эффективной оценки возможности включения олеогелей в состав пищевой продукции и использования для доставки биологически активных веществ необходимы исследования процессов, происходящих с олеогелями в пищеварительной среде. В настоящее время проведен ряд исследований по влиянию потребления олеогелей на организм в условиях *in vitro* [47–50] и *in vivo* на экспериментальных животных [51], а также в клинических исследованиях [52]. Переваривание липидов представляет собой комплекс физико-химических и физиологических процессов [53, 54]. С точки зрения биофизики, это динамический процесс, при котором среда желудочно-кишечного тракта постоянно меняется, когда пища поступает и расщепляется, а пищевые вещества всасываются.

В исследованиях общего воздействия от потребления олеогелей на организм животных выявлены гиполлипдемические и гипохолестеринемические эффекты [51]. Отмечалось, что у крыс, потреблявших олеогель на основе масла и воска рисовых отрубей, наблюдается сниже-

ние накопления жировой ткани, уровней триглицеридов в сыворотке и печени на 30% и общего холестерина в печени. Аналогичное снижение уровня холестерина в крови животных (крысы стока Вистар) было выявлено в исследовании влияния потребления олеогелей на основе пальмового стеарина с цетиллауратом или цетилкаприлатом и смеси масла рисовых отрубей и льняного масла [55]. В рандомизированном контролируемом перекрестном клиническом исследовании потребления олеогеля на основе кокосового масла и этилцеллюлозы установлено, что уровень триглицеридов в крови после приема пищи с олеогелем был значительно ниже, чем у лиц, потреблявших обычное кокосовое масло [52]. Сравнительный анализ потребления олеогелей и их отдельных компонентов выявил, что ключевым фактором снижения перевариваемости липидов является структура кристаллической сети олеогелей [51], полученные данные согласуются с исследованиями, проведенными в условиях *in vitro* [48, 50]. При этом биодоступность биологически активных веществ, в частности куркуминоидов, в исследованиях *in vitro* зависела не от прочности олеогеля, а от типа применяемого структурообразователя [48]. Снижение скорости липолиза при потреблении олеогелей имеет важное значение при разработке олеогелей с контролируемой перевариваемостью липидов и для контроля биодоступности добавленных биологически активных веществ [49].

При исследовании переваривания липидов в сложных пищевых матрицах (например, липидные капли, захваченные в микро- или макроскопических гелевых сетях) необходимо учитывать эффекты, вызванные самой пищевой матрицей (влияние на переваривание липидов, всасывание) за счет ряда механизмов: изменение реологии желудочно-кишечных жидкостей, в результате чего могут замедляться процессы диффузии и смешивания; формирование физических барьеров, которые ингибируют способность пищеварительных ферментов вступать в контакт и гидролизовать липиды; связывание компонентов пищеварения (соли желчных кислот, ионы металлов или ферменты) компонентами пищевого матрикса, в результате чего нарушаются нормальные процессы пищеварения [53].

Для расширения спектра средств доставки биологически активных веществ в организм изучаются такие системы, как бигели. Бигели представляют собой двухфазные системы, полученные смешением масляной (олеогель) и водной фазы (гидрогель) [56]. Подобно эмульсиям, могут формироваться два типа бигелей – «олеогель-в-гидрогеле» или «гидрогель-в-олеогеле». Благодаря тому что в отдельности гидрогели и олеогели являются хорошими системами доставки, соответственно, гидрофильных и липофильных биологически активных веществ, бигели обладают потенциалом выполнять доставку тех и других веществ одновременно [57]. Свойства бигелей зависят от структур исходных олеогелей и гидрогелей, от их соотношения, природы структурообразователей и их концентрации. Варьирование данных показателей позволяет получать

системы с лучшими реологическими характеристиками по сравнению с исходными олеогелями и гидрогелями. Благодаря хорошей растекаемости, охлаждающим и увлажняющим эффектам, способности смываться водой, бигели широко рассматриваются как системы для трансдермальной доставки лекарственных средств [58]. Исследования процессов высвобождения лекарственных средств из бигеля на основе гидрогеля, структурированного гуаровой камедью, и олеогеля на основе моностеарата сорбитана в условиях *in vitro* по методу «ячейки Франца» показали, что высвобождение лекарственного средства увеличивается с уменьшением содержания олеогеля [59]. В работе [60] отмечалась закономерность уменьшения количества высвободившегося лекарственного средства из бигеля с увеличением концентрации структурообразователя (полимера) в гидрогеле, а также от типа используемого полимера (поливиниловый спирт, поливинилпирролидон). Однако результаты проведенных исследований носят только частный характер и для установления взаимосвязей эффективности высвобождения лекарственных средств и состава бигелей необходимо проведение дальнейших исследований. В настоящее время в литературе имеются единичные исследования бигелей для потенциального применения в пищевой промышленности [61, 62].

Например, в работе [57] бигель на основе гидрогеля, структурированного κ-каррагинаном, и моноглицеридного олеогеля рассматривался в качестве носителя β-каротина. *In vitro* была проведена оценка высвобождения β-каротина в условиях модели желудочно-кишечного тракта и выявлено, что увеличение содержания олеогеля в составе бигеля способствовало более высокому высвобождению β-каротина (до 80% от исходного содержания β-каротина). При этом работы по введению бигелей в состав пищевой продукции отсутствуют.

Для установления достоверных закономерностей и понимания синергетического взаимодействия между различными компонентами в бигелях необходимо проведение фундаментальных исследований по оценке возможности использования бигелей для доставки не только лекарственных средств, но и гидрофильных и липофильных биологически активных веществ.

Заключение

Таким образом, можно констатировать, что в настоящее время для снижения содержания насыщенных и транс-изомерных жирных кислот в составе пищевой продукции рассматриваются такие системы, как олеогели. Анализ публикаций свидетельствует о проведении многочисленных исследований в данной области, наличии широкого спектра составов олеогелей и позволяет говорить о сходстве их физических свойств с жиросодержащими продуктами. Однако в настоящее время отсутствуют коммерчески доступные пищевые продукты, содержащие олеогели. Кроме того, несмотря на ряд проведенных исследований, сохраняется актуальность дальнейших разработок и изучения влияния различных технологических параметров, характерных для производства некоторых пищевых продуктов, на свойства олеогелей с целью полноценной замены источников насыщенных и транс-изомерных жирных кислот в пищевой продукции. Самостоятельным направлением актуальных фундаментальных и поисковых исследований являются бигели, открывающие новые возможности, связанные с направленной доставкой лекарственных препаратов и биологически активных веществ в медицинской практике.

Сведения об авторах

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

Фролова Юлия Владимировна (*Yuliya V. Frolova*) – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: himic14@mail.ru

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

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

E-mail: kochetkova@ion.ru

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

Соболев Роман Владимирович (*Roman V. Sobolev*) – аспирант, лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: sobolevrv@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2166-006X>

Воробьева Валентина Матвеевна (*Valentina M. Vorobyeva*) – 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>

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

E-mail: kodentsova@ion.ru

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

Литература

1. Marconi S., Durazzo A., Camilli E. et al. Food composition databases: considerations about complex food matrices // *Foods*. 2018. Vol. 7, N 1. P. 2. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods7010002>
2. López-Suárez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors // *Metabolism*. 2019. Vol. 92. P. 136–146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.013>
3. Вилков В.Г., Шальнова С.А., Деев А.Д. и др. Тренды ожирения в популяциях Российской Федерации и Соединенных Штатов Америки. Тридцатилетняя динамика // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2018. Т. 17, № 4. С. 67–73. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-67-73>
4. Liu A.G., Ford N.A., Hu F.B. et al. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion // *Nutr. J.* 2017. Vol. 16, N 1. P. 53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0271-4>
5. Dehghan M., Mente A., Zhang X. et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study // *Lancet*. 2017. Vol. 390, N 10 107. P. 2050–2062. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3)
6. De Souza R. J., Mente A., Maroleanu A. et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies // *BMJ*. 2015. Vol. 351. P. h3978. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3978>
7. Puşcaş A., Mureşan V., Socaciu C. et al. Oleogels in food: a review of current and potential applications // *Foods*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 70. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9010070>
8. Zhuang P., Zhang Y., He W. et al. Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521 120 individuals with 16 years of follow-up // *Circ. Res.* 2019. Vol. 124, N 5. P. 757–768. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314038>
9. Astrup A., Geiker N.R.W., Magkos F. Effects of full-fat and fermented dairy products on cardiometabolic disease: food is more than the sum of its parts // *Adv. Nutr.* 2019. Vol. 10, N 5. P. 924S–930S. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz069>
10. Hooper L., Summerbell C.D., Thompson R. et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. Vol. 7. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002137.pub2>
11. Ogori A.F. Source, extraction and constituents of fats and oils // *J. Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 6. P. 60. DOI: <https://doi.org/10.24966/FSN-1076/100060>
12. Hwang H.S., Fhaner M., Winkler-Moser J.K., Liu, S.X. Oxidation of fish oil oleogels formed by natural waxes in comparison with bulk oil // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2018. Vol. 120, N 5. Article ID 1700378. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201700378>
13. Santoro V., Dal Bello F., Aigotti R. et al. Characterization and determination of interesterification markers (triacylglycerol regioisomers) in confectionery oils by liquid chromatography-mass spectrometry // *Foods*. 2018. Vol. 7, N 2. P. 23. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods7020023>
14. Кочеткова А.А., Саркисян В.А., Коденцова В.М. и др. Пищевые олеогели: свойства и перспективы использования // *Пищевая промышленность*. 2019. № 8. С. 30–35. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10132>
15. Suna S., Çopur Ö.U. A new approach: replacement and alternative foods for food industry // *Alternative and Replacement Foods*. Elsevier, 2018. P. 1–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811446-9.00001-0>
16. Rogers M.A. Hansen solubility parameters as a tool in the quest for new edible oleogels // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2018. Vol. 95, N 4. P. 393–405. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12050>
17. Martins A.J., Vicente A.A., Pastrana L.M. et al. Oleogels for development of health-promoting food products // *Food Sci. Hum. Wellness*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 31–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.12.001>
18. Patel A.R., Nicholson R.A., Marangoni A.G. Applications of fat mimetics for the replacement of saturated and hydrogenated fat in food products // *Curr. Opin. Food Sci.* 2020. Vol. 33. P. 61–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.12.008>
19. Фролова Ю.В., Соболев П.В., Саркисян В.А. Практика применения олеогелей в технологии колбасных изделий // *Мясные технологии*. 2020. № 8. С. 44–47. DOI: <https://doi.org/10.33465/2308-2941-2020-08-44-47>
20. Palla C., Giacomozzi A., Genovese D.B. et al. Multi-objective optimization of high oleic sunflower oil and monoglycerides oleogels: searching for rheological and textural properties similar to margarine // *Food Struct.* 2017. Vol. 12. P. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foostr.2017.02.005>
21. Ögütçü M., Arifoğlu N., Yılmaz E. Preparation and characterization of virgin olive oil-beeswax oleogel emulsion products // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2015. Vol. 92, N 4. P. 459–471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11746-015-2615-6>
22. Hwang H.S., Singh M., Bakota E.L. et al. Margarine from organogels of plant wax and soybean oil // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2013. Vol. 90, N 11. P. 1705–1712. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11746-013-2315-z>
23. Hwang H.S., Singh M., Winkler-Moser J.K. et al. Preparation of margarines from organogels of sunflower wax and vegetable oils // *J. Food Sci.* 2014. Vol. 79, N 10. P. C1926–C1932. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12596>
24. Rodríguez-Hernández A.K., Pérez-Martínez J.D., Gallegos-Infante J.A. et al. Rheological properties of ethyl cellulose-mono-glyceride-candelilla wax oleogel vis-a-vis edible shortenings // *Carbohydr. Polym.* 2021. Vol. 252. Article ID 117171. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117171>
25. Park C., Bemer H.L., Maleky F. Oxidative stability of rice bran wax oleogels and an oleogel cream cheese product // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2018. Vol. 95, N 10. P. 1267–1275. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12095>
26. Moriano M. E., Alamprese C. Organogels as novel ingredients for low saturated fat ice creams // *LWT*. 2017. Vol. 86. P. 371–376. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.07.034>
27. Zulim Botega D.C., Marangoni A.G., Smith A.K. et al. The potential application of rice bran wax oleogel to replace solid fat and enhance unsaturated fat content in ice cream // *J. Food Sci.* 2013. Vol. 78, N 9. P. C1334–C1339. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12175>
28. Zulim Botega D.C., Marangoni A.G., Smith A.K. et al. Development of formulations and processes to incorporate wax oleogels in ice cream // *J. Food Sci.* 2013. Vol. 78, N 12. P. C1845–C1851. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12248>
29. Yılmaz E., Ögütçü M. The texture, sensory properties and stability of cookies prepared with wax oleogels // *Food Funct.* 2015. Vol. 6, N 4. P. 1194–1204. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5FO00019J>
30. Amoah C., Lim J., Jeong S., Lee S. Assessing the effectiveness of wax-based sunflower oil oleogels in cakes as a shortening replacer // *LWT*. 2017. Vol. 86. P. 430–437. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.08.021>
31. Ye X., Li P., Lo Y.M. et al. Development of novel shortenings structured by ethylcellulose oleogels // *J. Food Sci.* 2019. Vol. 84, N 6. P. 1456–1464. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14615>
32. Meng Z., Guo Y., Wang Y., Liu Y. Oleogels from sodium stearoyl lactylate-based lamellar crystals: Structural characterization and bread application // *Food Chem.* 2019. Vol. 292. P. 134–142. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.042>
33. Kim J.Y., Lim J., Lee J. et al. Utilization of oleogels as a replacement for solid fat in aerated baked goods: physicochemical, rheological, and tomographic characterization // *J. Food Sci.* 2017. Vol. 82, N 2. P. 445–452. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13583>
34. Jung D., Oh I., Lee J. et al. Utilization of butter and oleogel blends in sweet pan bread for saturated fat reduction: dough rheology and

- baking performance // *LWT*. 2020. Vol. 125. Article ID 109194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109194>
35. Jang A., Bae W., Hwang H.S. et al. Evaluation of canola oil oleogels with candelilla wax as an alternative to shortening in baked goods // *Food Chem.* 2015. Vol. 187. P. 525–529. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.04.110>
 36. Tarté R., Paulus J.S., Acevedo N.C. et al. High-oleic and conventional soybean oil oleogels structured with rice bran wax as alternatives to pork fat in mechanically separated chicken-based bologna sausage // *LWT*. 2020. Vol. 131. Article ID 109659. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109659>
 37. da Silva S.L., Amaral J.T., Ribeiro M. et al. Fat replacement by oleogel rich in oleic acid and its impact on the technological, nutritional, oxidative, and sensory properties of Bologna-type sausages // *Meat Sci.* 2019. Vol. 149. P. 141–148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.11.020>
 38. Wolfer T.L., Acevedo N.C., Prusa K.J. et al. Replacement of pork fat in frankfurter-type sausages by soybean oil oleogels structured with rice bran wax // *Meat Sci.* 2018. Vol. 145. P. 352–362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.07.012>
 39. Franco D., Martins A.J., López-Pedrouso M. et al. Strategy towards replacing pork backfat with a linseed oleogel in frankfurter sausages and its evaluation on physicochemical, nutritional, and sensory characteristics // *Foods*. 2019. Vol. 8, N 9. P. 366. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8090366>
 40. Kouzounis D., Lazaridou A., Katsanidis E. Partial replacement of animal fat by oleogels structured with monoglycerides and phytosterols in frankfurter sausages // *Meat Sci.* 2017. Vol. 130. P. 38–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.04.004>
 41. Franco D., Martins A.J., López-Pedrouso M. et al. Evaluation of linseed oil oleogels to partially replace pork backfat in fermented sausages // *J. Sci. Food Agric.* 2020. Vol. 100, N 1. P. 218–224. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10025>
 42. Moghtadaei M., Soltanizadeh N., Goli S.A.H. Production of sesame oil oleogels based on beeswax and application as partial substitutes of animal fat in beef burger // *Food Res. Int.* 2018. Vol. 108. P. 368–377. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.03.051>
 43. Gómez-Estaca J., Pintado T., Jiménez-Colmenero F. et al. The effect of household storage and cooking practices on quality attributes of pork burgers formulated with PUFA-and curcumin-loaded oleogels as healthy fat substitutes // *LWT*. 2020. Vol. 119. Article ID 108909. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108909>
 44. Davidovich-Pinhas M. Oleogels: a promising tool for delivery of hydrophobic bioactive molecules // *Ther. Deliv.* 2016. Vol. 7, N 1. P. 1–3. DOI: <https://doi.org/10.4155/tde.15.83>
 45. Qureshi D., Nadikoppula A., Mohanty B. et al. Effect of carboxylated carbon nanotubes on physicochemical and drug release properties of oleogels // *Colloids Surf. A Physicochem. Eng. Asp.* 2021. Vol. 610. Article ID 125695. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125695>
 46. Macoon R., Robey M., Chauhan A. In vitro release of hydrophobic drugs by oleogel rods with biocompatible gelators // *Eur. J. Pharm. Sci.* 2020. Vol. 152. Article ID 105413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105413>
 47. Chloe M.O., Davidovich-Pinhas M., Wright A.J. et al. Ethylcellulose oleogels for lipophilic bioactive delivery – effect of oleogelation on *in vitro* bioaccessibility and stability of beta-carotene // *Food Funct.* 2017. Vol. 8, N 4. P. 1438–1451. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6FO01805J>
 48. Calligaris S., Alongi M., Lucci P. et al. Effect of different oleogelators on lipolysis and curcuminoid bioaccessibility upon *in vitro* digestion of sunflower oil oleogels // *Food Chem.* 2020. Vol. 314. Article ID 126146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.126146>
 49. Dong L., Lv M., Gao X. et al. In vitro gastrointestinal digestibility of phytosterol oleogels: influence of self-assembled microstructures on emulsification efficiency and lipase activity // *Food Funct.* 2020. Vol. 11, N 11. P. 9503–9513. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0FO01642J>
 50. Ashkar A., Laufer S., Rosen-Kligvasser J. et al. Impact of different oil gelators and oleogelation mechanisms on digestive lipolysis of canola oil oleogels // *Food Hydrocolloids*. 2019. Vol. 97. Article ID 105218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105218>
 51. Limpimwong W., Kumrunsee T., Kato N. et al. Rice bran wax oleogel: a potential margarine replacement and its digestibility effect in rats fed a high-fat diet // *J. Funct. Foods*. 2017. Vol. 39. P. 250–256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.035>
 52. Tan S.Y., Peh E.W.Y., Marangoni A.G., Henry C.J. Effects of liquid oil vs. oleogel co-ingested with a carbohydrate-rich meal on human blood triglycerides, glucose, insulin and appetite // *Food Funct.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 241–249. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6FO01274D>
 53. McClements D.J. The biophysics of digestion: lipids // *Curr. Opin. Food Sci.* 2018. Vol. 21. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.03.009>
 54. O'Sullivan C.M., Barbut S., Marangoni A.G. Edible oleogels for the oral delivery of lipid soluble molecules: composition and structural design considerations // *Trends Food Sci. Technol.* 2016. Vol. 57. P. 59–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.08.018>
 55. Ghosh M., Begg F., Bhattacharyya D.K. et al. Nutritional evaluation of oleogel made from micronutrient rich edible oils // *J. Oleo Sci.* 2017. Vol. 66, N 3. P. 217–226. DOI: <https://doi.org/10.5650/jos.ess16165>
 56. Esposito C.L., Kirilov P., Roullin V.G. Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent applications // *J. Control. Release*. 2018. Vol. 271. P. 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.019>
 57. Zheng H., Mao L., Cui M. et al. Development of food-grade bigels based on κ -carrageenan hydrogel and monoglyceride oleogels as carriers for β -carotene: roles of oleogel fraction // *Food Hydrocolloids*. 2020. Vol. 105. Article ID 105855. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105855>
 58. Shakeel A., Farooq U., Iqbal T. et al. Key characteristics and modelling of bigels systems: a review // *Mater. Sci. Eng. C*. 2019. Vol. 97. P. 932–953. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.075>
 59. Singh V.K., Banerjee I., Agarwal T. et al. Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery // *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2014. Vol. 123. P. 582–592. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.09.056>
 60. Behera B., Singh V.K., Kulanthaivel S. et al. Physical and mechanical properties of sunflower oil and synthetic polymers based bigels for the delivery of nitroimidazole antibiotic—A therapeutic approach for controlled drug delivery // *Eur. Polym. J.* 2015. Vol. 64. P. 253–264. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.01.018>
 61. Mao L., Lu Y., Cui M. et al. Design of gel structures in water and oil phases for improved delivery of bioactive food ingredients // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2020. Vol. 60, N 10. P. 1651–1666. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1587737>
 62. Bollom M.A., Clark S., Acevedo N.C. Development and characterization of a novel soy lecithin-stearic acid and whey protein concentrate bigel system for potential edible applications // *Food Hydrocolloids*. 2020. Vol. 101. Article ID 105570. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105570>

References

1. Marconi S., Durazzo A., Camilli E., et al. Food composition databases: considerations about complex food matrices. *Foods*. 2018; 7 (1): 2. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods7010002>
2. López-Suárez A. Burden of cancer attributable to obesity, type 2 diabetes and associated risk factors. *Metabolism*. 2019; 92: 136–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.10.013>

3. Vilkov V.G., Shal'nova S.A., Deev A.D., et al. Obesity trends in populations of the Russian Federation and the United States of America. thirty-year long dynamics. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2018; 17 (4): 67–73. DOI: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2018-4-67-73> (in Russian)
4. Liu A.G., Ford N.A., Hu F.B., et al. A healthy approach to dietary fats: understanding the science and taking action to reduce consumer confusion. *Nutr J*. 2017; 16 (1): 53. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0271-4>
5. Dehghan M., Mente A., Zhang X., et al. Associations of fats and carbohydrate intake with cardiovascular disease and mortality in 18 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study. *Lancet*. 2017; 390 (10 107): 2050–62. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32252-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32252-3)
6. De Souza R. J., Mente A., Maroleanu A., et al. Intake of saturated and trans unsaturated fatty acids and risk of all cause mortality, cardiovascular disease, and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ*. 2015; 351: h3978. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.h3978>
7. Puşcaş A., Mureşan V., Socaciu C., et al. Oleogels in food: a review of current and potential applications. *Foods*. 2020; 9 (1): 70. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9010070>
8. Zhuang P., Zhang Y., He W., et al. Dietary fats in relation to total and cause-specific mortality in a prospective cohort of 521 120 individuals with 16 years of follow-up. *Circ Res*. 2019; 124 (5): 757–68. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.314038>
9. Astrup A., Geiker N.R.W., Magkos F. Effects of full-fat and fermented dairy products on cardiometabolic disease: food is more than the sum of its parts. *Adv Nutr*. 2019; 10 (5): 924S–30S. DOI: <https://doi.org/10.1093/advances/nmz069>
10. Hooper L., Summerbell C.D., Thompson R., et al. Reduced or modified dietary fat for preventing cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; 7. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD002137.pub2>
11. Ogori A.F. Source, extraction and constituents of fats and oils. *J Food Sci Nutr*. 2020; 6: 60. DOI: <https://doi.org/10.24966/FSN-1076/100060>
12. Hwang H.S., Fhaner M., Winkler-Moser J.K., Liu, S.X. Oxidation of fish oil oleogels formed by natural waxes in comparison with bulk oil. *Eur J Lipid Sci Technol*. 2018; 120 (5): 1700378. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201700378>
13. Santoro V., Dal Bello F., Aigotti R., et al. Characterization and determination of interesterification markers (triacylglycerol regioisomers) in confectionery oils by liquid chromatography-mass spectrometry. *Foods*. 2018; 7 (2): 23. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods7020023>
14. Kochetkova A.A., Sarkisyan V.A., Kodentsova V.M., et al. Food oleogels: properties and prospects of use. *Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry]*. 2019; (8): 30–5. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2019-10132> (in Russian)
15. Suna S., Çopur Ö.U. A new approach: replacement and alternative foods for food industry. In: *Alternative and Replacement Foods*. Elsevier, 2018: 1–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811446-9.00001-0>
16. Rogers M.A. Hansen solubility parameters as a tool in the quest for new edible oleogels. *J Am Oil Chem Soc*. 2018; 95 (4): 393–405. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12050>
17. Martins A.J., Vicente A.A., Pastrana L.M., et al. Oleogels for development of health-promoting food products. *Food Sci Hum Wellness*. 2020; 9 (1): 31–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2019.12.001>
18. Patel A.R., Nicholson R.A., Marangoni A.G. Applications of fat mimetics for the replacement of saturated and hydrogenated fat in food products. *Curr Opin Food Sci*. 2020; 33: 61–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2019.12.008>
19. Frolova Yu.V., Sobolev R.V., Sarkisyan V.A. The practice of using oleogels in sausage technology. *Myasnye tekhnologii [Meat Technology]*. 2020; (8): 44–7. DOI: <https://doi.org/10.33465/2308-2941-2020-08-44-47> (in Russian)
20. Palla C., Giacomozzi A., Genovese D.B., et al. Multi-objective optimization of high oleic sunflower oil and monoglycerides oleogels: searching for rheological and textural properties similar to margarine. *Food Struct*. 2017; 12: 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foostr.2017.02.005>
21. Ögütçü M., Arifoğlu N., Yılmaz E. Preparation and characterization of virgin olive oil-beeswax oleogel emulsion products. *J Am Oil Chem Soc*. 2015; 92 (4): 459–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11746-015-2615-6>
22. Hwang H.S., Singh M., Bakota E.L., et al. Margarine from organogels of plant wax and soybean oil. *J Am Oil Chem Soc*. 2013; 90 (11): 1705–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11746-013-2315-z>
23. Hwang H.S., Singh M., Winkler-Moser J.K., et al. Preparation of margarines from organogels of sunflower wax and vegetable oils. *J Food Sci*. 2014; 79 (10): C1926–32. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12596>
24. Rodríguez-Hernández A.K., Pérez-Martínez J.D., Gallegos-Infante J.A., et al. Rheological properties of ethyl cellulose-monoglyceride-candelilla wax oleogel vis-a-vis edible shortenings. *Carbohydr Polym*. 2021; 252: 117171. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117171>
25. Park C., Bemer H.L., Maleky F. Oxidative stability of rice bran wax oleogels and an oleogel cream cheese product. *J Am Oil Chem Soc*. 2018; 95 (10): 1267–75. DOI: <https://doi.org/10.1002/aocs.12095>
26. Moriano M. E., Alamprese C. Organogels as novel ingredients for low saturated fat ice creams. *LWT*. 2017; 86: 371–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.07.034>
27. Zulim Botega D.C., Marangoni A.G., Smith A.K., et al. The potential application of rice bran wax oleogel to replace solid fat and enhance unsaturated fat content in ice cream. *J Food Sci*. 2013; 78 (9): C1334–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12175>
28. Zulim Botega D.C., Marangoni A.G., Smith A.K., et al. Development of formulations and processes to incorporate wax oleogels in ice cream. *J Food Sci*. 2013; 78 (12): C1845–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.12248>
29. Yılmaz E., Ögütçü M. The texture, sensory properties and stability of cookies prepared with wax oleogels. *Food Funct*. 2015; 6 (4): 1194–204. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5FO00019J>
30. Amoah C., Lim J., Jeong S., Lee S. Assessing the effectiveness of wax-based sunflower oil oleogels in cakes as a shortening replacer. *LWT*. 2017; 86: 430–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2017.08.021>
31. Ye X., Li P., Lo Y.M., et al. Development of novel shortenings structured by ethylcellulose oleogels. *J Food Sci*. 2019; 84 (6): 1456–64. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14615>
32. Meng Z., Guo Y., Wang Y., Liu Y. Oleogels from sodium stearoyl lactylate-based lamellar crystals: Structural characterization and bread application. *Food Chem*. 2019; 292: 134–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.11.042>
33. Kim J.Y., Lim J., Lee J., et al. Utilization of oleogels as a replacement for solid fat in aerated baked goods: physicochemical, rheological, and tomographic characterization. *J Food Sci*. 2017; 82 (2): 445–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/1750-3841.13583>
34. Jung D., Oh I., Lee J., et al. Utilization of butter and oleogel blends in sweet pan bread for saturated fat reduction: dough rheology and baking performance. *LWT*. 2020; 125: 109194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109194>
35. Jang A., Bae W., Hwang H.S., et al. Evaluation of canola oil oleogels with candelilla wax as an alternative to shortening in baked goods. *Food Chem*. 2015; 187: 525–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.04.110>
36. Tarté R., Paulus J.S., Acevedo N.C., et al. High-oleic and conventional soybean oil oleogels structured with rice bran wax as alternatives to pork fat in mechanically separated chicken-based bologna sausage. *LWT*. 2020; 131: 109659. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109659>
37. da Silva S.L., Amaral J.T., Ribeiro M., et al. Fat replacement by oleogel rich in oleic acid and its impact on the technological, nutritional, oxidative, and sensory properties of Bologna-type sausages.

- Meat Sci. 2019; 149: 141–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.11.020>
38. Wolfer T.L., Acevedo N.C., Prusa K.J., et al. Replacement of pork fat in frankfurter-type sausages by soybean oil oleogels structured with rice bran wax. *Meat Sci.* 2018; 145: 352–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2018.07.012>
 39. Franco D., Martins A.J., López-Pedrouso M. et al. Strategy towards replacing pork backfat with a linseed oleogel in frankfurter sausages and its evaluation on physicochemical, nutritional, and sensory characteristics. *Foods.* 2019; 8 (9): 366. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8090366>
 40. Kouzounis D., Lazaridou A., Katsanidis E. Partial replacement of animal fat by oleogels structured with monoglycerides and phytosterols in frankfurter sausages. *Meat Sci.* 2017; 130: 38–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2017.04.004>
 41. Franco D., Martins A.J., López-Pedrouso M., et al. Evaluation of linseed oil oleogels to partially replace pork backfat in fermented sausages. *J Sci Food Agric.* 2020; 100 (1): 218–24. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10025>
 42. Moghtadaei M., Soltanizadeh N., Goli S.A.H. Production of sesame oil oleogels based on beeswax and application as partial substitutes of animal fat in beef burger. *Food Res Int.* 2018; 108: 368–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2018.03.051>
 43. Gómez-Estaca J., Pintado T., Jiménez-Colmenero F., et al. The effect of household storage and cooking practices on quality attributes of pork burgers formulated with PUFA-and curcumin-loaded oleogels as healthy fat substitutes. *LWT.* 2020; 119: 108909. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108909>
 44. Davidovich-Pinhas M. Oleogels: a promising tool for delivery of hydrophobic bioactive molecules. *Ther Deliv.* 2016; 7 (1): 1–3. DOI: <https://doi.org/10.4155/tde.15.83>
 45. Qureshi D., Nadikoppula A., Mohanty B., et al. Effect of carboxylated carbon nanotubes on physicochemical and drug release properties of oleogels. *Colloids Surf A Physicochem Eng Asp.* 2021; 610: 125695. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfa.2020.125695>
 46. Macoon R., Robey M., Chauhan A. In vitro release of hydrophobic drugs by oleogel rods with biocompatible gelators. *Eur J Pharm Sci.* 2020; 152: 105413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2020.105413>
 47. Chloe M.O., Davidovich-Pinhas M., Wright A.J., et al. Ethylcellulose oleogels for lipophilic bioactive delivery – effect of oleogelation on *in vitro* bioaccessibility and stability of beta-carotene. *Food Funct.* 2017; 8 (4): 1438–51. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6FO01805J>
 48. Calligaris S., Alongi M., Lucci P., et al. Effect of different oleogelators on lipolysis and curcuminoid bioaccessibility upon *in vitro* digestion of sunflower oil oleogels. *Food Chem.* 2020; 314: 126146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.126146>
 49. Dong L., Lv M., Gao X., et al. In vitro gastrointestinal digestibility of phytosterol oleogels: influence of self-assembled microstructures on emulsification efficiency and lipase activity. *Food Funct.* 2020; 11 (11): 9503–13. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0FO01642J>
 50. Ashkar A., Laufer S., Rosen-Kligvasser J., et al. Impact of different oil gelators and oleogelation mechanisms on digestive lipolysis of canola oil oleogels. *Food Hydrocolloids.* 2019; 97: 105218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105218>
 51. Limpimwong W., Kumrunsee T., Kato N., et al. Rice bran wax oleogel: a potential margarine replacement and its digestibility effect in rats fed a high-fat diet. *J Funct Foods.* 2017; 39: 250–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2017.10.035>
 52. Tan S.Y., Peh E.W.Y., Marangoni A.G., Henry C.J. Effects of liquid oil vs. oleogel co-ingested with a carbohydrate-rich meal on human blood triglycerides, glucose, insulin and appetite. *Food Funct.* 2017; 8 (1): 241–9. DOI: <https://doi.org/10.1039/C6FO01274D>
 53. McClements D.J. The biophysics of digestion: lipids. *Curr Opin Food Sci.* 2018; 21: 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2018.03.009>
 54. O'Sullivan C.M., Barbut S., Marangoni A.G. Edible oleogels for the oral delivery of lipid soluble molecules: composition and structural design considerations. *Trends Food Sci Technol.* 2016; 57: 59–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2016.08.018>
 55. Ghosh M., Begg F., Bhattacharyya D.K., et al. Nutritional evaluation of oleogel made from micronutrient rich edible oils. *J Oleo Sci.* 2017; 66 (3): 217–26. DOI: <https://doi.org/10.5650/jos.ess16165>
 56. Esposito C.L., Kirilov P., Roullin V.G. Organogels, promising drug delivery systems: an update of state-of-the-art and recent applications. *J Control Release.* 2018; 271: 1–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2017.12.019>
 57. Zheng H., Mao L., Cui M., et al. Development of food-grade bigels based on α -carrageenan hydrogel and monoglyceride oleogels as carriers for β -carotene: roles of oleogel fraction. *Food Hydrocolloids.* 2020; 105: 105855. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105855>
 58. Shakeel A., Farooq U., Iqbal T., et al. Key characteristics and modelling of bigels systems: a review. *Mater Sci Eng C.* 2019; 97: 932–53. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2018.12.075>
 59. Singh V.K., Banerjee I., Agarwal T., et al. Guar gum and sesame oil based novel bigels for controlled drug delivery. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2014; 123: 582–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.09.056>
 60. Behera B., Singh V.K., Kulanthaivel S., et al. Physical and mechanical properties of sunflower oil and synthetic polymers based bigels for the delivery of nitroimidazole antibiotic—A therapeutic approach for controlled drug delivery. *Eur Polym J.* 2015; 64: 253–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2015.01.018>
 61. Mao L., Lu Y., Cui M., et al. Design of gel structures in water and oil phases for improved delivery of bioactive food ingredients. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020; 60 (10): 1651–66. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1587737>
 62. Bollom M.A., Clark S., Acevedo N.C. Development and characterization of a novel soy lecithin-stearic acid and whey protein concentrate bigel system for potential edible applications. *Food Hydrocolloids.* 2020; 101: 105570. <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105570>

Для корреспонденции

Озерская Ирина Владимировна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 119435, Российская Федерация, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 19, стр. 1
 Телефон: (495) 248-44-22
 E-mail: ozerskaya@inbox.ru
<https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>

Озерская И.В., Геппе Н.А., Романцева Е.В., Яблокова Е.А.

Перспективы коррекции микробиоты кишечника в профилактике и лечении астмы у детей

Prospects for the correction of intestinal microbiota in the prevention and treatment of asthma in children

Ozerskaia I.V., Geppe N.A., Romantseva E.V., Yablokova E.A.

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

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

Вопросы терапии и профилактики бронхиальной астмы (БА) у детей не теряют своей актуальности. Увеличение распространенности аллергических заболеваний и БА связано в том числе с относительным дефицитом микробной нагрузки и изменением микробиоты вследствие улучшения гигиены и изменения условий жизни. Микробиота играет важную роль в формировании и функционировании иммунной системы. Контакт с микроорганизмами внешней среды и собственной микробиотой способствует нормальному созреванию T-регуляторных клеток, предотвращая неадекватный иммунный ответ как по Th1-, так и по Th2-пути.

Цель – обзор зарубежной научной литературы о возможностях коррекции микробиоты кишечника в профилактике и лечении БА у детей.

Результаты. У детей с повышенным риском развития БА отклонения в микробиоте кишечника наблюдаются уже на первом году жизни: отмечен относительный дефицит *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* и *Rothia*. Дисбаланс кишечной микробиоты сопровождается снижением синтеза короткоцепочечных жирных кислот (бутирата, ацетата, пропионата), выполняющих в том числе роль сигнальных молекул. Кроме того, у детей из группы риска по развитию БА отмечается задержка темпов формирования нормальной кишечной микробиоты в раннем возрасте. Данные о связи разнообразия кишечной микробиоты с риском развития БА противоречивы. Возможными подходами к профилактике и лечению БА может стать поддержание нормальной микробиоты

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Озерская И.В., Геппе Н.А., Романцева Е.В., Яблокова Е.А. Перспективы коррекции микробиоты кишечника в профилактике и лечении астмы у детей // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 74–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-74-83>

Статья поступила в редакцию 23.04.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Ozerskaia I.V., Geppe N.A., Romantseva E.V., Yablokova E.A. Prospects for the correction of intestinal microbiota in the prevention and treatment of asthma in children. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 74–83. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-74-83> (in Russian)

Received 23.04.2021. **Accepted** 22.07.2021.

кишечника или коррекция ее нарушений на ранних этапах жизни. В этом может помочь грудное вскармливание, роды через естественные родовые пути, постоянный контакт с фермерскими животными или с собакой с раннего возраста, ограничение использования антибиотиков на первом году жизни, разнообразное питание с включением в рацион богатых клетчаткой продуктов, использование пре- и пробиотиков. Однако реализация на практике рекомендаций скорректировать условия жизни с раннего возраста с целью профилактики аллергических заболеваний и БА затруднена. Требуются дальнейшие исследования для определения конкретных воспроизводимых в городской среде стимулов, обладающих профилактическим действием. Противоречивые результаты исследований в этой области, в частности эффективности пробиотиков в профилактике БА, требуют проведения масштабных проспективных когортных исследований с длительным периодом наблюдения и тщательным отбором пробиотических штаммов и их комбинаций. На данный момент окончательные рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики аллергических заболеваний отсутствуют.

Заключение. Возможности коррекции микробиоты кишечника с целью профилактики и лечения БА активно изучаются, однако в настоящее время остается множество противоречий и нерешенных вопросов.

Ключевые слова: микробиота, кишечник, астма, аллергия, дети, пробиотики

The issues of therapy and prevention of asthma in children do not lose their relevance. The increase in the prevalence of allergic diseases and asthma is associated, among other things, with a relative deficit in the microbial load and changes in the microbiota due to improved hygiene and living conditions. The microbiota plays an important role in the formation and functioning of the immune system. Contact with microorganisms contributes to the normal maturation of T-regulatory cells, preventing an inadequate immune response in both the Th1- and Th2-pathways.

Aim – literature review on the possibilities of gut microbiota correction for prevention and treatment of asthma in children.

Results. In children with an increased risk of asthma, abnormalities in the intestinal microbiota are observed in the first year of life: there is a relative deficiency of *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* and *Rothia*. The imbalance of the intestinal microbiota is accompanied by a decrease in the synthesis of short-chain fatty acids (butyrate, acetate, propionate), which, among other things, play the role of signaling molecules. Gut microbiota maturation is delayed in children at risk of asthma. It is not clear whether the diversity of the gut microbiota is associated with the risk of developing asthma. Maintenance of normal gut microbiota or correction of its disturbances in early life is a possible approach to the prevention and treatment of asthma. Breastfeeding, vaginal delivery, constant contact with farm animals or dogs since an early age, limiting antibiotic use in the first year of life, a varied diet with the inclusion of fiber-rich foods, and the use of pre- and probiotics can help. However, the implementation of these recommendations in practice is difficult. Further research is required to identify specific prophylactic stimuli reproducible in the urban environment. The conflicting results of studies in this area, in particular, the effectiveness of probiotics in the prevention of asthma, require large-scale prospective cohort studies with a long follow-up period and careful selection of probiotic strains and their combinations. Now, there are no definitive recommendations on the use of probiotics for the prevention of allergic diseases.

Conclusion. The possibilities of correcting the gut microbiota for the prevention and treatment of asthma are actively studied, but at present, there are many contradictions and unresolved issues.

Keywords: microbiota, gut, asthma, allergies, children, probiotics

Распространенность аллергии и бронхиальной астмы (БА) существенно возросла в течение последних 50–60 лет, особенно в индустриально развитых странах, где условия жизни быстро менялись [1–3]. «Гигиеническая» гипотеза, предложенная D.P. Strachan в 1989 г., основана на предположении, что увеличение распространенности аллергических заболеваний связано с улучшением гигиены, уменьшением числа детей в семье и снижением количества инфекций у детей [4].

В современных условиях контакт детей с микроорганизмами, стимулирующими Th1-иммунный ответ, существенно снизился. Вследствие относительного дефицита микробной нагрузки в самом раннем возрасте возникает дисбаланс между иммунным ответом Th1- и Th2-типа, что может способствовать развитию иммуноглобулин-(IgE) опосредованных аллергических заболеваний.

Однако «гигиеническая» гипотеза не объясняет одновременное увеличение распространенности некоторых

Th1-опосредованных заболеваний (например, воспалительных заболеваний кишечника, сахарного диабета 1 типа) [5]. В 2005 г. G.A. Rook была предложена гипотеза «старых друзей», в соответствии с которой микроорганизмы в составе нормальной микробиоты и некоторые паразиты с низким уровнем патогенности, которые эволюционировали вместе с человеком на протяжении долгого времени, способствуют нормальному созреванию Т-регуляторных клеток, предотвращая неадекватный иммунный ответ как по Th1-, так и по Th2-пути [5, 6]. Изменение диеты и условий жизни, санитарно-гигиенические мероприятия и широкое применение антибиотиков, вероятно, влияют на качественный и количественный состав микробиоты человека, что может приводить к дисрегуляции иммунной системы и нарушению формирования иммунологической толерантности к безвредным антигенам [7].

Патогенез БА сложен и, несмотря на долгую историю исследования, до конца не изучен. В последнее время появляется все больше данных о важной роли микробиоты респираторного и желудочно-кишечного трактов в поддержании здоровья дыхательной системы и развитии респираторных заболеваний [8, 9]. Несоответствующая или недостаточная стимуляция иммунной системы микроорганизмами (как в составе собственной микробиоты, так и из окружающей среды) может привести к нарушению баланса иммунных реакций и реализации аллергического воспаления. Большинство исследователей сходятся во мнении, что критическим периодом в реализации влияния микробиоты на формирующуюся иммунную систему ребенка является первый год жизни, особенно первые несколько месяцев [10–12].

Находясь в симбиотических отношениях с человеком, микробиота способствует защите от патогенных микроорганизмов (колонизационная резистентность), стимулирует созревание иммунной системы и способствует формированию иммунологической толерантности, поддерживает нормальную функцию и целостность эпителиального барьера [7, 13]. В настоящее время активно изучаются взаимодействия микробиоты кишечника и легких (ось «кишечник–легкие») и их влияние на иммунную систему. В соответствии с этой концепцией поддержание нормальной микробиоты кишечника или коррекция ее нарушений может вносить вклад в профилактику и лечение респираторных заболеваний.

В микробиоте кишечника в норме преобладают бактерии 4 типов: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* и *Actinobacteria*. В небольшом количестве (1–5%) встречаются *Fusobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Cyanobacteria*. В норме у детей первого года жизни в микробиоте кишечника соотношение *Bacteroidetes* и *Firmicutes* составляет 0,4 (для сравнения: у взрослых – 11) и до введения прикорма преобладают *Actinobacteria* [14]. Разнообразие микробиоты кишечника у детей первых месяцев жизни относительно низкое и значительно увеличивается лишь к 12 мес [15].

В недавно опубликованных исследованиях указывается на связь между дисбиозом кишечника на самых

ранних этапах жизни и риском развития БА в последующем. Так, в когортном исследовании Canadian Healthy Infant Longitudinal Development (CHILD) в Канаде М.-С. Arrieta и соавт. показали, что транзитный дисбиоз кишечника в первые 3 мес жизни ребенка с относительным дефицитом представителей родов *Lachnospira*, *Veillonella*, *Faecalibacterium* и *Rothia* ассоциировался с повышенным риском развития БА к 3 годам [16].

Данные о связи разнообразия кишечной микробиоты с риском развития БА противоречивы. В одних исследованиях указывается на отсутствие связи α -разнообразия микробиоты кишечника (индексы Шеннона и Чао1) на первом году жизни с риском развития БА в дальнейшем [15]. В других, напротив, показана корреляция между сниженным разнообразием микробиоты кишечника (индекс Шеннона – α -разнообразие) в 1-й месяц жизни и риском развития БА к 7 годам [12]. В отношении β -разнообразия в возрасте 1 года были выявлены существенные различия между детьми, заболевшими БА к 5 годам, и здоровыми [15]. В исследовании J. Stokholm и соавт. повышенный риск развития БА к возрасту 5 лет отмечался у тех детей, у которых в кале в 1 год наблюдалось относительное избытие *Veillonella* и относительный дефицит *Roseburia*, *Alistipes*, *Faecalibacterium*, *Bifidobacterium*, *Lachnospira*, *Ruminococcus*, *Dialister* и *Flavonifractor* [15]. Хотя в других исследованиях отмечено, что к 12 мес исходные различия в микробиоте кишечника у детей с повышенным риском развития БА и у здоровых детей нивелируются [12, 16], что, вероятно, указывает на важность именно ранних сдвигов в составе микробиоты в отношении влияния на иммунную систему.

До настоящего времени не совсем ясно, чем является нарушение микробиоты: самостоятельным фактором риска развития БА или лишь отражением врожденных особенностей организма (например, иммунной системы, эпителия), которые непосредственно влияют на формирование микробиоты.

Вероятно, в развитии БА имеет значение не столько конкретный состав микробиоты кишечника ребенка в данный момент времени, сколько процесс ее трансформации и формирования, т.е. качественного и количественного изменения соотношения разных микроорганизмов во времени. Известно, что микробиота существенно меняется в течение первого года жизни, менее выраженные изменения происходят в течение последующих 3–4 лет и в дальнейшем она постепенно стабилизируется [11, 17, 18]. В рамках датского проспективного когортного исследования Copenhagen Prospective Studies on Asthma in Childhood (COPSAC 2010) с участием 690 детей J. Stokholm и соавт. показали, что риск развития БА к 5-летнему возрасту у детей, имевших несформированную кишечную микробиоту в возрасте 1 года, был в 13 раз выше, чем у детей с нормальным темпом формирования микробиоты. Таким образом, у будущих астматиков отмечается задержка формирования нормальной кишечной микробиоты в раннем возрасте. Формирование микробиоты

кишечника оценивали с использованием модели, созданной на основе массива данных о составе микробиоты в разные возрастные периоды [19]. Однако микробиота кишечника и ее становление в раннем возрасте, вероятно, лишь один из факторов, играющих роль в реализации генетической предрасположенности к БА, так как указанные выше связи между задержкой формирования микробиоты кишечника и риском развития БА отмечались только среди детей, матери которых страдали БА.

В когортном исследовании Protection against Allergy: Study in Rural Environments (PASTURE) в Европе было показано, что замедленное формирование микробиоты кишечника на первом году жизни оказывает существенное влияние на риск развития БА. С помощью искусственного интеллекта была разработана модель для оценки «возраста» микробиоты кишечника на основе изменения ее состава по мере роста ребенка. С помощью этой модели было изучено формирование микробиоты кишечника у детей с 2 до 12 мес. У детей с более низким показателем оценочного «возраста» микробиоты в 12 мес чаще развивалась БА к школьному возрасту [11].

В последнее время высказывается мнение, что более важное значение имеет не конкретный видовой состав микробиоты, а его нормальная метаболическая активность в целом, которая может быть реализована разным набором микроорганизмов. Одними из важнейших метаболитов микробиоты кишечника являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК). Ферментация в толстой кишке резистентного крахмала и полисахаридов растительного происхождения приводит к синтезу определенного набора КЦЖК с преобладанием ацетата, пропионата и бутирата. Основными продуцентами бутирата являются *Faecalibacterium*, *Ruminococcaceae* и *Lachnospiraceae*, пропионата – *Bacteroides*, *Propionibacterium*, *Roseburia*, *Selenomonas*, ацетата – *Bifidobacterium*, *Clostridium*, *Ruminococcus*, *Lactobacillus* [20].

Относительно недавно была открыта регуляторная функция КЦЖК. Помимо местного трофического и противовоспалительного действия, КЦЖК активно всасываются в кровь и выступают в роли сигнальных молекул, оказывая системное действие, в том числе на иммунную систему и респираторный тракт: стимулируют продукцию противовоспалительных цитокинов и IgA, дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов [20, 21]. Недостаточное количество КЦЖК приводит к смещению иммунного ответа в сторону Th2-типа и провоспалительным реакциям [22].

Основными продуцентами КЦЖК являются представители типов *Bacteroidetes* и *Firmicutes*, количество которых у больных БА снижено. Дисбаланс кишечной микробиоты в раннем возрасте, сопровождающийся снижением синтеза КЦЖК, может быть связан с риском развития БА. В когорте CHILD было обнаружено, что сниженная концентрация в кале ацетата у детей раннего возраста связана с повышенным риском раз-

вития БА в будущем [16]. У детей с БА в возрасте 4–7 лет отмечалось снижение концентрации бутирата в кале [23]. В исследовании О.Ю. Зольниковой и соавт. выявлено, что у взрослых с БА значительно снижается содержание в кале и ацетата, и пропионата, и бутирата [22].

Многие исследователи рассматривают потенциальные возможности профилактики развития БА за счет воздействия на развивающуюся микробиоту кишечника и дыхательных путей в раннем возрасте [10, 12, 24, 25]. Микробная стимуляция иммунной системы на ранних этапах жизни может играть ключевую роль в сбалансированном развитии иммунной системы и защите от аллергических заболеваний [17]. Рассмотрим возможные пути влияния на микробиоту кишечника.

Способ родоразрешения, вид вскармливания

При прохождении через естественные родовые пути и при грудном вскармливании ребенок контактирует с микробиотой матери, что способствует дальнейшему формированию его нормальной микробиоты. Известно, что кесарево сечение и отсутствие грудного вскармливания связаны с повышенным риском развития БА [24, 26–28]. Эти факторы могут приводить к развитию дисбиоза, влияя на состав и разнообразие микробиоты ребенка. Грудное молоко защищает от кишечных и респираторных инфекций. Содержащиеся в грудном молоке микроорганизмы и олигосахариды стимулируют рост нормальной микробиоты кишечника ребенка, способствуют обогащению ее в основном бифидобактериями в течение первых месяцев жизни [29]. Однако благоприятный эффект грудного молока реализуется в основном на первом году жизни, а слишком длительное грудное вскармливание даже замедляет формирование микробиоты кишечника ребенка [11, 29]. Своевременное введение прикорма и переход на твердую пищу являются важным фактором трансформации микробиоты кишечника.

При грудном и искусственном вскармливании сукцессия (последовательная закономерная смена одного биологического сообщества другим) в кишечнике ребенка отличается. Считается, что искусственное вскармливание задерживает формирование нормальной микробиоты кишечника и достижение ею стабильного биоразнообразия [20]. Добавление пребиотиков (галактоолигосахаридов и фруктоолигосахаридов) в молочные смеси может способствовать росту бифидобактерий и закислению кишечного содержимого подобно тому, что происходит при грудном вскармливании, однако они не являются полными аналогами олигосахаридов грудного молока [29].

Таким образом, пропаганда важности грудного вскармливания на первом году жизни и ограничение необоснованного оперативного родоразрешения могут внести вклад в снижение распространенности аллергических заболеваний.

Условия жизни, питание

Установлено, что риск развития БА и других аллергических заболеваний ниже у детей, проживающих на ферме с животными, а также у детей, имеющих старших братьев или сестер и посещающих детские дошкольные учреждения [10, 30, 31]. Дети, проживающие на фермах, контактируют с гораздо более разнообразными микроорганизмами внешней среды, что положительно сказывается на развитии собственной микробиоты и регуляции иммунной системы.

В упоминавшемся выше исследовании PASTURE было показано, что фермерские условия жизни (прямой и регулярный контакт с животными, употребление сырого молока и яиц, более разнообразный, чем у городских жителей, рацион питания) способствуют нормальным темпам формирования микробиоты кишечника у детей на первом году жизни. У таких детей показатель оценочного «возраста» микробиоты кишечника в возрасте 12 мес был выше, чем у детей, не проживающих на ферме, и это снижало риск развития БА к школьному возрасту [11]. Заметим, что профилактический эффект отмечался не в случае проживания просто в сельской местности, а именно на ферме, в условиях постоянного контакта с животными [15]. Однако употребление сырого молока и яиц не может быть рекомендовано для стимуляции микробиоты кишечника и профилактики аллергических заболеваний, так как связано с прямыми рисками для здоровья, особенно у детей раннего возраста.

Не только фермерские, но и домашние животные могут играть роль в профилактике БА. Так, в исследовании V. Ojwang и соавт. в Финляндии на основе анализа данных 3781 ребенка показано, что контакт с собакой (но не кошкой) с раннего возраста снижал риск развития БА и аллергического ринита к 5 годам [32]. Особенно в стимуляции формирования микробиоты нуждаются дети с отягощенным семейным анамнезом по БА.

Одним из механизмов протективного действия микробной стимуляции в отношении БА может быть взаимодействие бактериальных лигандов с Toll-подобными рецепторами (TLR) [17]. TLR4, связываясь с липополисахаридом грамотрицательных бактерий, участвует в подавлении Th2 CD4⁺-Т-клеточной дифференцировки и способствует индукции Th1/Th17, предотвращая развитие аллергии [17, 33]. Таким образом, контакт с большим количеством микроорганизмов, опосредованный TLR, может играть роль в профилактике аллергических реакций, причем эффект более выражен, если начинается еще на этапе беременности и продолжается в первые годы жизни [34].

Разнообразное питание с включением в рацион круп, мяса, кисломолочных продуктов, овощей и фруктов положительно сказывается на формировании микробиоты кишечника [11]. В исследовании на мышах A. Trompette и соавт. показали, что высокое содержание пищевых волокон в рационе положительно влияет на микробиоту кишечника и легких, в частности изменяя соотношение

представителей *Firmicutes* и *Bacteroidetes* в сторону преобладания последних. Расщепление полисахаридов пищевых волокон микробиотой кишечника повышает концентрацию циркулирующих КЦЖК, опосредованно снижая аллергическое воспаление в дыхательных путях, тогда как диета с низким содержанием пищевых волокон снижает концентрацию КЦЖК и усиливает аллергическое воспаление в дыхательных путях [19].

Реализация на практике рекомендаций скорректировать условия жизни с раннего возраста с целью профилактики аллергических заболеваний и БА затруднена, тем более что до настоящего времени не определены четкие действия такой стратегии. Требуются дальнейшие исследования для определения конкретных воспроизводимых в городской среде стимулов, обладающих профилактическим действием. Например, показано, что употребление сырого молока может снизить риск развития БА у детей, независимо от проживания на ферме [35]. Однако потенциальный риск серьезных инфекционных осложнений ограничивает его применение. Возможно, частично профилактический эффект будет сохраняться и при употреблении минимально обработанного молока, безопасного с точки зрения микробиологии. Но для этого нужно понимать, какая обработка будет сохранять те полезные вещества, которые обеспечивают профилактический эффект. В качестве альтернативы в будущем можно рассмотреть выделение из молока его активных компонентов, оказывающих протективное действие.

В настоящее время в Германии проводится исследование Milk Against Respiratory Tract Infections and Asthma (MARTHA) с целью оценки профилактического действия минимально обработанного, но при этом микробиологически безопасного коровьего молока у детей с 6 мес до 3 лет в отношении развития БА к возрасту 5 лет. Тем не менее следует помнить, что цельное коровье молоко не рекомендуется использовать в питании детей младше 1 года в связи с возможностью развития диарейных кишечных кровотечений и анемии [36].

Ограничение необоснованного использования антибиотиков, особенно на первом году жизни

Одним из наиболее очевидных подходов является стратегия, направленная на сохранение нормальной микробиоты, позиция «невмешательства». И если в современном обществе довольно затруднительно всем вернуться к прежнему («правильному» с точки зрения развития нормальной микробиоты) образу жизни, то ограничить необоснованное использование антибиотиков, особенно у детей первого года жизни, реально уже сейчас.

Использование антибиотиков на первом году жизни увеличивает риск развития БА в дальнейшем. Чем больше курсов антибиотиков получает ребенок на первом году жизни, тем выше риск развития БА. В исследовании CHILD было показано, что повышение частоты ис-

пользования антибиотиков у детей первого года жизни на каждые 10% увеличивает заболеваемость БА в возрасте 5 лет на 24% [24].

Применение антибиотиков в раннем возрасте, особенно в первые 3 мес жизни, существенно влияет на разнообразие микробиоты кишечника. У детей первого года жизни с более выраженным разнообразием в составе микробиоты кишечника риск развития БА к 5-летнему возрасту был на 32% ниже, чем у детей с низким разнообразием [24]. Таким образом, ограничение использования антибиотиков у детей до 1 года может способствовать снижению заболеваемости БА.

Использование пробиотиков пренатально и в раннем возрасте

Ранний контакт с бактериями-комменсалами играет важную роль в балансе Th1/Th2-иммунного ответа и созревании нормальных механизмов иммунной регуляции. Кишечник является основным источником микробной стимуляции иммунной системы. Однако, как уже было сказано выше, у детей с риском формирования БА отмечается дисбиоз кишечника с раннего возраста. Использование пробиотиков в раннем возрасте у детей из групп риска по развитию аллергических заболеваний может способствовать формированию более здоровой микробиоты кишечника, которая, в свою очередь, участвует в созревании иммунной системы [37].

Коррекцию кишечной микробиоты с помощью пробиотиков и пребиотиков предлагают использовать как для профилактики БА, так и в качестве адъювантной терапии БА. Сами по себе они не оказывают существенного долгосрочного влияния на иммунную систему, но способны стимулировать рост собственных иммуноактивных популяций микроорганизмов не только в желудочно-кишечном тракте, но и опосредованно в респираторном тракте [17]. В экспериментах на животных было показано, что пероральный прием пробиотиков может влиять на состав микробиоты верхних и нижних дыхательных путей, увеличивая ее разнообразие [38]. Наиболее широко используются пробиотики на основе *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Streptococcus*, *Lactococcus*.

Недавно проведенные исследования говорят о том, что профилактический эффект пробиотиков в отношении аллергических заболеваний может быть усилен, если прием начат еще во время беременности (пренатально) [37, 39, 40], что подчеркивает важность влияния материнской микробиоты на формирование иммунной системы и микробиоты плода и ребенка.

В нескольких метаанализах показан эффект пробиотиков (содержащих штаммы *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* и *Propionibacterium*) в профилактике развития атопического дерматита у детей [41–44]. Но результаты проведенных клинических исследований эффективности пробиотиков в профилактике БА противоречивы. В метаанализе 25 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований, проведенном

N. Elazab и соавт., показано, что пробиотики, используемые пренатально или в раннем возрасте, могут снизить уровень общего IgE и сенсibilизацию к аллергенам (особенно при длительном применении), но не влияют на риск развития эпизодов бронхообструкции и БА [37]. В метаанализе 17 рандомизированных контролируемых исследований G. Zuccotti и соавт. выявили, что пробиотики пре- и/или постнатально до 3 мес жизни снижали риск развития атопического дерматита в группе риска, но не влияли на заболеваемость БА и риноконъюнктивитом [44]. В метаанализе 20 рандомизированных контролируемых исследований, проведенном M.B. Azad и соавт., было показано, что назначение пробиотиков во время беременности и/или после рождения (до 1 года) не приводит к снижению риска развития БА. Однако медиана периода наблюдения в этих исследованиях составила всего 24 мес, что может быть недостаточно для оценки риска развития БА [45].

В метаанализе 19 рандомизированных контролируемых исследований, проведенном X. Wei и соавт., не обнаружено существенной связи пре- и/или постнатально принимаемых пробиотиков со снижением риска развития БА, но пробиотики существенно снижали риск развития эпизодов свистящего дыхания у детей с атопическими заболеваниями [46]. В метаанализе 17 рандомизированных контролируемых исследований, выполненном X. Du и соавт., показана существенная польза от пре- и/или постнатального (не менее 3 мес) использования пробиотиков для профилактики БА. Однако эффект зависел от используемого пробиотика. Так, при анализе всех исследований пробиотики не снижали риск развития БА. Однако при анализе исследований, где использовали только *Lactobacillus rhamnosus GG*, было отмечено снижение заболеваемости БА [47].

Данные по использованию пробиотиков у детей с установленным диагнозом БА в составе комплексной терапии суммированы в метаанализе 11 рандомизированных контролируемых исследований J. Lin и соавт. Результаты получились противоречивые: не получено доказательств ни в пользу, ни против применения пробиотиков у детей с БА. У детей, принимавших пробиотики, отмечались более редкие обострения БА, было отмечено снижение уровня интерлейкина-4 и повышение концентрации интерферона γ . Однако в отношении показателей теста по контролю над астмой, дневных и ночных симптомов астмы, количества свободных от симптомов астмы дней, объема форсированного выдоха за первую секунду и пиковой скорости выдоха статистических различий не отмечено [48].

Привлекательность стратегии назначения пробиотиков для профилактики и в комплексе лечения аллергических заболеваний подкрепляется высоким профилем их безопасности. Побочные эффекты, как правило, возникают редко и не являются существенными.

Таким образом, проведенные к настоящему времени исследования пока не позволяют сделать однозначный вывод об эффективности пробиотиков в профилактике и лечении БА. Большое количество разных штаммов, их

комбинаций, доз и сроков приема затрудняет сравнение результатов исследований [44–46]. На данный момент окончательные рекомендации по использованию пробиотиков для профилактики аллергических заболеваний отсутствуют. Требуется дополнительные исследования с тщательным отбором штаммов пробиотических микроорганизмов и длительным периодом наблюдения.

Коррекция уровня короткоцепочечных жирных кислот

Защитный эффект нормальной кишечной микробиоты в отношении БА может быть опосредован ее метаболитами, в частности КЦЖК, которые выступают в роли регуляторных молекул. В исследовании PASTURE показано, что более высокий уровень бутирата и пропионата в кале у детей в возрасте 1 года был связан со сниженным риском атопической сенсibilизации и развития БА в дальнейшем (в возрасте 3–6 лет) [21].

Стратегии, направленные на повышение уровня КЦЖК в кишечнике, могут стать новым способом диетической профилактики аллергических заболеваний у детей. Поскольку основным источником КЦЖК являются некоторые комменсалы, поддержание нормальной микробиоты кишечника, в том числе с помощью включения в рацион богатых клетчаткой продуктов (злаки, овощи и фрукты, а также специализированные продукты на основе смесей растительных полисахаридов и пребиотиков), и будет основной стратегией поддержания адекватного уровня КЦЖК [21].

В литературе встречаются экспериментальные данные о дополнительном пероральном приеме КЦЖК, однако на практике такой подход пока не применяется. Так, используя мышиную модель воспаления дыхательных путей, С. Roduit и соавт. показали, что пероральное введение сенсibilизированным мышам ацетата, пропионата или бутирата существенно снижало гиперреактивность дыхательных путей после провокации

метахолином и количество воспалительных клеток (особенно эозинофилов) в бронхоальвеолярном лаваже. Пероральное введение бутирата повышало количество регуляторных Т-лимфоцитов в легких [21]. А. Trompette и соавт. показали, что введение пропионата вызывало у мышей изменения в костномозговом кровотоке, стимулируя синтез предшественников макрофагов и дендритных клеток, а также последующую миграцию дендритных клеток в легкие с одновременным снижением активации Th2-лимфоцитов [19]. Таким образом, дополнительный пероральный прием КЦЖК может влиять на тяжесть аллергического воспаления в дыхательных путях.

Заключение

Возросшее социальное и экономическое бремя БА делает ее профилактику приоритетной задачей здравоохранения. Разработка эффективных стратегий терапии и профилактики аллергии и астмы требует более глубокого понимания механизмов их развития. В этом может помочь изучение микробиоты и ее связи с иммунной системой. Формирование микробиоты и созревание иммунной системы ребенка на самых ранних этапах жизни может стать потенциально модифицируемым фактором риска развития аллергических заболеваний. Возможными подходами к профилактике и лечению БА может стать поддержание нормальной микробиоты кишечника или коррекция ее нарушений на ранних этапах жизни, в том числе с помощью родов через естественные родовые пути, грудного вскармливания, ограничения использования антибиотиков на первом году жизни, коррекции рациона питания, назначения про- и пребиотиков. Но поскольку «окно», когда можно повлиять на формирующуюся иммунную систему, ограничено во времени, важно с самого раннего возраста выявлять детей из групп риска, чтобы целенаправленно и эффективно применять профилактические меры.

Сведения об авторах

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация):

Озерская Ирина Владимировна (Irina V. Ozerskaia) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

E-mail: ozerskaya@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6062-5334>

Геппе Наталья Анатольевна (Natalia A. Geppe) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

E-mail: geppe@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0547-3686>

Романцева Елизавета Витальевна (Elizaveta V. Romantseva) – студент Международной школы «Медицина будущего»

E-mail: liza.romantseva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7140-6874>

Яблокова Екатерина Александровна (Ekaterina A. Yablokova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских болезней КИДЗ им. Н.Ф. Филатова

E-mail: catcom@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3364-610X>

Литература

1. Adami A.J., Bracken S.J. Breathing better through bugs: asthma and the microbiome // *Yale J. Biol. Med.* 2016. Vol. 89, N 3. P. 309–324.
2. Loverdos K., Bellos G., Kokolatou L., Vasileiadis I., Giamarellos E., Pecchiari M. et al. Lung microbiome in asthma: current perspectives // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, N 11. P. 1967. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8111967>
3. Абдрахманова С.Т., Абелевич М.М., Алискандиев А.М., Архипов В.В., Астафьева Н.Г., Ашерова И.К. и др. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 5-е изд., перераб. и доп. Москва : Оригинал-макет, 2017. 160 с. ISBN: 978-5-9909505-3-5.
4. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size // *Br. Med. J.* 1989. Vol. 299, N 6710. P. 1259–1260. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>
5. Rook G.A., Brunet L.R. Microbes, immunoregulation, and the gut // *Gut.* 2005. Vol. 54, N 3. P. 317–320. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.053785>
6. Rook G.A.W. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis // *Immunology.* 2009. Vol. 126, N 1. P. 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03007.x>
7. Rowan-Nash A.D., Korry B. J., Mylonakis E., Belenky P. Cross-domain and viral interactions in the microbiome // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2019. Vol. 83, N 1. Article ID e00044-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18>
8. Lejeunea S., Deschildrea A., Le Rouzic O., Engelmann I., Dessein R., Pichavant M. et al. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack // *Biochem. Pharmacol.* 2020. Vol. 179. P. 1140–1146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114046>
9. Chung K.F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment? // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 139, N 4. P. 1071–1081. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.004>
10. Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Mortensen M., Breyer A., Bonnelykke K. et al. Infant airway microbiota and topical immune perturbations in the origins of childhood asthma // *Nat. Commun.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 5001. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12989-7>
11. Depner M., Taft D.H., Kirjavainen P.V., Kalanetra K.M., Karvonen A.M., Peschel S. et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26, N 11. P. 1766–1775. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-x>
12. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age // *Clin. Exp. Allergy.* 2014. Vol. 44, N 6. P. 842–850. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>
13. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis // *J. Immunol.* 2017. Vol. 198, N 2. P. 557–563. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>
14. Гончар Н.В., Бабаченко И.В., Гостев В.В., Ибрагимова О.М. Характеристика микробиоты кишечника детей первого года жизни по данным секвенирования гена 16S рибосомальной РНК // *Журнал инфектологии.* 2017. Т. 9, № 2. С. 23–28. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28>
15. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Vinding R.K. et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood // *Nat. Commun.* 2018. Vol. 9, N 1. P. 141. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>
16. Arrieta M.-C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorsen L., Russell S., Yurist-Doutsch S. et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma // *Sci. Transl. Med.* 2015. Vol. 7, N 307. P. 152. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
17. Borbet T.C., Zhang X., Müller A., Blaser M.J. The role of the changing human microbiome in the asthma pandemic // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019. Vol. 144, N 6. P. 1457–1466. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.022>
18. Stokholm J. Can perturbations in microbial maturation cause asthma? // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, N 11. P. 1063–1065. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30002-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30002-3)
19. Trompette A., Gollwitzer E. S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C. et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis // *Nat. Med.* 2014. Vol. 20, N 2. P. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3444>
20. Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р. и др. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 4. С. 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040>
21. Roduit C., Frei R., Ferstl R., Loeliger S., Westermann P., Rhyner C. et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy // *Allergy.* 2019. Vol. 74, N 4. P. 799–809. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13660>
22. Зольникова О.Ю., Поцхверашвили Н.Д., Кокина Н.И., Трухманов А.С., Ивашкин В.Т. Короткоцепочечные жирные кислоты кишечника у пациентов с бронхиальной астмой // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2019. Т. 29, № 2. С. 53–59. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-2-53-59>
23. Chiu C.-Y., Cheng M.-L., Chiang M.-H., Kuo Y.L., Tsai M.H., Chiu C.C. et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 30, N 7. P. 689–697. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13096>
24. Patrick D.M., Sbihi H., Dai D.L.Y., Al Mamun A., Rasali D., Rose C. et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8, N 11. P. 1094–1105. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30052-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30052-7)
25. Teo S.M., Tang H.H.F., Mok D., Judd L.M., Watts S.C., Pham K. et al. Airway microbiota dynamics uncover a critical window for interplay of pathogenic bacteria and allergy in childhood respiratory disease // *Cell Host Microbe.* 2018. Vol. 24, N 3. P. 341–352. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.08.005>
26. Abreo A., Gebretsadik T., Stone C.A., Hartert T.V. The impact of modifiable risk factor reduction on childhood asthma development // *Clin. Transl. Med.* 2018. Vol. 7. P. 15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0195-4>
27. Donovan B.M., Abreo A., Ding T., Gebretsadik T., Turi K.N., Yu C. et al. Dose, timing, and type of infant antibiotic use and the risk of childhood asthma // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 70, N 8. P. 1658–1665. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz448>
28. Dogaru C.M., Nyffenegger D., Pescatore A.M., Spycher B.D., Kuehni C.E. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis // *Am. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 179, N 10. P. 1153–1167. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu072>
29. Perdijk O., Marsland B.J. The microbiome: toward preventing allergies and asthma by nutritional intervention // *Curr. Opin. Immunol.* 2019. Vol. 60. P. 10–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.04.001>
30. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W., Schreuer M., Waser M., Maisch S. et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey // *Lancet.* 2001. Vol. 358, N 9288. P. 1129–1133. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06252-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06252-3)
31. Von Ehrenstein O.S., Von Mutius E., Illi S., Baumann L., Böhm O., von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers // *Clin. Exp. Allergy.* 2000. Vol. 30, N 2. P. 187–193. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00801.x>
32. Ojwang V., Nwaru B.I., Takkinen H.-M., Kaila M., Niemelä O., Haapala A.M. et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy // *Pediatr. Allergy*

- Immunol. 2020. Vol. 31, N 3. P. 265–272. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13186>
33. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 15, N 9. P. 1027. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>
 34. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: early life microbiome and treatment // *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2018. Vol. 18, N 11. P. 61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0815-5>
 35. Brick T., Hettinga K., Kirchner B., Pfaffl M.W., Ege M.J. The beneficial effect of farm milk consumption on asthma, allergies, and infections: from meta-analysis of evidence to clinical trial // *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020. Vol. 8, N 3. P. 878–889. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.017>
 36. Украинцев С.Е. Некоторые аспекты белкового и жирового компонентов коровьего молока в питании детей раннего возраста // *Педиатрия.* 2010. Т. 89, № 5. С. 95–100.
 37. Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Quizon A., Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials // *Pediatrics.* 2013. Vol. 132, N 3. P. 666–676. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0246>
 38. Vientós-Plotts A.I., Ericsson A.C., Rindt H., Reinero C.R. Oral probiotics alter healthy feline respiratory microbiota // *Front. Microbiol.* 2017. Vol. 8. P. 1287. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01287>
 39. Fitzgibbon G., Mills K.H.G. The microbiota and immune-mediated diseases: opportunities for therapeutic intervention // *Eur. J. Immunol.* 2020. Vol. 50, N 3. P. 326–337. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201948322>
 40. Liu J., Tu C., Yu J., Chen M., Tan C., Zheng X. et al. Maternal microbiome regulation prevents early allergic airway diseases in mouse offspring // *Pediatr. Allergy Immunol.* 2020. Vol. 31, N 8. P. 962–973. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13315>
 41. Zhang G.-Q., Hu H.-J., Liu C.-Y., Zhang Q., Shakya S., Li Z.Y. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Medicine.* 2016. Vol. 95, N 8. P. 2562. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002562>
 42. Mansfield J.A., Bergin S.W., Cooper J.R., Olsen C.H. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis // *Mil. Med.* 2014. Vol. 179, N 6. P. 580–592. DOI: <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00546>
 43. Li L., Han Z., Niu X., Zhang G., Jia Y., Zhang S. et al. Probiotic supplementation for prevention of atopic dermatitis in infants and children: a systematic review and meta-analysis // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2019. Vol. 20, N 3. P. 67–77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0404-3>
 44. Zuccotti G., Meneghin F., Aceti A., Barone G., Callegari M.L., Di Mauro A. et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis // *Allergy.* 2015. Vol. 70, N 11. P. 1356–1371. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12700>
 45. Azad M.B., Coneys J.G., Kozyrskyj A.L., Field C.J., Ramsey C.D., Becker A.B. et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis // *BMJ.* 2013. Vol. 347. P. 6471. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6471>
 46. Wei X., Jiang P., Liu J., Sun R., Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials // *J. Asthma.* 2020. Vol. 57, N 2. P. 167–178. DOI: <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1561893>
 47. Du X., Wang L., Wu S., Yuan L., Tang S., Xiang Y. et al. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Allergy Asthma Proc.* 2019. Vol. 40, N 4. P. 250–260. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4227>
 48. Lin J., Zhang Y., He C., Dai J. Probiotics supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis // *J. Paediatr. Child Health.* 2018. Vol. 54, N 9. P. 953–961. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.14126>

References

1. Adami A.J., Bracken S.J. Breathing better through bugs: asthma and the microbiome. *Yale J Biol Med.* 2016; 89 (3): 309–24.
2. Loverdos K., Bellos G., Kokolatou L., Vasileiadis I., Giamarellos E., Pecchiari M., et al. Lung microbiome in asthma: current perspectives. *J Clin Med.* 2019; 8 (11): 1967. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8111967>
3. Abdrakhmanova S.T., Abelevich M.M., Aliskandiev A.M., Arkhipov V.V., Astaf'eva N.G., Asherova I.K., et al. National program «Bronchial asthma in children. Treatment strategy and prevention». 5th ed., revised and enlarged. Moscow: Original-maket, 2017: 160 p. ISBN: 978-5-9909505-3-5. (in Russian)
4. Strachan D.P. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J.* 1989; 299 (6710): 1259–60. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.299.6710.1259>
5. Rook G.A., Brunet L.R. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut.* 2005; 54 (3): 317–20. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2004.053785>
6. Rook G.A.W. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: the broader implications of the hygiene hypothesis. *Immunology.* 2009; 126 (1): 3–11. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2567.2008.03007.x>
7. Rowan-Nash A.D., Korry B. J., Mylonakis E., Belenky P. Cross-domain and viral interactions in the microbiome. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2019; 83 (1): e00044-18. DOI: <https://doi.org/10.1128/MMBR.00044-18>
8. Lejeunea S., Deschildrea A., Le Rouzic O., Engelmann I., Dessein R., Pichavant M., et al. Childhood asthma heterogeneity at the era of precision medicine: modulating the immune response or the microbiota for the management of asthma attack. *Biochem Pharmacol.* 2020; 179: 1140–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2020.114046>
9. Chung K.F. Airway microbial dysbiosis in asthmatic patients: a target for prevention and treatment? *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 139 (4): 1071–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.02.004>
10. Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Mortensen M., Brejnrod A., Bonnelykke K., et al. Infant airway microbiota and topical immune perturbations in the origins of childhood asthma. *Nat Commun.* 2019; 10 (1): 5001. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12989-7>
11. Depner M., Taft D.H., Kirjavainen P.V., Kalanetra K.M., Karvonen A.M., Peschel S., et al. Maturation of the gut microbiome during the first year of life contributes to the protective farm effect on childhood asthma. *Nat Med.* 2020; 26 (11): 1766–75. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-1095-x>
12. Abrahamsson T.R., Jakobsson H.E., Andersson A.F., Björkstén B., Engstrand L., Jenmalm M.C. Low gut microbiota diversity in early infancy precedes asthma at school age. *Clin Exp Allergy.* 2014; 44 (6): 842–50. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.12253>
13. Torow N., Hornef M.W. The neonatal window of opportunity: setting the stage for life-long host-microbial interaction and immune homeostasis. *J Immunol.* 2017; 198 (2): 557–63. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1601253>
14. Gonchar N.V., Babachenko I.V., Gostev V.V., Ibragimova O.M. Characteristics of the intestinal microbiota of children of the first year of life according to the sequencing of the 16S ribosomal RNA gene. *Zhurnal infektologii [Journal of Infectology].* 2017; 9 (2): 23–8. DOI: <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2017-9-2-23-28> (in Russian)
15. Stokholm J., Blaser M.J., Thorsen J., Rasmussen M.A., Waage J., Vinding R.K., et al. Maturation of the gut microbiome and risk of asthma in childhood. *Nat Commun.* 2018; 9 (1): 141. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02573-2>

16. Arrieta M.-C., Stiemsma L.T., Dimitriu P.A., Thorson L., Russell S., Yurist-Doutsch S., et al. Early infancy microbial and metabolic alterations affect risk of childhood asthma. *Sci Transl Med.* 2015; 7 (307): 152. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab2271>
17. Borbet T.C., Zhang X., Müller A., Blaser M.J. The role of the changing human microbiome in the asthma pandemic. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 144 (6): 1457–66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.10.022>
18. Stokholm J. Can perturbations in microbial maturation cause asthma? *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (11): 1063–65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30002-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30002-3)
19. Trompette A., Gollwitzer E. S., Yadava K., Sichelstiel A.K., Sprenger N., Ngom-Bru C., et al. Gut microbiota metabolism of dietary fiber influences allergic airway disease and hematopoiesis. *Nat Med.* 2014; 20 (2): 159–66. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3444>
20. Sheveleva S.A., Kuvaeva I.B., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Prosyannikov M.Yu. Gut microbiome: from the reference of the norm to pathology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040> (in Russian)
21. Roduit C., Frei R., Ferstl R. Loeliger S., Westermann P., Rhyner C., et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy.* 2019; 74 (4): 799–809. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.13660>
22. Zol'nikova O.Yu., Potskhverashvili N.D., Kokina N.I., Trukhmanov A.S., Ivashkin V.T. Short-chain fatty acids of the intestine in patients with bronchial asthma. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2019; 29 (2): 53–9. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2019-29-2-53-59> (in Russian)
23. Chiu C.-Y., Cheng M.-L., Chiang M.-H., Kuo Y.L., Tsai M.H., Chiu C.C., et al. Gut microbial-derived butyrate is inversely associated with IgE responses to allergens in childhood asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019; 30 (7): 689–97. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13096>
24. Patrick D.M., Sbihi H., Dai D.L.Y., Al Mamun A., Rasali D., Rose C., et al. Decreasing antibiotic use, the gut microbiota, and asthma incidence in children: evidence from population-based and prospective cohort studies. *Lancet Respir Med.* 2020; 8 (11): 1094–105. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30052-7](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30052-7)
25. Teo S.M., Tang H.H.F., Mok D. Judd L.M., Watts S.C., Pham K., et al. Airway microbiota dynamics uncover a critical window for interplay of pathogenic bacteria and allergy in childhood respiratory disease. *Cell Host Microbe.* 2018; 24 (3): 341–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2018.08.005>
26. Abreo A., Gebretsadik T., Stone C.A., Hartert T.V. The impact of modifiable risk factor reduction on childhood asthma development. *Clin Transl Med.* 2018; 7: 15. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40169-018-0195-4>
27. Donovan B.M., Abreo A., Ding T., Gebretsadik T., Turi K.N., Yu C., et al. Dose, timing, and type of infant antibiotic use and the risk of childhood asthma. *Clin Infect Dis.* 2020; 70 (8): 1658–65. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz448>
28. Dogaru C.M., Nyffenegger D., Pescatore A.M., Spycher B.D., Kuehni C.E. Breastfeeding and childhood asthma: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol.* 2014; 179 (10): 1153–67. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu072>
29. Perdijk O., Marsland B.J. The microbiome: toward preventing allergies and asthma by nutritional intervention. *Curr Opin Immunol.* 2019; 60: 10–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2019.04.001>
30. Riedler J., Braun-Fahrlander C., Eder W., Schreuer M., Waser M., Maisch S., et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2001; 358 (9288): 1129–33. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)06252-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)06252-3)
31. Von Ehrenstein O.S., Von Mutius E., Illi S., Baumann L., Böhm O., von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30 (2): 187–93. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2222.2000.00801.x>
32. Ojwang V., Nwaru B.I., Takkinen H.-M., Kaila M., Niemelä O., Naapala A.M., et al. Early exposure to cats, dogs and farm animals and the risk of childhood asthma and allergy. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (3): 265–72. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13186>
33. Zakeri A., Russo M. Dual role of toll-like receptors in human and experimental asthma models. *Front Immunol.* 2018; 15 (9): 1027. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01027>
34. Michels K.R., Lukacs N.W., Fonseca W. TLR activation and allergic disease: early life microbiome and treatment. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2018; 18 (11): 61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0815-5>
35. Brick T., Hettinga K., Kirchner B., Pfaffl M.W., Ege M.J. The beneficial effect of farm milk consumption on asthma, allergies, and infections: from meta-analysis of evidence to clinical trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020; 8 (3): 878–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.11.017>
36. Ukrainsev S.E. Some aspects of protein and fat components of cow's milk in the nutrition of young children. *Pediatriya [Pediatrics]*. 2010; 89 (5): 95–100. (in Russian)
37. Elazab N., Mendy A., Gasana J., Vieira E.R., Quizon A., Forno E. Probiotic administration in early life, atopy, and asthma: a meta-analysis of clinical trials. *Pediatrics.* 2013; 132 (3): 666–76. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0246>
38. Vientós-Plotts A.I., Ericsson A.C., Rindt H., Reiner C.R. Oral probiotics alter healthy feline respiratory microbiota. *Front Microbiol.* 2017; 8: 1287. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.01287>
39. Fitzgibbon G., Mills K.H.G. The microbiota and immune-mediated diseases: opportunities for therapeutic intervention. *Eur J Immunol.* 2020; 50 (3): 326–37. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201948322>
40. Liu J., Tu C., Yu J., Chen M., Tan C., Zheng X., et al. Maternal microbiome regulation prevents early allergic airway diseases in mouse offspring. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020; 31 (8): 962–73. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13315>
41. Zhang G.-Q., Hu H.-J., Liu C.-Y., Zhang Q., Shakya S., Li Z.Y. Probiotics for prevention of atopy and food hypersensitivity in early childhood: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine.* 2016; 95 (8): 2562. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000002562>
42. Mansfield J.A., Bergin S.W., Cooper J.R., Olsen C.H. Comparative probiotic strain efficacy in the prevention of eczema in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Mil Med.* 2014; 179 (6): 580–92. DOI: <https://doi.org/10.7205/MILMED-D-13-00546>
43. Li L., Han Z., Niu X., Zhang G., Jia Y., Zhang S., et al. Probiotic supplementation for prevention of atopic dermatitis in infants and children: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Dermatol.* 2019; 20 (3): 67–77. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40257-018-0404-3>
44. Zuccotti G., Meneghin F., Aceti A., Barone G., Callegari M.L., Di Mauro A., et al. Probiotics for prevention of atopic diseases in infants: systematic review and meta-analysis. *Allergy.* 2015; 70 (11): 1356–71. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12700>
45. Azad M.B., Coneys J.G., Kozyrskyj A.L., Field C.J., Ramsey C.D., Becker A.B., et al. Probiotic supplementation during pregnancy or infancy for the prevention of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2013; 347: 6471. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6471>
46. Wei X., Jiang P., Liu J., Sun R., Zhu L. Association between probiotic supplementation and asthma incidence in infants: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Asthma.* 2020; 57 (2): 167–78. DOI: <https://doi.org/10.1080/02770903.2018.1561893>
47. Du X., Wang L., Wu S., Yuan L., Tang S., Xiang Y., et al. Efficacy of probiotic supplementary therapy for asthma, allergic rhinitis, and wheeze: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Allergy Asthma Proc.* 2019; 40 (4): 250–60. DOI: <https://doi.org/10.2500/aap.2019.40.4227>
48. Lin J., Zhang Y., He C., Dai J. Probiotics supplementation in children with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health.* 2018; 54 (9): 953–61. DOI: <https://doi.org/10.1111/jpc.14126>

Для корреспонденции

Смирнов Василий Владимирович – младший научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
 Адрес: 167982, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ГСП-2, ул. Первомайская, д. 50
 Телефон: (8212) 24-10-01
 E-mail: smirnov@physiol.komisc.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3704-988X>

Смирнов В.В., Попов С.В.

Выявление факторов, влияющих на текстурную чувствительность молодых здоровых добровольцев, на основе модели различения твердости агар-желатинового геля

Identification of factors influencing the texture sensitivity of young healthy volunteers based on a model for distinguishing the hardness of an agar-gelatin gel

Smirnov V.V., Popov S.V.

Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», 167982, г. Сыктывкар, Российская Федерация

Institute of Physiology of Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Federal Research Centre "Komi Science Centre of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences", 167982, Syktyvkar, Russian Federation

Выяснение причин вариабельности в способности распознавать текстуру пищевых продуктов важно для понимания механизмов, лежащих в основе выбора продукта и размера порции, скорости приема пищи и получаемого удовольствия от ее употребления. Поскольку восприятие текстуры пищи существенно влияет на пищевое поведение, предположено, что способность распознавать текстуру пищевых продуктов, в свою очередь, может зависеть от особенностей пищевого поведения.

Цель работы – выявление связи между способностью распознавать твердость агар-желатинового геля, с одной стороны, и пищевой ценностью рациона, типом пищевого поведения и выраженностью чувства голода и насыщения – с другой.

Материал и методы. У 38 здоровых жителей Сыктывкара (15 мужчин, 23 женщины в возрасте от 21 до 31 года) определяли пищевую текстурную чувствительность при парном сравнении твердости модельных агар-желатиновых гелей и выраженности чувства голода и насыщения в момент проведения тестирования. Все участники заполняли дневник питания, Голландский опросник пищевого поведения, Йельскую шкалу пищевой зависимости и давали

Финансирование. Работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность канд. биол. наук П.А. Маркову за помощь в проведении текстурного анализа.

Для цитирования: Смирнов В.В., Попов С.В. Выявление факторов, влияющих на текстурную чувствительность молодых здоровых добровольцев, на основе модели различения твердости агар-желатинового геля // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 84–93. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-84-93>

Статья поступила в редакцию 27.05.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Finding. The study was supported by the government assignment subsidy.

Conflict of interest. The authors have declared no conflict of interest.

Acknowledgments. The authors are grateful to Ph.D. P.A. Markov for help in carrying out texture analysis.

For citation: Smirnov V.V., Popov S.V. Identification of factors influencing the texture sensitivity of young healthy volunteers based on a model for distinguishing the hardness of an agar-gelatin gel. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 84–93. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-84-93> (in Russian)

Received 27.05.2021. **Accepted** 22.07.2021.

оценку стандартным органолептическим качествам и гедоническим свойствам коммерческого фруктового желе. Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических критериев: U-критерия Манна-Уитни, точного критерия Фишера и вычисления коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Установлено, что способность распознавать текстуру пищевого геля значительно варьирует среди участников. Доля правильных ответов, данных участниками с высокой пищевой текстурной чувствительностью ($n=20$), составила 92 и 82% при сравнении агар-желатиновых гелей с твердостью в диапазоне 40–300 и 800–1000 кПа соответственно. Участники с низкой пищевой текстурной чувствительностью ($n=18$) дали правильный ответ в 74 и 31% случаев при дегустации мягких и твердых гелей соответственно. Участники с высокой и низкой чувствительностью к текстуре пищевого геля не различались по типу пищевого поведения, а также по среднесуточному потреблению энергии, макронутриентов и пищевых волокон. С помощью корреляционного анализа обнаружена отрицательная связь ($r_s=-0,37$, $p=0,020$) между процентом правильных ответов при определении твердости агар-желатинового геля и выраженностью чувства насыщения среди всех участников ($n=38$). При органолептической оценке фруктового желе установлено, что дескриптор «твердый» выбирали 60 и 22% ($p=0,025$) участников из групп с высокой и низкой текстурной чувствительностью соответственно.

Заключение. Способность различать твердость агар-желатинового геля выше у людей со слабой выраженностью чувства насыщения. Чувствительность к текстуре пищевого геля не связана с энергетической ценностью и содержанием макронутриентов в суточном рационе и не зависит от типа пищевого поведения. Участники с высокой пищевой текстурной чувствительностью чаще используют характеристику «твердый» при дегустационной оценке фруктового желе.

Ключевые слова: чувствительность к текстуре пищи, твердость пищи, пищевое поведение, чувство наполненности желудка

Elucidating the causes of variability in food texture sensitivity is important for understanding the mechanisms underlying food choice and portion size, eating rates, and enjoyment of food. Since texture perception significantly affects eating behavior, it is assumed that ability to recognize food texture, in turn, may depend on eating behavior.

The aim of the study was to elucidate the relationship between the ability to recognize the hardness of an agar-gelatin gel, on the one hand, and the nutritional value of the diet, the type of eating behavior and the level of hunger and satiety feelings, on the other hand.

Material and methods. In 38 healthy residents of Syktyvkar (15 men, 23 women aged 21 to 31 years) food textural sensitivity was determined by pairwise comparison of the hardness of model agar-gelatin gels and the level of the feeling of stomach fullness at the time of testing. All participants completed a food diary, the Dutch Eating Behavior Questionnaire, the Yale Food Addiction Scale, and assessed the standard organoleptic and hedonic properties of commercial fruit jelly. Statistical processing of the data was performed using non-parametric statistics: the Mann-Whitney U-test, Fisher's exact test, and calculating the Spearman's correlation coefficient.

Results. The ability to recognize the hardness of food gel was found to vary significantly among the participants. The percentage of correct answers given by participants with high food textural sensitivity ($n=20$) was equal to 92 and 82% when comparing agar-gelatin gels with hardness in the range of 40–300 and 800–1000 kPa, respectively. Participants with low food texture sensitivity ($n=18$) gave the correct answer in 74 and 31% of cases when tasting soft and hard gels, respectively. Participants with high and low sensitivity to food gel texture did not differ in the type of eating behavior, as well as in the average daily intake of energy, macronutrients and dietary fiber. Correlation analysis revealed a negative relationship ($r_s=-0.37$, $p=0.020$) between the percentage of correct answers when determining the hardness of the agar-gelatin gel and the level of the stomach fullness among all participants ($n=38$). In the sensory evaluation of fruit jelly, it was found that the descriptor «hard» was chosen by 60 and 22% ($p=0.025$) of the participants from the groups with high and low textural sensitivity, respectively.

Conclusion. The ability to discriminate the hardness of an agar-gelatin gel is higher in people with a low level of stomach fullness feeling. Sensitivity to the texture of food gel is not related to energy value and macronutrient content in the daily diet and does not depend on the type of eating behavior. Participants with high food textural sensitivity are more likely to use the characteristic «hard» when evaluating fruit jelly.

Keywords: sensitivity to food texture, food hardness, eating behavior, stomach fullness

Текстура пищи определяется как совокупность механических, геометрических и поверхностных характеристик продукта, которые воспринимаются с помощью тактильных, вкусовых, визуальных и слуховых рецепторов [1]. Текстура – один из важнейших факторов, влияющих на предпочтения людей в выборе пищи, особенно продуктов с полутвердой или твердой текстурой. В частности, продукты с хрустящей, сочной или кремовой структурой, как правило, кажутся привлекательными [2], тогда как тягучую, липкую, слизистую или «песочную» пищу потребители могут отвергать [3]. Текстура важна не только для оценки, но и для распознавания пищи. Известно, что маскировка признаков текстуры, которая происходит при смешивании продуктов, значительно снижает возможность идентификации продуктов на основе оставшихся вкусовых и ароматических

сигналов [4]. Показано также, что вкусовые ощущения и восприятие аромата пищи зависят от особенностей ее текстуры [5–7]. Кроме того, во многих исследованиях сообщается, что модуляция текстурных свойств может повлиять на насыщающий эффект продуктов [8–10].

Хотя несомненно, что текстурные свойства тесно связаны с физическими и механическими свойствами пищи, механизмы, определяющие ощущения текстуры пищи, намного сложнее, чем те, которые может описать структурно-механический анализ. Восприятие текстуры в значительной степени является результатом взаимодействия сенсорных систем человека с едой во время ее обработки в ротовой полости. Поэтому восприятие текстуры зависит как от свойств самой пищи, так и от индивидуальных особенностей человека. Хорошо известно, что восприятие текстуры пищи зависит от эф-

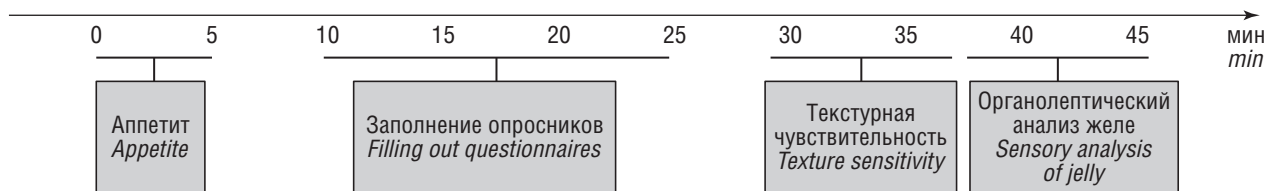


Рис. 1. Протокол исследования (объяснение в тексте)

Fig. 1. Protocol of the study (explanation in the text)

фективности жевательных движений, скорости слюноотделения, состояния зубов и т.п. Показано, что пол, возраст и другие индивидуальные характеристики, связанные с особенностями обработки пищи в ротовой полости, вносят существенный вклад в межперсональную вариабельность текстурного восприятия [11–14].

Индивидуальная вариабельность в восприятии текстуры пищевых продуктов была ранее изучена в ряде работ. С помощью различительных методов сенсорного анализа показано, что люди имеют разные способности ощущать вязкость молока с добавлением каррагинана [9]. Высокая вариабельность в способности воспринимать зернистость крема на основе какао показана в работе [15]. Участники с высокой чувствительностью (17 из 59 человек) отличали зернистость крема, содержащего частицы какао с диаметром в диапазоне 2–40 мкм, тогда как люди с низкой чувствительностью (12 из 59 человек) не могли достоверно распознавать частицы. Выявлены существенные различия у обследованных по способности различать размер альгинатных частиц в составе каррагинанового геля [16]. Межиндивидуальные колебания в способности определять концентрацию жирных кислот как параметр жирности и вязкости обнаружены в работе [17]. Применение описательных методов сенсорного анализа также подчеркивает индивидуальную вариабельность восприятия

текстурных характеристик, в том числе ее твердости [18, 19]. Твердость характеризует усилия, необходимые для деформации продукта при его сдавливании между зубами или между языком и нёбом. Влияние физиологического и психоэмоционального состояния человека на восприятие твердости остаются малоизученными.

Таким образом, выяснение причин вариабельности пищевой текстурной чувствительности важно для понимания механизмов, лежащих в основе выбора продукта и размера порции, скорости приема пищи и получаемого удовольствия от ее употребления. Поскольку восприятие текстуры пищи существенно влияет на пищевое поведение, мы предположили, что способность распознавать текстуру пищевого продукта, в свою очередь, может зависеть от особенностей пищевого поведения.

Цель исследования – выявление связи между способностью распознавать твердость агар-желатинового геля, использованного в качестве модельного пищевого продукта, с одной стороны, и пищевой ценностью рациона, типом пищевого поведения и выраженностью чувства голода и насыщения – с другой.

Материал и методы

Материалом исследования послужили результаты обследования респондентов, давших информированное согласие на участие в исследовании. Приглашение к участию было распространено среди научных сотрудников и студентов вузов посредством объявления и рассылки по e-mail.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 35 лет, мужчины и женщины, желание участвовать в исследовании, подтвержденное информированным согласием. **Критериями исключения** служили курение, употребление алкоголя чаще 5 раз в неделю, профессиональное занятие спортом, индекс массы тела <18 или >30 кг/м², сменный или ночной режим труда, текущая беременность или кормление грудью, наличие хронических заболеваний и прием лекарственных средств, проведение хирургических операций в течение последних 2 лет, непереносимость отдельных пищевых продуктов, вегетарианство, соблюдение какой-либо диеты и изменение массы тела более чем на 3 кг за последние 3 мес. Всем участникам, соответствующим критериям отбора, давали подробную инструкцию проведения обследования.

Таблица 1. Твердость гелей, используемых для определения пищевой текстурной чувствительности

Table 1. Hardness of gels used to determine food texture sensitivity

Номер пары ¹ Pair number ¹	Твердость, кПа ² Hardness, kPa ²		Различие между парами, % Difference in pairs, %
	гель 1 / gel 1	гель 2 / gel 2	
1	40 (43±6)	55 (56±6)	38
2	100 (104±10)	150 (161±11)	50
3	200 (199±18)	250 (256±16)	25
4	200 (202±20)	300 (303±20)	50
5	900 (909±61)	1000 (1014±61)	11
6	800 (835±46)	1000 (1043±42)	25

Примечание. ¹ – последовательность, в которой происходила дегустация; ² – в скобках указана фактическая твердость, определенная с помощью текстурного анализа (M±σ, n=38).

Note. ¹ – sequence of the tasting; ² – the actual hardness determined by texture analysis is given in the brackets (M±σ, n=38).

Дизайн и протокол исследования составлены в соответствии с ГОСТ ISO 6658-2016 «Органолептический анализ. Методология. Общее руководство». Участники прошли 2-кратное тестирование продолжительностью по 45 мин каждое (с 11:00 до 13:00) с интервалом в 1 нед. Первое тестирование проводили с целью обучения участников и получения субъективных оценок аппетита с высокой надежностью и валидностью, согласно которым определяли их степень насыщения. Основным было второе тестирование, которое не отличалось от первого. Тестирование проходило в отдельном помещении с соблюдением требований ГОСТ ISO 8589-2014 «Органолептический анализ. Общее руководство по проектированию лабораторных помещений» по уровню освещенности, шума и вентиляции. Перед тестированием обследованные ознакомились с протоколом исследования, который был одобрен комитетом по биоэтике при ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН, и подписали информированное согласие.

Протокол исследования (рис. 1) включал несколько последовательных объективных и субъективных измерений. В начале тестирования измеряли длину тела стоя (рост) и массу тела участников, а также выраженность субъективных ощущений голода и наполненности желудка. Хроническую усталость и дневную сонливость в течение прошедшей недели определяли с помощью Опросника уровня усталости (Checklist Individual Strength – 8) и Шкалы дневной сонливости Эпворта соответственно [20]. Психоэмоциональное состояние оценивали с помощью Шкалы депрессии Бека, Клинической шкалы гнева и Шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергер-Ханина [21]. Далее проводили тест на текстурную чувствительность и дегустацию фруктового желе. После завершения тестирования участники заполняли Голландский опросник пищевого поведения и Йельскую шкалу пищевой зависимости для оценки типа пищевого поведения и выявления пищевой зависимости [22], а также Питтсбургский индекс оценки качества сна за прошедший месяц [21]. В дни тестирования и в период между ними участники вели дневник питания.

Пищевую текстурную чувствительность оценивали по способности распознать более твердый образец в паре модельных агар-желатиновых гелей, расположение которого в паре определялось случайным образом. Сравнивали 6 пар образцов, различие в твердости которых составляло 11–50% (табл. 1). Диапазон различий выбран на основе вариабельности дифференциального порога (5–30%) при определении твердости геля у людей [23]. Пары образцов гелей представляли в порядке возрастания их твердости с перерывом (30 с) между парами. Если участники отмечали, что ответ сделан наугад, его засчитывали как неправильный. Показателем чувствительности служил процент правильных ответов во всех попытках.

Требуемой твердости геля (см. табл. 1) достигали, используя раствор с различной концентрацией желатина. Желатин (5–28 г, ЗАО «Д-р Откер», Россия) рас-

Таблица 2. Общая характеристика участников (n=38)

Table 2. General characteristics of the participants (n=38)

Показатель/Parameter	Me [25-75-й перцентиль] Me [25-75 th percentile]	CV, %
Возраст, годы / Age, years	25,5 [21,0–31,0]	22
Индекс массы тела, кг/м ² Body mass index, kg/m ²	22,0 [20,6–23,7]	9
Пищевая ценность рациона¹ / Nutritional value of the diet¹		
Энергетическая ценность, ккал Energy value, kcal	1758 [1484–2317]	29
Белки, г / Proteins, g	70,4 [50,1–84,4]	38
Жиры, г / Fats, g	70,4 [60,0–90,9]	37
Углеводы, г / Carbohydrates, g	215 [174–273]	36
В том числе пищевые волокна, г Including dietary fibers, g	19,7 [14,5–25,3]	45
Пищевое поведение², баллы / Eating behavior², points		
Ограничительный тип / Restrictive type	2,0 [1,3–2,6]	38
Эмоциогенный тип / Emotional type	1,9 [1,6–2,3]	33
Экстернальный тип / External type	3,3 [2,9–3,6]	16
Самочувствие и сон / Well-being and sleeping		
Хроническая усталость ³ , баллы Chronic fatigue ³ , points	24 [16–33]	41
Дневная сонливость ⁴ , баллы Daytime sleepiness ⁴ , points	8 [6–11]	44
Качество сна ⁵ , баллы Sleep quality ⁵ , points	5 [4–6]	39
Психоэмоциональное состояние / Psycho-emotional state		
Депрессия ⁶ , баллы / Depression ⁶ , points	6 [3–9]	70
Гнев ⁷ , баллы / Anger ⁷ , points	4 [3–7]	79
Тревожность ⁸ , баллы / Anxiety ⁸ , points		
– реактивная / state	36 [32–42]	20
– личностная / trait	41 [34–45]	18

Примечание. Методы оценки: ¹ – дневник питания; ² – Голландский опросник пищевого поведения; ³ – Checklist Individual Strength; ⁴ – шкала дневной сонливости Эпворта; ⁵ – Питтсбургский индекс оценки качества сна; ⁶ – шкала депрессии Бека; ⁷ – клиническая шкала гнева; ⁸ – шкалы реактивной и личностной тревожности Спилбергер-Ханина; CV – коэффициент вариации.

Note. Methods used: ¹ – Nutrition diary; ² – the Dutch Eating Behavior Questionnaire; ³ – the Checklist Individual Strength; ⁴ – the Epworth Sleepiness Scale; ⁵ – the Pittsburgh Sleep Quality Index; ⁶ – the Beck Depression Inventory; ⁷ – the Clinical Anger Scale; ⁸ – the State-Trait Anxiety Inventory; CV – coefficient of variation.

творяли в 50 мл раствора, содержащего агар (1,2 г, ООО «Айдиго», Россия) и сахар (4,5 г), при 60–70 °С и интенсивном перемешивании. Полученный раствор заливали в силиконовые формы (по 4 мл), накрывали полиэтиленовой пленкой и оставляли на ночь. На следующий день измеряли твердость 2 образцов для каждой партии гелей, которые использовали в тот же день для проведения теста на текстурную чувствительность.

Твердость гелей и фруктового желе определяли с помощью текстурного анализатора TA.XT plus (Stable Micro Systems, Великобритания) методом индентирования (вдавливания) цилиндрического зонда (P/5, диаметр 5 мм).

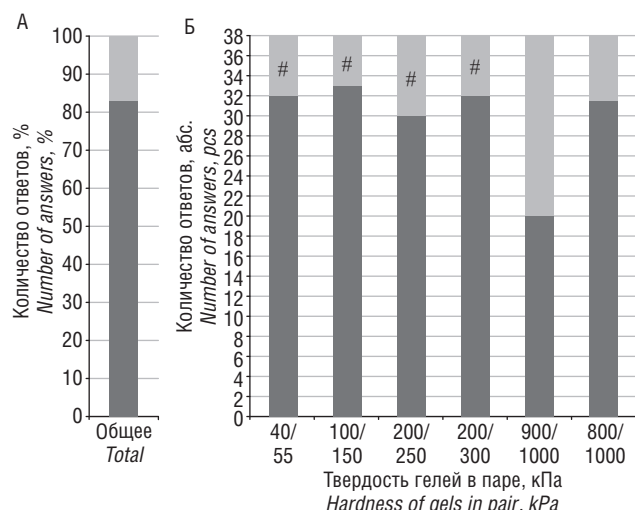


Рис. 2. Общий процент (А) и абсолютное количество правильных ответов (Б) в тесте на определение твердости геля

Темными и светлыми столбцами показано количество правильных и неправильных ответов соответственно; # – различие по сравнению с 50% вероятностью правильного определения твердости по биномиальному распределению (односторонний критерий) при $p \leq 0,05$ ($\alpha = 0,05$, $\beta = 0,8$).

Fig. 2. The total percentage (A) and the absolute number of correct answers (B) in the test for determining the gel hardness

The dark and light columns show the number of correct and incorrect answers respectively; # – difference compared to 50% probability of correct determination of hardness by binomial distribution (one-sided) at $p \leq 0.05$ ($\alpha = 0.05$, $\beta = 0.8$).

Субъективные ощущения голода и насыщения определяли с помощью визуальных аналоговых шкал (голод и полнота желудка) общепринятым способом [24]. Участники ставили черту на линии (100 мм) в соответствии с уровнем текущего ощущения.

Органолептический анализ проводили с использованием фруктового желе с твердостью 6 ± 1 кПа. Желе («Stailon», Россия) с мандариновым вкусом (пищевая ценность 100 г продукта: углеводы – 12 г; энергетическая ценность – 50 ккал) приобретено в местном супермаркете. Во время дегустации желе участники выбирали из списка (10 шт.) подходящие, по их мнению, органолептические характеристики (Check-All-That-Apply). После чего оценивали приемлемость запаха, вкуса и аппетитность продукта в целом с помощью визуальной аналоговой шкалы.

Фактическое питание участников определяли с помощью дневника питания, который участники самостоятельно заполняли в течение 7 дней (включая 2-й день тестирования). Для определения количества потребляемой пищи они пользовались альбомом порций продуктов и блюд [25]. Пищевую и энергетическую ценность рациона рассчитывали по таблицам химического состава российских пищевых продуктов и блюд [26].

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 10.0

(StatSoft, Inc., США). Нормальность распределения данных определяли с помощью *W*-критерия Шапиро–Уилка. Поскольку ряд показателей не имел нормального распределения, количественные данные представляли в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей. Для описания качественных данных использовали проценты. Различия групп по количественным данным определяли с помощью *U*-критерия Манна–Уитни, а по качественным (дихотомическим) данным – точного критерия Фишера. Взаимосвязь количественных показателей оценивали с помощью ранговой корреляции Спирмена. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Для набора участников проведено анкетирование 70 жителей Сыктывкара (преимущественно научные сотрудники и студенты вузов). В группу участников были включены 38 респондентов. Остальные 32 человека исключены как сообщившие хотя бы об одном из критериев исключения. Общая характеристика участников, включающая пищевое поведение, самочувствие и психоэмоциональное состояние, приведена в табл. 2. В выборку вошли 15 мужчин и 23 женщины. У 15 из 38 человек, согласно Йельской шкале, определялись симптомы пищевой зависимости.

Способность распознавать текстуру пищевого геля значительно варьировала среди участников. Только 7 (18,4%) из 38 участников правильно определили твердость геля во всех 6 парах; 13 (34,2%) и 11 (28,9%) участников ошиблись соответственно 1 и 2 раза; 6 участников (15,8%) ошиблись 3 раза и 1 ошибся 4 раза (рис. 2А). Участники реже ошибались при сравнении мягких гелей (40 и 55, 100 и 150 кПа) и средней твердости (200 и 250, 200 и 300 кПа), чем при сравнении более твердых гелей (900 и 1000, 800 и 1000 кПа) (рис. 2Б).

На основании медианного значения количества правильных ответов, которое составило 83%, всех участников разделили на 2 группы. В 1-ю группу ($n=20$) вошли участники с высокой пищевой текстурной чувствительностью, которые ошиблись не более 1 раза; 2-ю группу ($n=18$) составили участники с низкой пищевой текстурной чувствительностью, т.е. те, кто дал 2 и более неправильных ответа при сравнении гелей. Участники обеих групп реже ошибались при сравнении мягких гелей, чем твердых. Доля правильных ответов, данных участниками с высокой пищевой текстурной чувствительностью, составила 92 и 82% при сравнении гелей с твердостью в диапазоне 40–300 и 800–1000 кПа соответственно. Участники с низкой пищевой текстурной чувствительностью дали правильный ответ в 74 и 31% случаев при дегустации мягких и твердых гелей соответственно.

Данные группы участников не различались значимо по полу. В 1-ю группу вошли 8 мужчин и 12 женщин, во 2-ю группу – 7 мужчин и 11 женщин ($p=1,000$). Возраст, индекс массы тела, а также выраженность ограничительного, эмоциогенного и экстернального типов нарушений пище-

Таблица 3. Общая характеристика участников с высокой и низкой текстурной чувствительностью (Me [25–75-й перцентиль])

Table 3. General characteristics of participants with high and low texture sensitivity (Me [25–75th percentile])

Показатель/Parameter	Текстурная чувствительность к пище / Food texture sensitivity		p ¹
	высокая/high (n=20)	низкая/low (n=18)	
Возраст, годы / Age, years	23,5 [21,0–32,5]	27,0 [22,0–31,0]	0,953
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	21,7 [20,3–23,7]	22,0 [20,8–23,8]	0,859
Пищевая ценность рациона / Nutritional value of the diet			
Энергетическая ценность, ккал / Energy value, kcal	1804 [1555–2320]	1735 [1426–2118]	0,609
Белки, г / Proteins, g	70,4 [56,6–86,3]	72,3 [43,4–81,9]	0,569
Жиры, г / Fats, g	74,8 [61,7–93,2]	65,8 [50,2–79,9]	0,299
Углеводы, г / Carbohydrates, g	240 [165–273]	206 [174–302]	0,988
В том числе пищевые волокна, г / Including dietary fibers, g	20,5 [14,6–30,0]	18,4 [13,3–24,4]	0,456
Пищевое поведение, баллы / Eating behavior, points			
Ограничительный тип / Restrictive type	1,9 [1,3–2,6]	2,0 [1,6–2,8]	0,511
Эмоциогенный тип / Emotional type	2,0 [1,8–2,3]	1,8 [1,5–2,4]	0,373
Экстернальный тип / External type	3,4 [2,9–3,9]	3,3 [2,9–3,5]	0,569
Самочувствие и сон / Well-being and sleeping			
Хроническая усталость, баллы / Chronic fatigue, points	18 [15–28]	30 [19–35]	0,056
Дневная сонливость, баллы / Daytime sleepiness, points	8 [6–10]	9 [6–11]	0,511
Качество сна, баллы / Sleep quality, points	5 [3–6]	6 [5–7]	0,214
Психозмоциональное состояние / Psycho-emotional state			
Депрессия, баллы / Depression, points	6 [4–11]	6 [2–7]	0,293
Гнев, баллы / Anger points	6 [4–9]	4 [3–7]	0,174
Тревожность, баллы / Anxiety, points			
– реактивная / state	37 [32–44]	35 [33–38]	0,579
– личностная / trait	40 [34–45]	41 [36–45]	0,609

Примечание. Методы как в табл. 2; ¹ – по U-критерию Манна–Уитни.

Note. Methods as in Table 2; ¹ – by Mann–Whitney U-test.

вого поведения не различались между группами (табл. 3). Количество людей с пищевой зависимостью составило 7 и 8 соответственно в 1-й и 2-й группах ($p=0,741$). Среднесуточный рацион питания участников был сходен по энергетической ценности, содержанию макронутриентов и пищевых волокон. Таким образом, обе группы участников однородны по характеристикам, потенциально влияющим на сенсорную чувствительность. Кроме того, не обнаружено различий между группами по показателям сна, самочувствия и психозмоционального состояния.

Установлено, что в момент проведения исследования участники обеих групп испытывали одинаковое чувство голода. Однако у людей с более высокой способностью распознавать текстуру пищевого геля ощущение наполненности желудка было менее выраженным, чем у лиц с низкой текстурной чувствительностью к пище (рис. 3). С помощью корреляционного анализа обнаружена отрицательная связь ($r_s=-0,37$, $p=0,020$) между процентом правильных ответов в тесте на пищевую текстурную чувствительность и выраженностью чувства наполненности желудка среди всех участников ($n=38$), что подтверждает выявленную закономерность. Таким образом, во время определения текстурной чувствительности участники различались выраженностью чувства насыщения, что, возможно, было обусловлено различием во времени, прошедшем с момента последнего приема пищи.

Так, участники с высокой пищевой текстурной чувствительностью проходили тестирование в среднем через 243 мин после завтрака, тогда как участники с низкой пищевой текстурной чувствительностью – в среднем через 205 мин после завтрака ($p=0,059$). Рассчитано, что субъективные ощущения аппетита не коррелируют с потреблением пищи и временем с момента завтрака (для чувства голода $r_s=0,18$ и $r_s=0,11$, для чувства наполненности желудка $r_s=-0,26$ и $r_s=-0,22$ при $p>0,05$ соответственно).

Участники с высокой и низкой чувствительностью к текстуре пищевого геля дали различную органолептическую оценку фруктовому желе. Участники с высокой пищевой текстурной чувствительностью почти в 3 раза чаще указывали на то, что фруктовое желе им кажется твердым, чем участники с низкой пищевой текстурной чувствительностью (табл. 4). При этом чувствительность к текстуре пищи, по-видимому, не влияет на другие сенсорные характеристики, а также на гедоническую оценку фруктового желе.

Обсуждение

Установлено, что способность различать твердость агар-желатинового геля значительно варьирует среди

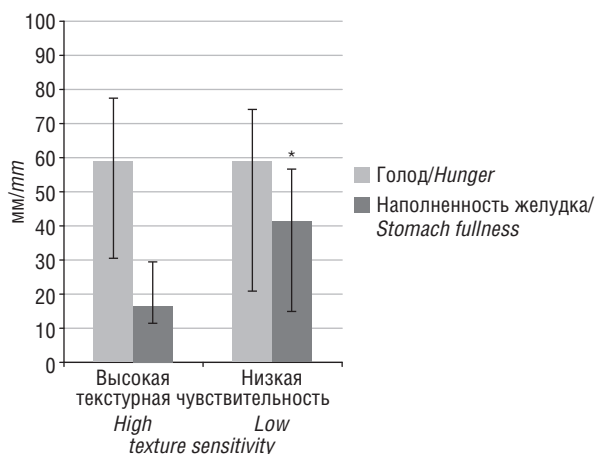


Рис. 3. Субъективные ощущения аппетита у участников с высокой и низкой текстурной чувствительностью к пище (Me [25–75-й перцентиль])

* – статистически значимое отличие ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателем лиц, обладающих высокой чувствительностью по U-критерию Манна–Уитни; 1-я группа – $n=20$, 2-я группа – $n=18$.

Fig. 3. Subjective appetite sensations in participants with high and low food textural sensitivity (Me [25–75th percentile])

* – statistically significant difference ($p \leq 0.05$) compared with the indicator of persons with high sensitivity, according to the Mann–Whitney U-test, $n=20$, 18 (1st, 2nd group).

молодых жителей Сыктывкара обоего пола с нормальным индексом массы тела. Индивидуальная вариабельность в различении твердости гелеобразного продукта была ранее показана в ряде работ [27–29], однако факторы, связанные с вариабельностью восприятия твердости, остаются малоизученными. Принимая во внимание, что восприятие текстуры пищи тесно связано с восприятием вкуса [30], а вкусовая чувствительность снижается в состоянии сытости [31, 32], было предположено, что пищевая текстурная чувствительность также будет выше у людей, испытывающих менее выраженное чувство насыщения. Данное предположение подтвердилось, так как участники, более точно определяющие твердость агар-желатинового геля, испытывали менее выраженное чувство наполненности желудка, по сравнению с участниками, которые чаще ошибались при определении твердости геля. Полученные данные указывают на то, что восприятие текстуры пищевого продукта может меняться в промежутке между приемами пищи, а различия в метаболическом состоянии могут отвечать за вариабельность пищевой текстурной чувствительности.

Поскольку максимальная сила укуса выше у мужчин, чем у женщин [2], можно было ожидать, что способность различать твердость пищевого геля будет различаться между полами. Однако нами показано, что мужчины и женщины распознают отличия в твердости агар-желатиновых гелей в равной степени. Вероятно, это связано с тем, что обработка полутвердых гелевых продуктов

в ротовой полости не требует развития максимального усилия при первом укусе и пережевывании. Ранее было показано, что способность различать вязкость раствора ксантановой камеди также не зависит от пола [33].

Влияние пищевого рациона на восприятие текстуры пищевых продуктов было показано ранее в отношении оценки маслянистости. В работе [34] лица с более высоким потреблением пищевых волокон и менее высоким содержанием жиров в диете были более чувствительны к различению концентрации парафинового и рапсового масла. Восприятие твердости пищевого геля в нашей работе не связано с потреблением общей суточной энергии, макронутриентов и пищевых волокон. Предположение о том, что способность оценивать текстуру пищевого геля может зависеть от типа пищевого поведения или наличия симптомов пищевой зависимости, также не подтвердилось.

Следует отметить, что в настоящей работе группа участников относительно однородна по возрасту, психоэмоциональному состоянию и общему самочувствию в момент исследования. Это позволило провести сравнение пищевой ценности рациона, типа пищевого поведения, выраженности чувства голода и насыщения у людей с высокой и низкой пищевой текстурной чувствительностью. В то же время полученные результаты не могут быть распространены на другие группы людей, особенно тех, которые имеют особенности обработки пищи в ротовой полости. К ним относятся в первую очередь пожилые люди вследствие ослабления жевательных мышц и возрастных изменений челюстно-зубного аппарата. Кроме того, отдельного исследования требует чувствительность к текстуре пищи у лиц с ослабленным восприятием сенсорных сигналов вследствие нарушения или отвлечения внимания, низкой мотивации и других причин. Известно также, что важным фактором, влияющим на восприятие текстуры пищевого продукта, является температура в ротовой полости [35]. Температура всех тестируемых образцов (гелей и желе) соответствовала комнатной ($25,2 \pm 1,4$ °C), однако температуру тела или ротовой полости участников не измеряли.

К достоинствам работы можно отнести широкий диапазон твердости модельных гелей, который находился в пределах 40–1000 кПа, – это позволило выявить, что индивидуальная чувствительность к твердости снижается при ее увеличении. Полученные данные могут быть важны для понимания различий в восприятии и сенсорной оценке мягких, полутвердых и твердых пищевых продуктов. Также следует отметить, что в работе показано, что способность различать твердость влияет на сенсорную оценку реального продукта. Участники с высокой пищевой текстурной чувствительностью чаще использовали слово «твердый» при описании свойств коммерческого фруктового желе. Эти данные подчеркивают необходимость измерения текстурной чувствительности дегустаторов при потребительской оценке пищевых продуктов с помощью дескриптивных методов.

Таблица 4. Органолептический и гедонический анализ фруктового желе участниками с высокой и низкой чувствительностью к текстуре пищи
Table 4. Sensory and hedonic analysis of fruit jelly by participants with high and low food texture sensitivity

Характеристика Characteristics	Текстурная чувствительность к пище / Food texture sensitivity		p
	высокая / high (n=20)	низкая / low (n=18)	
Количество отметок¹, % / Number of marks¹, %			
Твердый / Hard	60	22	0,025*
Мягкий / Soft	30	56	0,188
С насыщенным вкусом / Rich taste	30	22	0,719
Сладкий / Sweet	85	61	0,144
Кислый / Sour	35	61	0,193
Гедоническая оценка², мм / Hedonic rating², mm			
Аромат / Aroma	67 [56–88]	79 [65–97]	0,125
Вкус / Taste	66 [55–85]	73 [53–82]	0,640
Послевкусие / Aftertaste	68 [46–88]	61 [46–84]	0,599
Аппетитность / Palatability	69 [50–83]	64 [50–84]	0,704

П р и м е ч а н и е. Методы: ¹ – Check-All-That-Apply; ² – визуальная аналоговая шкала (Me [25–75-й перцентиль]); * – различия значимы по точному критерию Фишера (двусторонний вариант) при $p < 0,05$; показаны только переменные свойства, у которых количество отмеченных или неотмеченных свойств > 5 .

N o t e. Methods: ¹ – Check-All-That-Apply; ² – Visual Analogue Scale (Me [25–75th percentile]); * – differences are significant according to Fisher's exact test (two-sided) at $p < 0.05$; only variable properties are shown in which the number of checked or unchecked properties is more than 5.

Наряду с относительной однородностью привлеченных участников к ограничениям данного исследования следует отнести то, что субъективные ощущения голода и насыщения измерялись между приемами пищи. Действительно, в силу того, что с момента последнего приема пищи прошло около 4 ч, чувство наполненности желудка характеризовалось низкими значениями по визуальной аналоговой шкале (12–46 мм). Зависит ли способность различать твердость пищевого продукта от выраженности чувства наполненности желудка во время или сразу после приема пищи, остается неизученным. Также пока неясно отсутствие зависимости чувствительности к текстуре пищи от выраженности чувства голода. Данные вопросы требуют дальнейшего выяснения.

Заключение

Способность различать твердость агар-желатинового геля выше у людей со слабой выраженностью чувства наполненности желудка. Чувствительность к текстуре пищевого геля не связана с энергетической ценностью и содержанием макронутриентов в суточном рационе и не зависит от типа пищевого поведения. Участники с высокой чувствительностью к текстуре пищевого геля чаще используют характеристику «твердый» при дегустационной оценке фруктового желе. При этом пищевая текстурная чувствительность не влияет на другие органолептические характеристики, а также на гедоническую оценку фруктового желе.

Сведения об авторах

Смирнов Василий Владимирович (Vasily V. Smirnov) – младший научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация)

E-mail: smirnov@physiol.komisc.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3704-988X>

Попов Сергей Владимирович (Sergey V. Popov) – доктор биологических наук, доцент, главный научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация)

E-mail: s.v.popov@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1763-8898>

Литература

- Nishinari K., Fang Y. Perception and measurement of food texture: solid foods // J. Texture Stud. 2018. Vol. 49, N 2. P. 160–201. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12327>
- Kim S., Vickers Z. Liking of food textures and its relationship with oral physiological parameters and mouth-behavior groups // J. Texture Stud. 2020. Vol. 51, N 3. P. 412–425. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12504>
- Pellegrino R., Luckett C.R. Aversive textures and their role in food rejection // J. Texture Stud. 2020. Vol. 51, N 5. P. 733–741. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12543>

4. Engelen L., de Wijk R.A. Oral processing and texture perception // *Food Oral Processing: Fundamentals of Eating and Sensory Perception*. John Wiley and Sons, 2012. P. 159–176. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781444360943.ch8>
5. Pflaum T., Konitzer K., Hofmann T., Koehler P. Influence of texture on the perception of saltiness in wheat bread // *J. Agric. Food Chem.* 2013. Vol. 61, N 45. P. 10 649–10 658. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf403304y>
6. Bonneau A., Boulanger R., Lebrun M. et al. Impact of fruit texture on the release and perception of aroma compounds during in vivo consumption using fresh and processed mango fruits // *Food Chem.* 2018. Vol. 239. P. 806–815. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.017>
7. Ikegaya A., Toyozumi T., Ohba S. et al. Effects of distribution of sugars and organic acids on the taste of strawberries // *Food Sci. Nutr.* 2019. Vol. 7, N 7. P. 2419–2426. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1109>
8. Mosca A.C., Torres A.P., Slob E. et al. Small food texture modifications can be used to change oral processing behaviour and to control ad libitum food intake // *Appetite*. 2019. Vol. 142. Article ID 104375. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104375>
9. Pellegrino R., Jones J.D., Shupe G.E., Luckett C.R. Sensitivity to viscosity changes and subsequent estimates of satiety across different senses // *Appetite*. 2019. Vol. 133. P. 101–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.10.028>
10. Cahayadi J., Leong S.Y., Oey I., Peng M. Textural effects on perceived satiation and ad libitum intake of potato chips in males and females // *Foods*. 2020. Vol. 9, N 1. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9010085>
11. Jeltema M., Beckley J., Vahalik J., Garza J. Consumer textural food perception over time based on mouth behavior // *J. Texture Stud.* 2020. Vol. 51, N 1. P. 185–194. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12479>
12. Aguayo-Mendoza M., Santagiuliana M., Ong X. et al. How addition of peach gel particles to yogurt affects oral behavior, sensory perception and liking of consumers differing in age // *Food Res. Int.* 2020. Vol. 134. Article ID 109213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109213>
13. Ketel E.C., de Wijk R.A., de Graaf C., Stieger M. Effect of cross-cultural differences on thickness, firmness and sweetness sensitivity // *Food Res. Int.* 2020. Article ID 109890. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109890>
14. Watanabe S., Izuhara E., Oh-Shige H. et al. Relationship between age and sex and the numbers of ingestions and swallows for foods of different textures among healthy adults // *Physiol. Behav.* 2021. Vol. 229. Article ID 113225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113225>
15. Puleo S., Miele N.A., Cavella S. et al. How sensory sensitivity to graininess could be measured? // *J. Texture Stud.* 2020. Vol. 51, N 2. P. 242–251. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12487>
16. Stribițaia E., Krop E.M., Lewin R. et al. Tribology and rheology of bead-layered hydrogels: influence of bead size on sensory perception // *Food Hydrocoll.* 2020. Vol. 104. Article ID 105692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105692>
17. Heinze J.M., Costanzo A., Baselier I. et al. Oil perception-detection thresholds for varying fatty stimuli and inter-individual differences // *Chem. Senses*. 2017. Vol. 42, N 7. P. 585–592. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx039>
18. Zhou X., Yeomans M., Thomas A. et al. Individual differences in oral tactile sensitivity and gustatory fatty acid sensitivity and their relationship with fungiform papillae density, mouth behaviour and texture perception of a food model varying in fat // *Food Qual. Prefer.* 2020. Article ID 104116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104116>
19. Varela P., Mosca A.C., Nguyen Q.C. et al. Individual differences underlying food intake and liking in semisolid foods // *Food Qual. Prefer.* 2021. Vol. 87. Article ID 104023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104023>
20. Lees T., Chalmers T., Burton D. et al. Electroencephalography as a predictor of self-report fatigue/sleepiness during monotonous driving in train drivers // *Physiol. Meas.* 2018. Vol. 39. Article ID 105012. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aae42e>
21. Polugrudov A.S., Panev A.S., Smirnov V.V. et al. Wrist temperature and cortisol awakening response in humans with social jetlag in the North // *Chronobiol. Int.* 2016. Vol. 33. P. 802–809. DOI: <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1168829>
22. Borisenkov M.F., Popov S.V., Pecherkina A.A. et al. Food addiction in young adult residents of Russia: associations with emotional and anthropometric characteristics // *Eur. Eat Disord. Rev.* 2020. Vol. 28. P. 465–472. DOI: <https://doi.org/10.1002/erv.2731>
23. Aktar T., Chen J., Ettelaie R., Holmes M. Tactile sensitivity and capability of soft-solid texture discrimination // *J. Texture Stud.* 2015. Vol. 46, N 6. P. 429–439. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12142>
24. Polugrudov A., Popov S., Smirnov V. et al. Association of social jetlag experienced by young northerners with their appetite after having breakfast // *Biol. Rhythm Res.* 2017. Vol. 48. P. 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1080/09291016.2017.1323391>
25. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Баева В.С. и др. Альбом порций продуктов и блюд. Москва : Институт питания РАМН, 1995. 64 с.
26. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Химический состав российских пищевых продуктов. Москва : ДеЛи принт, 2002. 236 с.
27. Puleo S., Valentino M., Masi P., Di Monaco R. Hardness sensitivity: are old, young, female and male subjects all equally sensitive? // *Food Qual. Prefer.* 2020. Article ID 104118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104118>
28. Furukawa N., Ito Y., Tanaka Y. et al. Preliminary exploration for evaluating acuity of oral texture perception // *J. Texture Stud.* 2019. Vol. 50, N 3. P. 217–223. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12400>
29. Santagiuliana M., Piqueras-Fiszman B., van der Linden E. et al. Mechanical properties affect detectability of perceived texture contrast in heterogeneous food gels // *Food Hydrocoll.* 2018. Vol. 80. P. 254–263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.02.022>
30. Rolls E.T. The texture and taste of food in the brain // *J. Texture Stud.* 2020. Vol. 51, N 1. P. 23–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12488>
31. Zverev Y.P. Effects of caloric deprivation and satiety on sensitivity of the gustatory system // *BMC Neurosci.* 2004. Vol. 5. P. 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-5>
32. Khobragade R.S., Wakode S.L., Wakode N.S. Effect of fasting and satiety state on taste perception among healthy male adults // *World J. Pharm. Med. Res.* 2018. Vol. 4, N 3. P. 252–255.
33. Steele C.M. The influence of tongue strength on oral viscosity discrimination acuity // *J. Texture Stud.* 2018. Vol. 49, N 3. P. 249–255. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12318>
34. Heinze J.M., Costanzo A., Baselier I. et al. Detection thresholds for four different fatty stimuli are associated with increased dietary intake of processed high-caloric food // *Appetite*. 2018. Vol. 123. P. 7–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx039>
35. Lv C., Lou L., Mosca A.C. et al. Effect of tongue temperature on oral tactile sensitivity and viscosity discrimination // *Food Hydrocoll.* 2020. Vol. 102. Article ID 105578. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105578>

References

1. Nishinari K., Fang Y. Perception and measurement of food texture: solid foods. *J Texture Stud.* 2018; 49 (2): 160–201. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12327>
2. Kim S., Vickers Z. Liking of food textures and its relationship with oral physiological parameters and mouth-behavior groups. *J Texture Stud.* 2020; 51 (3): 412–25. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12504>

3. Pellegrino R., Luckett C.R. Aversive textures and their role in food rejection. *J Texture Stud.* 2020; 51 (5): 733–41. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12543>
4. Engelen L., de Wijk R.A. Oral processing and texture perception. In: *Food Oral Processing: Fundamentals of Eating and Sensory Perception.* John Wiley and Sons, 2012: 159–76. DOI: <https://doi.org/10.1002/9781444360943.ch8>
5. Pflaum T., Konitzer K., Hofmann T., Koehler P. Influence of texture on the perception of saltiness in wheat bread. *J Agric Food Chem.* 2013; 61 (45): 10 649–58. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf403304y>
6. Bonneau A., Boulanger R., Lebrun M., et al. Impact of fruit texture on the release and perception of aroma compounds during in vivo consumption using fresh and processed mango fruits. *Food Chem.* 2018; 239: 806–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.07.017>
7. Ikegaya A., Toyozumi T., Ohba S., et al. Effects of distribution of sugars and organic acids on the taste of strawberries. *Food Sci Nutr.* 2019; 7 (7): 2419–26. DOI: <https://doi.org/10.1002/fsn3.1109>
8. Mosca A.C., Torres A.P., Slob E., et al. Small food texture modifications can be used to change oral processing behaviour and to control ad libitum food intake. *Appetite.* 2019; 142: 104375. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2019.104375>
9. Pellegrino R., Jones J.D., Shupe G.E., Luckett C.R. Sensitivity to viscosity changes and subsequent estimates of satiety across different senses. *Appetite.* 2019; 133: 101–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2018.10.028>
10. Cahayadi J., Leong S.Y., Oey I., Peng M. Textural effects on perceived satiation and ad libitum intake of potato chips in males and females. *Foods.* 2020; 9 (1): 1–9. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9010085>
11. Jeltema M., Beckley J., Vahalik J., Garza J. Consumer textural food perception over time based on mouth behavior. *J Texture Stud.* 2020; 51 (1): 185–94. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12479>
12. Aguayo-Mendoza M., Santagiuliana M., Ong X., et al. How addition of peach gel particles to yogurt affects oral behavior, sensory perception and liking of consumers differing in age. *Food Res Int.* 2020; 134: 109213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109213>
13. Ketel E.C., de Wijk R.A., de Graaf C., Stieger M. Effect of cross-cultural differences on thickness, firmness and sweetness sensitivity. *Food Res Int.* 2020; 109890. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109890>
14. Watanabe S., Izuhara E., Oh-Shige H., et al. Relationship between age and sex and the numbers of ingestions and swallows for foods of different textures among healthy adults. *Physiol Behav.* 2021; 229: 113225. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.113225>
15. Puleo S., Miele N.A., Cavella S., et al. How sensory sensitivity to graininess could be measured? *J Texture Stud.* 2020; 51 (2): 242–51. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12487>
16. Stribiřcaia E., Krop E.M., Lewin R., Holmes M., Sarkar A. Tribology and rheology of bead-layered hydrogels: Influence of bead size on sensory perception. *Food Hydrocoll.* 2020; 104: 105692. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2020.105692>
17. Heinze J.M., Costanzo A., Baselier I., et al. Oil perception-detection thresholds for varying fatty stimuli and inter-individual differences. *Chem Senses.* 2017; 42 (7): 585–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.12.003>
18. Zhou X., Yeomans M., Thomas A., et al. Individual differences in oral tactile sensitivity and gustatory fatty acid sensitivity and their relationship with fungiform papillae density, mouth behaviour and texture perception of a food model varying in fat. *Food Qual Prefer.* 2020; 104116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104116>
19. Varela P., Mosca A.C., Nguyen Q.C., et al. Individual differences underlying food intake and liking in semisolid foods. *Food Qual Prefer.* 2021; 87: 104023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104023>
20. Lees T., Chalmers T., Burton D., et al. Electroencephalography as a predictor of self-report fatigue/sleepiness during monotonous driving in train drivers. *Physiol Meas.* 2018; 39: 105012. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aae42e>
21. Polugrudov A.S., Panev A.S., Smirnov V.V., et al. Wrist temperature and cortisol awakening response in humans with social jetlag in the North. *Chronobiol Int.* 2016; 33: 802–9. DOI: <https://doi.org/10.3109/07420528.2016.1168829>
22. Borisenkov M.F., Popov S.V., Pecherkin A.A., et al. Food addiction in young adult residents of Russia: associations with emotional and anthropometric characteristics. *Eur Eat Disord Rev.* 2020; 28: 465–72. DOI: <https://doi.org/10.1002/erv.2731>
23. Aktar T., Chen J., Ettelaie R., Holmes M. Tactile sensitivity and capability of soft-solid texture discrimination. *J Texture Stud.* 2015; 46 (6): 429–39. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12142>
24. Polugrudov A., Popov S., Smirnov V., et al. Association of social jetlag experienced by young northerners with their appetite after having breakfast. *Biol Rhythm Res.* 2017; 48: 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1080/09291016.2017.1323391>
25. Martinchik A.N., Baturin A.K., Baeva V.S., et al. Album of portion sizes of food and dishes. Moscow: Institut pitania RAMN, 1995: 64 p. (in Russian)
26. Skurihin I.M., Tutel'yan V.A. The chemical composition of Russian food. Moscow: DeLi print, 2002: 236 p. (in Russian)
27. Puleo S., Valentino M., Masi P., Di Monaco R. Hardness sensitivity: Are old, young, female and male subjects all equally sensitive? *Food Qual Prefer.* 2020; 104118. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2020.104118>
28. Furukawa N., Ito Y., Tanaka Y., et al. Preliminary exploration for evaluating acuity of oral texture perception. *J Texture Stud.* 2019; 50 (3): 217–23. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12400>
29. Santagiuliana M., Piqueras-Fiszman B., van der Linden E., et al. Mechanical properties affect detectability of perceived texture contrast in heterogeneous food gels. *Food Hydrocoll.* 2018; 80: 254–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2018.02.022>
30. Rolls E.T. The texture and taste of food in the brain. *J Texture Stud.* 2020; 51 (1): 23–44. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12488>
31. Zverev Y.P. Effects of caloric deprivation and satiety on sensitivity of the gustatory system. *BMC Neurosci.* 2004; 5: 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-5>
32. Khobragade R.S., Wakode S.L., Wakode N.S. Effect of fasting and satiety state on taste perception among healthy male adults. *World J Pharm Med Res.* 2018; 4 (3): 252–5.
33. Steele C.M. The influence of tongue strength on oral viscosity discrimination acuity. *J Texture Stud.* 2018; 49 (3): 249–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/jtxs.12318>
34. Heinze J.M., Costanzo A., Baselier I., et al. Detection thresholds for four different fatty stimuli are associated with increased dietary intake of processed high-caloric food. *Appetite.* 2018; 123: 7–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjx039>
35. Lv C., Lou L., Mosca A.C., et al. Effect of tongue temperature on oral tactile sensitivity and viscosity discrimination. *Food Hydrocoll.* 2020; 102: 105578. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodhyd.2019.105578>

Для корреспонденции

Береснева Ольга Николаевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России
 Адрес: 197022, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп. 54
 Телефон: (812) 346-39-26
 E-mail: beresnevaolga@list.ru
<https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

Орлов С.В.^{1,2}, Береснева О.Н.¹, Зарайский М.И.¹, Карал-Оглы Д.Д.², Парастаева М.М.¹, Иванова Г.Т.³, Кучер А.Г.¹, Куликов А.Н.¹, Смирнов А.В.¹, **Каюков И.Г.**¹

Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*) при высоком потреблении поваренной соли

Urinary miRNA expression in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) fed high salt rations

Orlov S.V.^{1,2}, Beresneva O.N.¹, Zarausky M.I.¹, Karal-Ogly D.D.², Parastaeva M.M.¹, Ivanova G.T.³, Kucher A.G.¹, Kulikov A.N.¹, Smirnov A.V.¹, **Kayukov I.G.**¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт медицинской приматологии», 354376, г. Сочи, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт физиологии им. И.П. Павлова Российской академии наук, 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

² Research Institute of Medical Primatology, 354376, Sochi, Russian Federation

³ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

Высокое поступление хлорида натрия с пищей ассоциируется с повреждением не только сердечно-сосудистой системы, но и почек. Механизмы потенциального негативного воздействия высокосолевых рационов на почки не установлены.

Цель исследования – проследить изменения экспрессии микроРНК-21, 203 и 133 в моче яванских макак при высоком потреблении поваренной соли с включением и без включения в рацион изолированных протеинов соли.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ 19-015-00221

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Орлов С.В., Береснева О.Н., Зарайский М.И., Карал-Оглы Д.Д., Парастаева М.М., Иванова Г.Т., Кучер А.Г., Куликов А.Н., Смирнов А.В., **Каюков И.Г.** Изменения экспрессии микроРНК в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*) при высоком потреблении поваренной соли // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 94–102. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102>

Статья поступила в редакцию 07.04.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant 19-015-00221).

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

For citation: Orlov S.V., Beresneva O.N., Zarausky M.I., Karal-Ogly D.D., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., Kucher A.G., Kulikov A.N., Smirnov A.V., **Kayukov I.G.** Urinary miRNA expression in cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) fed high salt rations. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 94–102. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-94-102> (in Russian)

Received 07.04.2021. **Accepted** 22.07.2021.

Материал и методы. Объектом исследования послужили 18 яванских макаков-самцов в возрасте 6–8 лет с массой тела 5,1–9,7 кг. Животные были распределены на 3 группы (по 6 особей в каждой). Макаки 1-й группы (контроль) получали стандартный рацион (2 г NaCl/кг корма), 2-й – рацион с высоким содержанием поваренной соли (8 г NaCl/кг корма), 3-й – высокосолевою диету в сочетании с изолированным соевым протеином SUPRO 760 (200 г/кг корма взамен молочного и яичного белка, кукурузного глютена). Доступ к воде был свободным. Срок наблюдения составил 4 мес. У животных измеряли артериальное давление и исследовали экспрессию в моче микроРНК (миРНК).

Результаты и обсуждение. Содержание в течение 4 мес макаков на исследуемых рационах не привело к существенным изменениям систолического или диастолического артериального давления по сравнению с исходным уровнем. В контрольной группе не отмечалось отчетливых изменений экспрессии миРНК-21 в моче в ходе наблюдения. В двух других выборках имел место значимый рост (примерно в равной степени) данного параметра по сравнению с начальными величинами. Оба высокосолевых рациона приводили к значимому нарастанию относительного уровня экспрессии миРНК-133 и миРНК-203 в моче по сравнению с базальными значениями. Однако рост этих параметров в группе животных, получавших высокосолевою диету в сочетании с соевым изолятом, был значительно меньше, чем у макаков, находящихся только на высокосолевом рационе.

Заключение. Потенциально негативное воздействие высокосолевых рационов на состояние/деятельность почек может опосредоваться эпигеномными механизмами и частично модулироваться включением в диету изолированных соевых протеинов.

Ключевые слова: яванские макаки, высокосолевой рацион, изолированные соевые протеины, микроРНК, экспрессия

High food intake of sodium chloride is associated with damage not only the cardiovascular system, but also the kidneys. The mechanisms of the potential negative effects of high-salt diets on the kidneys have not been established.

*The aim of the study was to trace the changes in relative expression of miRNA-21, 203 and 133 in urine of cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) fed high-salt diet with and without isolated soy proteins.*

Material and methods. *The object of the study was 18 male cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*) aged 6–8 years with a body weight of 5.1–9.7 kg. The animals were divided in 3 groups (6 individuals each). The animals of the first (control) group received a standard diet (2 g NaCl/kg feed). The animals of the second group were fed high-salt diet (8 g NaCl/kg feed), of the third – high-salt diet combined with SUPRO 760 isolated soy protein (200 g/kg feed; instead of milk and egg proteins, corn gluten). Access to water was free. The follow-up period in this study was 4 months. In animals blood pressure (BP) and relative level of microRNA (miRNA) expression in urine were measured.*

Results and discussion. *Keeping monkeys on the studied diets for 4 months did not lead to significant changes in systolic or diastolic BP compared with the initial level. In the control group, there were no distinct changes in the expression of miRNA-21 in urine during observation. In the other two groups, there was a significant increase (approximately equally) of this parameter in comparison with the initial values. Both high-salt diets resulted in a significant increase in the relative level of expression of miRNA-133 and miRNA-203 in urine compared to basal values. However, the increase in these parameters in the group of animals fed a high-salt diet in combination with soy isolate was significantly less than in monkeys fed only a high-salt diet.*

Conclusion. *Possible, potentially negative effects of high-salt diets on kidney may be mediated by epigenomic mechanisms and partially modulated by the inclusion of isolated soy proteins in the diet.*

Keywords: *cynomolgus macaques, high-salt diet, isolated soy proteins, microRNA, urinary expression*

Принято считать, что значительное потребление соли напрямую связано с повышением артериального давления (АД). Однако данный эффект наблюдается не у всех людей, причем как у нормотоников, так и у гипертоников (феномены соль-чувствительности/соль-резистентности) и, по-видимому, животных, в част-

ности у крыс [1–3]. Значительное поступление натрия с рационом ассоциируется с ростом сердечной массы, ремоделированием миокарда и индукцией гипертрофии левого желудочка [1, 4, 5]. При этом последние процессы в существенной мере не зависят от роста АД [1, 5, 6]. В последнее время определенное внимание

уделяется возможному негативному влиянию высоко-го потребления поваренной соли на состояние почек [7, 8]. Однако механизмы ремоделирования почек изучены недостаточно. Одним из важных звеньев в данном процессе могут служить микроРНК (миРНК), представляющие собой небольшие некодирующие РНК, которые обладают способностью модулировать экспрессию генов. Имеющиеся данные по крайней мере не исключают того, что изменения экспрессии ряда миРНК могут ассоциироваться с развитием воспаления и фиброза в почечной ткани [9–12].

Существующие сведения указывают на то, что введение в рацион соевых продуктов способно оказывать определенное нефропротекторное действие [13–15], которое частично может быть обусловлено наличием фитоэстрогенов [16–18].

Значение различных миРНК в индукции и формировании ремоделирования/повреждения почек при высоком потреблении поваренной соли практически не изучено. Кроме того, неизвестно, могут ли протеины сои помочь противостоять ремоделированию почек, ассоциированному с повышенным потреблением хлористого натрия у приматов. В связи с этим **цель** работы – оценка изменения экспрессии миРНК-21, миРНК-133, миРНК-203 в моче яванских макак (*Macaca fascicularis*), находящихся на рационах с различным содержанием поваренной соли, включающих и не включающих соевые дериваты.

Материал и методы

Объектом исследования послужили 18 яванских макак-самцов в возрасте 6–8 лет с массой тела 5,1–9,7 кг. Животные были распределены на 3 группы (по 6 особей в каждой). Макаки 1-й группы (контроль) получали стандартный рацион (пищевая ценность – 340 ккал/100 г корма), содержащий 2 г NaCl/кг корма. Животные 2-й группы получали рацион с высоким содержанием поваренной соли (8 г NaCl/кг корма), 3-й – высокосолевую диету, в которой все белковые составляющие стандартного рациона заменены на изолированный соевый белок SUPRO 760 (Protein Technologys International, США) (200 г/кг корма) – соевый изолят, содержащий более 90% белка и все необходимые аминокислоты и 306 мг% изофлавонов.

Обезьян содержали в индивидуальных клетках. Температура окружающего воздуха составляла 23±3 °С, относительная влажность – 52,5±17,5%; в помещении поддерживали естественную продолжительность светового дня. Доступ к воде был свободным. Срок наблюдения составил 4 мес.

Ежедневно с утра кормушки очищали от остатков вечернего корма. При загрязнении клетки экскрементами макаку извлекали из стационарной клетки в переносную, основную клетку тщательно мыли, а затем обеззараживали помещали обратно.

Условия содержания животных соответствовали стандартам, указанным в ГОСТ 33044-2014 «Принципы над-

лежащей лабораторной практики», ГОСТ 33218-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за нечеловекообразными приматами» и в «Руководстве по содержанию и использованию лабораторных животных» (Phoenix Control Vivarium Sourcebook). Все манипуляции с животными проводили в строгом соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей от 18 марта 1986 г. [текст изменен в соответствии с положениями Протокола (ETS № 170), дата его вступления в силу – 2 декабря 2005 г.] и Guide for the care and use of laboratory animals (Eighth Edition. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. <https://doi.org/10.17226/12910>).

Отбор проб мочи осуществляли следующим образом: за 3 ч до забора мочи воду перекрывали во избежание ее попадания на поддон, поддоны тщательно мыли. Мочу отбирали шприцем в пробирки.

АД измеряли у наркотизированных животных. Использовали комбинацию тилетамин/золазепам (Золетил 100, серия 75 TD, Virbac, Франция) 0,05 мл/кг и ксилазин (Ксила, серия 358047, Interchemie, Голландия) 2%, 0,1 мл/кг. АД измеряли при помощи ветеринарного тонометра МЛ-410 VET («Микролюкс», Россия) манжеточным методом на верхней левой конечности.

Определение относительного уровня экспрессии миРНК в моче заключалось в выделении тотальной РНК с помощью фенольного реактива (Tri Reagent LS) и ее последующей экстракцией хлороформом. Реакцию обратной транскрипции (РОТ) для приготовления «копийной» ДНК (кДНК) проводили по технологии «Stem Loop» отдельно для исследуемых миРНК с использованием следующих праймеров: миРНК-21 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCAC TGGATACGACTCAAC-3', миРНК-133 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACATTTGGTT-3', миРНК-203 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACCTAGTG-3' и U6 – 5'-GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGCACTGGATACGACAAAATATG-3', которую рассматривали как ген сравнения. Температурный профиль РОТ был следующий: 16 °С – 30 мин, 42 °С – 30 мин, 85 °С – 5 мин в 1 цикл. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) осуществляли в присутствии интеркалирующего красителя EvaGreen для реализации протокола учета результатов в режиме реального времени на амплификаторе DTLite-4 («ДНК-Технология», РФ). В ПЦР использовали следующие праймеры: миРНК-21 – 5'-GCCCCGCTAGCTTATCAGACTGATG-3', миРНК-133 – 5'-GCCCCGAGCTGGTAAAATGGAAC-3', миРНК-203 – 5'-GCCCCGTGAAATGTTTAGGACC-3', U6 – 5'-GCGCGTCGTGAAGCGTTC-3' и общий обратный 5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'. Реакционные смеси приготавливали отдельно для каждой кДНК, температурный профиль ПЦР был следующий: 95 °С – 10 мин (1 цикл), 95 °С – 15 с, 60 °С – 15 мин (45 циклов). Использовали наборы для проведения РОТ и ПЦР («Синтол», Россия).

Уровень систолического и диастолического артериального давления исходно и через 4 мес

Systolic and diastolic blood pressure at baseline and after 4 months

Группа животных Group of animals	Артериальное давление, мм рт.ст. Blood pressure, mm Hg	Исходно / Initially			Через 4 мес / After 4 months		p
		n	Me	IQR	Me	IQR	
Контроль Control	Систолическое / Systolic	6	111,0	101,0–118,0	107,5	91,0–119,0	0,529
	Диастолическое / Diastolic	6	54,5	52,0–63,0	61,5	52,0–75,0	0,144
Соль Salt	Систолическое / Systolic	6	114,5	102,0–122,0	125,0	110,0–126,0	0,075
	Диастолическое / Diastolic	6	69,0	65,0–78,0	68,0	53,0–84,0	0,999
Соль/соя Salt/soy	Систолическое / Systolic	6	106,2	96,0–125,0	104,0	86,0–115,0	0,916
	Диастолическое / Diastolic	6	63,0	55,0–80,0	61,5	51,0–75,0	0,753

При расчетах применяли полуколичественную оценку уровня экспрессии миРНК (в относительных единицах – ОЕ) по протоколу $2^{-\Delta\Delta Ct}$ при лабораторном референте (0,09).

Анализ данных проводили в пакете статистических программ Statistica 8. Все результаты представлены как медиана (интерквартильный размах) (Me [IQR]). Для статистического анализа использовали непараметрические методы: парный тест Вилкоксона и тест Манна–Уитни. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Содержание макак на исследуемых рационах в течение 4 мес не привело к существенным изменениям систолического или диастолического АД по сравнению с исходным уровнем (см. таблицу). Тенденция к росту систолического АД у животных, получавших высокосолевую диету, не достигала уровня статистической значимости (см. таблицу).

В контрольной группе не отмечено отчетливых изменений экспрессии миРНК-21 в моче в ходе наблюдения

(рис. 1). В двух других выборках наблюдался значимый рост (примерно в равной степени) данного параметра по сравнению с начальными величинами.

Изменения экспрессии миРНК-133 (рис. 2) или миРНК-203 (рис. 3) в изучаемых группах обезьян были аналогичны. Оба высокосолевых рациона приводили к статистически значимому нарастанию относительного уровня экспрессии этих миРНК в моче по сравнению с базальными значениями. При этом медиана относительного уровня экспрессии миРНК-133 у обезьян, потреблявших большое количество хлорида натрия в течение 4 мес, была статистически значимо выше, чем у животных на высокосолевом рационе, дополненном соевым изолятом ($p = 0,008$; тест Манна–Уитни, см. рис. 2). Аналогичная ситуация складывалась в отношении миРНК-203 ($p = 0,007$; тест Манна–Уитни, см. рис. 3).

Обсуждение

Результаты выполненной работы свидетельствуют о том, что 4-месячное содержание макак на исследуемых рационах не привело к существенным изменениям

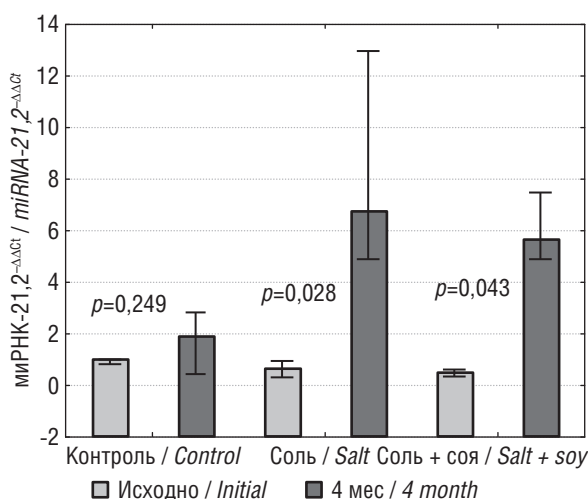


Рис. 1. Относительный уровень экспрессии микроРНК-21 в моче (Me [IQR])

Fig. 1. Relative level of expression of microRNA-21 in urine (Me [IQR])

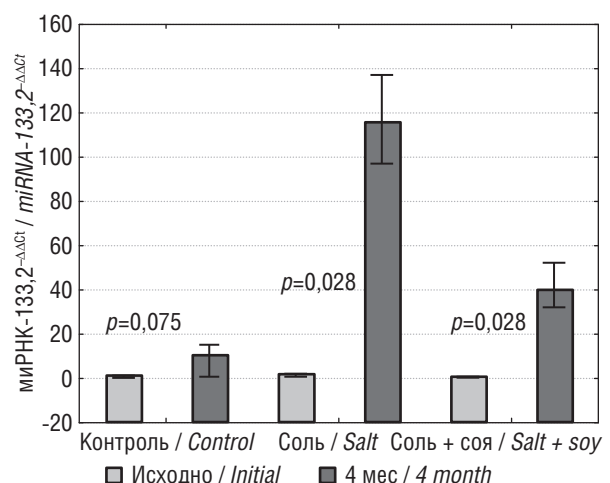


Рис. 2. Относительный уровень экспрессии микроРНК-133 в моче (Me [IQR])

Fig. 2. Relative level of expression of microRNA-133 in urine (Me [IQR])

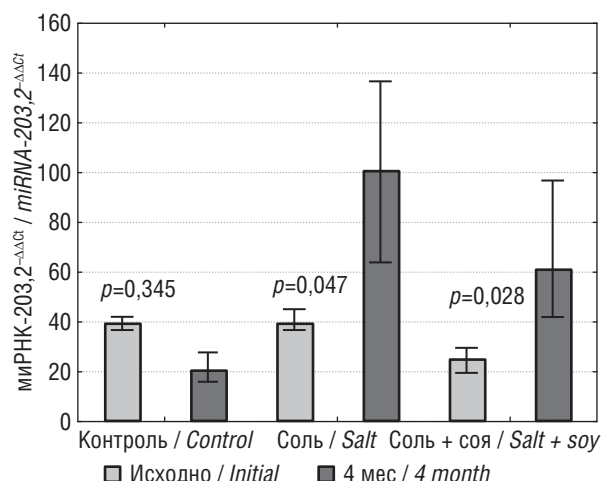


Рис. 3. Относительный уровень экспрессии микроРНК-203 в моче (Me [IQR])

Fig. 3. Relative level of expression of microRNA-203 in urine (Me [IQR])

систолического или диастолического АД по сравнению с исходным уровнем. В принципе, эти данные согласуются с результатами, полученными у млекопитающих других видов [1, 3, 6].

В нашей работе зарегистрирован значимый рост (примерно в равной степени) экспрессии миРНК-21 в моче по сравнению с начальными величинами в обеих группах животных с более высоким потреблением соли (см. рис. 1). Следует иметь в виду, что миРНК-21 представляет собой мультипотентную миРНК, которая часто рассматривается как способствующая пролиферации клеток, воспалению, ангиогенезу и повреждению иммунной системы. Последние исследования подтверждают, что миРНК-21 – одна из наиболее важных миРНК, участвующих в фиброзе почек, и ее уровень повышается в плазме крови [19] или в моче [9] при патологии органа. Повышение экспрессии миРНК-21 усиливает индуцированный TGF-β1 эпителиально-мезенхимальный переход (нарастание уровня α-гладкомышечного актина и снижение E-кадгерина) за счет прямого угнетения smad7/p-smad7 (ингибирование мишени smad7) и непрямого стимулирования smad3/p-smad3, что в конечном итоге способствует развитию фиброза [20]. При этом нарастание экспрессии миРНК-21 ассоциируется с тяжестью повреждений и степенью снижения функционирования почек [9, 21, 22]. В свою очередь, ингибция миРНК-21 приводит к заметному улучшению как структурной организации, так и функциональной способности почек. Полагают, что в будущем миРНК-21 может стать подходящей мишенью для антифибротической терапии, например, при лечении диабетической нефропатии [20, 22].

Как отмечалось выше, в ряде экспериментальных исследований на модели уменьшения массы функционирующих нефронов [13, 15] и на модели односторонней обструкции мочеточника [14] подтвержден ренопротекторный эффект различных соевых (как малобелковых,

так и высокобелковых) рационов, тогда как диеты, включающие только белки животного происхождения, в определенных случаях могут способствовать развитию поврежденных почек [23]. Механизмы позитивного воздействия содержащих сою рационов на почки в целом не установлены. Можно было предположить, что активация экспрессии миРНК-21 в почках под влиянием высокого поступления хлорида натрия с пищей будет содействовать развитию почечных повреждений, тогда как потребление высокосолевого рациона, содержащего белки сои, подавляет активность миРНК-21 и таким образом способствует нефропротекции в данной ситуации. Однако отчетливого снижения экспрессии миРНК-21 в моче у макак, получавших высокосолевого рацион на основе соевого изолята, мы не наблюдали (см. рис. 1). В связи с этим влияние соевого белка на состояние почек в условиях значительного поступления хлорида натрия с пищей, по-видимому, реализуется не через модуляцию экспрессии миРНК-21.

Экспрессия миРНК-133 или миРНК-203 в моче под влиянием изученных воздействий менялась существенно иначе, чем миРНК-21. Здесь, как и в предыдущем случае, высокосолевого рацион вызывал значимый рост активности обеих миРНК (см. рис. 2 и 3). Однако доплатнение диеты со значительным содержанием поваренной соли соевым изолятом отчетливо ограничивало нарастание экспрессии как миРНК-133, так и миРНК-203 (см. рис. 2 и 3).

О физиологической/патофизиологической роли обеих последних миРНК известно намного меньше, чем о свойствах миРНК-21. МиРНК-203 обычно рассматривается как супрессор многих видов злокачественных опухолей у людей, включая светлоклеточный рак почки [24]. При этом миРНК-203 подавляет пролиферацию, миграцию, инвазию [25] и эпителиально-мезенхимальный переход [26], а также индуцирует апоптоз клеток различных опухолей [27]. Эти данные позволяют приписать миРНК-203 определенные протекторные свойства, но проявляются ли они и как реализуются на уровне почек в условиях высокого потребления поваренной соли, остается неясным.

В отличие от миРНК-203 миРНК-133 обычно ассоциируют с участием в развитии поврежденной кардиоваскулярной системы. МиРНК-133 специфически экспрессируется в сердце и играет важную регуляторную роль в его эмбриональном развитии, апоптозе и ремоделировании миокарда [28]. При этом миРНК-133 оказывает антиапоптотическое действие [29, 30]. Такие способности миРНК-133 позволяют ей проявлять кардиопротективные свойства, например при остром инфаркте миокарда [31, 32]. Об эффектах миРНК-133 в отношении почек практически ничего не известно.

Следует также отметить, что определенный вклад в регуляцию экспрессии исследуемых миРНК при высокосолевого диете могут вносить и изофлавоны, которые, помимо полноценного белка, в небольших количествах присутствуют в соевых изолятах. В литературе имеются данные о подавлении генистеином экспрессии

миРНК-21, миРНК-23b, миРНК-1260b в клетках рака почек [33]. Кроме того, генистеин подавлял экспрессию онкогенных миРНК-27a и миРНК-223 в различных опухолях, включая клетки меланомы, рака поджелудочной железы и яичников, снижал экспрессию миРНК-221 и миРНК-222 в клетках рака простаты [34, 35].

Заключение

Полученные нами данные позволяют полагать, что потенциально негативное воздействие высокосолевых рационов на состояние/деятельность почек может опосредоваться эпигеномными механизмами, в частности изменениями экспрессии определенных микроРНК. Не исключено, что активация экспрессии миРНК-21

(которая на данном сроке наблюдения не подавляется заменой белков рациона на протеины сои) в этих условиях в какой-то мере ответственна за повреждения почек. Оценить роль других изученных миРНК (миРНК-203 и миРНК-133) при высоком потреблении натрия у низших приматов сложнее, однако, на наш взгляд, и они могут вовлекаться как в механизмы повреждения, так и защиты почечной ткани в данной ситуации. Допустимо также предположить, что соевые протеины могут вмешиваться в данные процессы, изменяя экспрессию некоторых миРНК. Представленные результаты также свидетельствуют о том, что организм яванских макаков может эффективно противодействовать гипертензивному действию высокосолевых рационов, а изменения активности изученных миРНК в моче в значительной мере независимы от роста АД.

Сведения об авторах

Орлов Сергей Владимирович (Sergey V. Orlov) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник отдела клинической онкологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация), директор ФГБНУ «НИИ МП» (Сочи, Российская Федерация)
E-mail: orloff-sv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6080-8042>

Береснева Ольга Николаевна (Olga N. Beresneva) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: beresnevaolga@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7532-2405>

Зарайский Михаил Игоревич (Mikhail I. Zaraisky) – доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: mzaraiski@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7605-4369>

Карал-Оглы Джина Джинаровна (Dzhina D. Karal-Ogly) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией доклинических и клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии и биологии клетки, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ МП» (Сочи, Российская Федерация)

E-mail: Karal 5@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3606-1668>

Парастаева Марина Магрезовна (Marina M. Parastaeva) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической физиологии почек НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: marina_parastaeva@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4526-8671>

Иванова Галина Тажимовна (Galina T. Ivanova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории физиологии сердечно-сосудистой и лимфатической систем ИФ РАН (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: tazhim@list.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0188-5173>

Кучер Анатолий Григорьевич (Anatoly G. Kucher) – доктор медицинских наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: prof.kucher@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5616-3488>

Куликов Александр Николаевич (Aleksander N. Kulikov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой функциональной диагностики ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: ankulikov2005@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4544-2967>

Смирнов Алексей Владимирович (Alexey V. Smirnov) – доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: smirnov@nephrolog.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7863-9080>

Каюков Иван Глебович (Ivan G. Kayukov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией клинической физиологии почек НИИ нефрологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: kvaka55@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0793-5629>

Литература

- Береснева О.Н., Парастаева М.М., Иванова Г.Т. и др. Изменения сердечно-сосудистой системы у крыс, сопряженные с высоким потреблением хлорида натрия // Артериальная гипертензия. 2014. Т. 20, № 5. С. 384–390. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-384-390>
- Grigorova Y.N., Wei W., Petrashevskaya N. et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- β -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats // Int. J. Mol. Sci. 2018. Vol. 19, N 10. P. 3168. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19103168>
- Grigorova Y.N., Juhasz O., Zernetkina V. et al. Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin // Am. J. Hypertens. 2016. Vol. 29, N 5. P. 641–646. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajh/hpv155>
- Yang G.H., Zhou X., Ji W.J. et al. VEGF-C-mediated cardiac lymphangiogenesis in high salt intake accelerated progression of left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats // Clin. Exp. Hypertens. 2017. Vol. 39, N 8. P. 740–747. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2017.1324478>
- Каюков И.Г., Береснева О.Н., Парастаева М.М. и др. Протеины соли противодействуют ремоделированию сердца у крыс Wistar, получающих рацион с высоким содержанием хлорида натрия // Нефрология. 2019. Т. 23, № 6. С. 92–99. DOI: <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2019-236-92-99>
- Парастаева М.М., Береснева О.Н., Иванова Г.Т. и др. Артериальная гипертензия и потребление соли: вклад в ремоделирование сердца // Нефрология. 2016. Т. 20, № 5. С. 97–105.
- Oppelaar J.J., Vogt L. Body fluid-independent effects of dietary salt consumption in chronic kidney disease // Nutrients. 2019. Vol. 11. P. 2779. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11112779>
- Hosohata K. Biomarkers for chronic kidney disease associated with high salt intake // Int. J. Mol. Sci. 2017. Vol. 18. P. 2080. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18102080>
- Смирнов А.В., Карунная А.В., Зарайский М.И. и др. Экспрессия микроРНК-21 в моче у пациентов с нефропатиями // Нефрология. 2014. Т. 18, № 6. С. 59–63.
- Каюков И.Г., Иванова Г.Т., Зарайский М.И. и др. Экспрессия микроРНК-21 в почечной ткани и моче у крыс с односторонней обструкцией мочеточника // Нефрология. 2016. Т. 20, № 5. С. 84–89.
- Wang G., Kwan B.C., Lai F.M., Chow K.M., Li P.K., Szeto C.C. Elevated levels of miR-146a and miR-155 in kidney biopsy and urine from patients with IgA nephropathy // Dis. Markers. 2011. Vol. 30. P. 171–179. DOI: <https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0766>
- Yanai K., Kaneko S., Ishii H. et al. Quantitative real-time PCR evaluation of microRNA expressions in mouse kidney with unilateral ureteral obstruction // J. Vis. Exp. 2020. Vol. 27, N 162. P. 185–192. DOI: <https://doi.org/10.3791/61383>
- Береснева О.Н., Парастаева М.М., Кучер А.Г. и др. Влияние содержания белка в диете на прогрессирование экспериментальной хронической почечной недостаточности // Нефрология. 2003. Т. 7, № 4. С. 66–70.
- Смирнов А.В., Кучер А.Г., Добронравов В.А. и др. Диетарный соевый белок замедляет развитие интерстициального почечного фиброза у крыс с односторонней обструкцией мочеточника: введение в нутритивную эпигеномику // Нефрология. 2012. Т. 16, № 4. С. 75–83.
- Смирнов А.В., Береснева О.Н., Парастаева М.М. и др. Эффективность влияния малобелковых диет с применением кетостерила и соевого изолята на течение экспериментальной почечной недостаточности // Нефрология и диализ. 2006. Т. 8, № 4. С. 344–350.
- Ogborn M.R., Nitschmann E., Bankovic-Calic N. et al. Dietary soy protein benefit in experimental kidney disease is preserved after isoflavone depletion of diet // Exp. Biol. Med. (Maywood). 2010. Vol. 235. P. 1315–1320. DOI: <https://doi.org/10.1258/ebm.2010.010059>
- Liu Z.M., Ho S.C., Chen Y.M. et al. Effect of whole soy and purified isoflavone daidzein on renal function – a 6-month randomized controlled trial in equol-producing postmenopausal women with prehypertension // Clin. Biochem. 2014. Vol. 47. P. 1250–1256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.05.054>
- Ahmed M.S., Calabria A.C., Kirsztajn G.M. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies // J. Bras. Nefrol. 2011. Vol. 33. P. 150–159. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0101-28002011000200006>
- Fouad M., Salem I., Elhefnawy K. et al. MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes // Indian J. Nephrol. 2020. Vol. 30, N 1. P. 21–22. DOI: https://doi.org/10.4103/ijn.IJN_80_19
- Wang J.Y., Gao Y.B., Zhang N. et al. MicroRNA-21 overexpression enhances TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy // Mol. Cell. Endocrinol. 2014. Vol. 392, N 1–2. P. 163–172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2014.05.018>
- Abdelghaffar S., Shora H., Abdelatty S. et al. MicroRNAs and risk factors for diabetic nephropathy in egyptian children and adolescents with type 1 diabetes // Diabetes Metab. Syndr. Obes. 2020. Vol. 13. P. 2485–2494. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S247062>
- Kölling M., Kaucsar T., Schauerteetal C. et al. Therapeutic miR21 silencing ameliorates diabetic kidney disease in mice // Mol. Ther. 2017. Vol. 25, N 1. P. 165–180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jymthe.2016.08.001>
- Parker E., McElroy P., Picut C. et al. Soy-deficient diet induces renal lesions in juvenile rats // Food Chem. Toxicol. 2018. Vol. 121. P. 467–471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2018.09.044>
- Zhang H., Li W., Gu W. et al. MALAT1 accelerates the development and progression of renal cell carcinoma by decreasing the expression of miR-203 and promoting the expression of BIRC5 // Cell Prolif. 2019. Vol. 52, N 5. Article ID e12640. DOI: <https://doi.org/10.1111/cpr.12640>
- Deng B., Wang B., Fang J. et al. MiRNA-203 suppresses cell proliferation, migration and invasion in colorectal cancer via targeting of EIF5A2 // Sci. Rep. 2016. Vol. 6. Article ID 28301. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep28301>

26. Ge X.J., Zheng L.M., Feng Z.X. et al. H19 contributes to poor clinical features in NSCLC patients and leads to enhanced invasion in A549 cells through regulating miRNA-203-mediated epithelial-mesenchymal transition // *Oncol. Lett.* 2018. Vol. 16, N 4. P. 4480–4488. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2018.9187>
27. Kim J.S., Choi D.W., Kim C.S. et al. MicroRNA-203 induces apoptosis by targeting Bmi-1 in YD-38 oral cancer cells // *Anticancer Res.* 2018. Vol. 38, N 6. P. 3477–3485. DOI: <https://doi.org/10.21873/anticancer.12618>
28. Wang J.-X., Zhang X.-J., Li Q. et al. MicroRNA-103/107 regulate programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury through targeting FADD // *Circ. Res.* 2015. Vol. 117, N 4. P. 352–363. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.305781>
29. Xu C., Lu Y., Pan Z. et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes // *J. Cell Sci.* 2007. Vol. 120, N 17. P. 3045–3052. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.010728>
30. Zong L., Wang W. CircANXA2 promotes myocardial apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury via inhibiting miRNA-133 expression // *Biomed. Res. Int.* 2020. Vol. 2020. Article ID 8590861. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/8590861>
31. Sun B., Liu S., Hao R. et al. RGD-PEG-PLA delivers MiR-133 to infarct lesions of acute myocardial infarction model rats for cardiac protection // *Pharmaceutics.* 2020. Vol. 12, N 6. P. 575. DOI: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12060575>
32. Zhang X.G., Wang L.Q., Guan H.L. Investigating the expression of miRNA-133 in animal models of myocardial infarction and its effect on cardiac function // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2019. Vol. 23, N 13. P. 5934–5940. DOI: https://doi.org/10.26355/eur-rev_201907_18338
33. Hirata H., Ueno K., Nakajima K. et al. Genistein downregulates onco-miR-1260b and inhibits Wnt-signaling in renal cancer cells // *Br. J. Cancer.* 2013. Vol. 108. P. 2070–2078. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.173>
34. Ma J., Cheng L., Liu H. et al. Genistein down-regulates miR-223 expression in pancreatic cancer cells // *Curr. Drug Targets.* 2013. Vol. 14, N 10. P. 1150–1156. DOI: <https://doi.org/10.2174/1389450113149990187>
35. Biersack B. Current state of terpenoidal dietary factors and natural products as non-coding RNA/microRNA modularors for improved cancer therapy and prevention // *Noncoding RNA Res.* 2016. Vol. 1, N 1. P. 12–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncrna.2016.07.001>

References

1. Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Ivanova G.T., et al. Changes in the cardiovascular system in rats associated with high consumption of sodium chloride. *Arterial'naya gipertenziya [Arterial Hypertension]*. 2014; 20 (5): 384–90. (in Russian)
2. Grigorova Y.N., Wei W., Petrashevskaya N., et al. Dietary sodium restriction reduces arterial stiffness, vascular TGF- β -dependent fibrosis and marinobufagenin in young normotensive rats. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (10): 232–41.
3. Grigorova Y.N., Juhasz O., Zernetkina V., et al. Aortic fibrosis, induced by high salt intake in the absence of hypertensive response, is reduced by a monoclonal antibody to marinobufagenin. *Am J Hypertens.* 2016; 29 (5): 641–6.
4. Yang G.H., Zhou X., Ji W.J., et al. VEGF-C-mediated cardiac lymphangiogenesis in high salt intake accelerated progression of left ventricular remodeling in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens.* 2017; 39 (8): 740–7.
5. Kayukov I.G., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., et al. Soy proteins anti-heart removal in Wistar rats receiving a diet with a high sodium chloride. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2019; 23 (6): 92–9. (in Russian)
6. Parastaeva M.M., Beresneva O.N., Ivanova G.T., et al. Arterial hypertension and salt consumption: contribution to heart removal. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2016; 20 (5): 97–105. (in Russian)
7. Oppelaar J.J., Vogt L. Body fluid-independent effects of dietary salt consumption in chronic kidney disease. *Nutrients.* 2019; 11: 2779.
8. Hosohata K. Biomarkers for chronic kidney disease associated with high salt intake. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 2080.
9. Smirnov A.V., Karunnaja A.V., Zarajskij M.I., et al. Expression of microRNA-21 in the urine in patients with nephropathies. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2014; 18 (6): 59–63. (in Russian)
10. Kayukov I.G., Ivanova G.T., Zarajskij M.I., et al. Expression of microRNA-21 in the renal tissue and urine in rats with unilateral ureter obstruction. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2016. 20 (5): 84–9. (in Russian)
11. Wang G. Kwan B.C., Lai F.M., Chow K.M., Li P.K., Szeto C.C. Elevated levels of miR-146a and miR-155 in kidney biopsy and urine from patients with IgA nephropathy. *Dis Markers.* 2011; 30: 171–9.
12. Yanai K., Kaneko S., Ishii H. et al. Quantitative real-time PCR evaluation of microRNA expressions in mouse kidney with unilateral ureteral obstruction. *J Vis Exp.* 2020; 27 (162): 185–2.
13. Beresneva O.N., Parastaeva M.M., Kucher A.G., et al. Effect of protein content in diet on progression of experimental chronic renal failure. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2003; 7 (4): 66–70. (in Russian)
14. Smirnov A.V., Kucher A.G., Dobronravov V.A., et al. Dietary soy protein inhibits the development of interstitial renal fibrosis in rats with unilateral ureteral obstruction: introduction to nutritive epigenomics. *Nefrologiya [Nephrology]*. 2012; 16 (4): 75–83. (in Russian)
15. Smirnov A.V., Beresneva O.N., Parastaeva M.M., et al. Effectiveness of the influence of low protein diets with the application of ketosteril and soy isolate on experimental renal failure. *Nefrologiya i dializ [Nephrology and Dialysis]*. 2006; 8 (4): 344–50. (in Russian)
16. Ogborn M.R., Nitschmann E., Bankovic-Calic N., et al. Dietary soy protein benefit in experimental kidney disease is preserved after isoflavone depletion of diet. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2010; 235: 1315–20.
17. Liu Z.M., Ho S.C., Chen Y.M., et al. Effect of whole soy and purified isoflavone daidzein on renal function – a 6-month randomized controlled trial in equol-producing postmenopausal women with prehypertension. *Clin Biochem.* 2014; 47: 1250–6.
18. Ahmed M.S., Calabria A.C., Kirsztajn G.M. Short-term effects of soy protein diet in patients with proteinuric glomerulopathies. *J Bras Nefrol.* 2011; 33: 150–9.
19. Fouad M., Salem I., Elhefnawy K. et al. MicroRNA-21 as an early marker of nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Indian J Nephrol.* 2020; 30 (1): 21–2.
20. Wang J.Y., Gao Y.B., Zhang N., et al. MicroRNA-21 overexpression enhances TGF- β 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition by target smad7 and aggravates renal damage in diabetic nephropathy. *Mol Cell Endocrinol.* 2014; 392 (1–2): 163–72.
21. Abdelghaffar S., Shora H., Abdelatty S., et al. MicroRNAs and risk factors for diabetic nephropathy in egyptian children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020; 13: 2485–4.
22. Kölling M., Kaucsar T., Schauerteetal C., et al. Therapeutic miR21 silencing ameliorates diabetic kidney disease in mice. *Mol Ther.* 2017; 25 (1): 165–80.
23. Parker E., McElroy P., Picut C., et al. Soy-deficient diet induces renal lesions in juvenile rats. *Food Chem Toxicol.* 2018; 121: 467–71.
24. Zhang H., Li W., Gu W., et al. MALAT1 accelerates the development and progression of renal cell carcinoma by decreasing the

- expression of miR-203 and promoting the expression of BIRC5. *Cell Prolif.* 2019; 52 (5): e12640.
25. Deng B., Wang B., Fang J., et al. MiRNA-203 suppresses cell proliferation, migration and invasion in colorectal cancer via targeting of EIF5A2. *Sci Rep.* 2016; 6: 28301.
 26. Ge X.J., Zheng L.M., Feng Z.X., et al. H19 contributes to poor clinical features in NSCLC patients and leads to enhanced invasion in A549 cells through regulating miRNA-203-mediated epithelial-mesenchymal transition. *Oncol Lett.* 2018; 16 (4): 4480–8.
 27. Kim J.S., Choi D.W., Kim C.S., et al. MicroRNA-203 induces apoptosis by targeting Bmi-1 in YD-38 oral cancer cells. *Anticancer Res.* 2018; 38 (6): 3477–85.
 28. Wang J.-X., Zhang X.-J., Li Q., et al. MicroRNA-103/107 regulate programmed necrosis and myocardial ischemia/reperfusion injury through targeting FADD. *Circ Res.* 2015; 117 (4): 352–3.
 29. Xu C., Lu Y., Pan Z., et al. The muscle-specific microRNAs miR-1 and miR-133 produce opposing effects on apoptosis by targeting HSP60, HSP70 and caspase-9 in cardiomyocytes. *J Cell Sci.* 2007; 120 (17): 3045–52.
 30. Zong L., Wang W. CircANXA2 promotes myocardial apoptosis in myocardial ischemia-reperfusion injury via inhibiting miRNA-133 expression. *Biomed Res Int.* 2020; 2020: 8590861.
 31. Sun B., Liu S., Hao R. et al. RGD-PEG-PLA delivers MiR-133 to infarct lesions of acute myocardial infarction model rats for cardiac protection. *Pharmaceutics.* 2020; 12 (6): 575.
 32. Zhang X.G., Wang L.Q., Guan H.L. Investigating the expression of miRNA-133 in animal models of myocardial infarction and its effect on cardiac function. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019; 23 (13): 5934–40.
 33. Hirata H., Ueno K., Nakajima K., et al. Genistein downregulates onco-miR-1260b and inhibits Wnt-signaling in renal cancer cells. *Br J Cancer.* 2013; 108: 2070–8.
 34. Ma J., Cheng L., Liu H., et al. Genistein down-regulates miR-223 expression in pancreatic cancer cells. *Curr Drug Targets.* 2013; 14 (10): 1150–6.
 35. Biersack B. Current state of terpenoidal dietary factors and natural products as non-coding RNA/microRNA modulators for improved cancer therapy and prevention. *Noncoding RNA Res.* 2016; 1 (1): 12–34.

Для корреспонденции

Сергеев Иван Владимирович – врач анестезиолог-реаниматолог
ФГБНУ ФНКЦ РР
Адрес: 107031, Российская Федерация, г. Москва, ул. Петровка,
д. 25, стр. 2
Телефон: (495) 641-30-06
E-mail: dr.ivansergeev@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-9470-7896>

Петрова М.В.^{1,2}, Сергеев И.В.², Шестопалов А.Е.^{2,3}, Лукьянец О.Б.²

Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы

Metabolic disorders
of chronically critically
ill patients caused
by consequences
of traumatic brain injury

Petrova M.V.^{1,2}, Sergeev I.V.²,
Shestopalov A.E.^{2,3}, Lukyanets O.B.²

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов», 117198, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

¹ People's Friendship University of Russia (RUDN University), 117198, Moscow, Russian Federation

² Federal Research and Clinical Center for Resuscitation and Rehabilitation, 107031, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

Проблема терапии хронического критического состояния актуальна во всем мире. Выявление особенностей метаболизма у пациентов в хроническом критическом состоянии является важным звеном в выработке адекватной тактики лечения и реабилитации.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопалов А.Е., Лукьянец О.Б. Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 103–111. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111>

Статья поступила в редакцию 31.05.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Petrova M.V., Sergeev I.V., Shestopalov A.E., Lukyanets O.B. Metabolic disorders of chronically critically ill patients caused by consequences of traumatic brain injury. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 103–111. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-103-111> (in Russian)

Received 31.05.2021. **Accepted** 22.07.2021.

Цель исследования – выявление особенностей метаболизма у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии после повреждения головного мозга в первые 3 сут от момента поступления в реабилитационный центр.

Материал и методы. В одноцентровое наблюдательное исследование включены 25 пациентов в возрасте $38,7 \pm 14,0$ года с индексом массы тела $20,8 \pm 4,3$ кг/м² (min 14,5; max 29,7), находящиеся в хроническом критическом состоянии, на самостоятельном дыхании через трахеостомическую трубку, имеющих выраженные неврологические нарушения в виде угнетения уровня сознания до минимального, по шкале FOUR от 12 до 16 баллов, а также пролежневые дефекты I–II степени и полисегментарную пневмонию. Пациентам была проведена непрямая калориметрия и выполнен анализ биохимических показателей белкового, углеводного, жирового и минерального обмена, а также уровня экскреции азота с мочой.

Результаты и обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациенты с последствиями черепно-мозговой травмы, находящиеся в хроническом критическом состоянии, имели выраженные нарушения метаболизма, преимущественно белкового характера: снижение концентрации общего белка до $61,0 \pm 9,4$ г/л (min 39,1; max 83,1), альбумина до $30,2 \pm 6,0$ г/л (min 17,4; max 37,8), преальбумина до $0,13 \pm 0,06$ г/л (min 0,04; max 0,23) и трансферрина до $147,7 \pm 37,7$ мг/дл (min 84,0; max 209,0). Потребность в белке у пациентов составила $106,4 \pm 38,5$ г/сут (min 57,1; max 160,5), или $1,55 \pm 0,46$ г/кг в сутки (min 0,75; max 2,22). Уровень энергозатрат покоя, измеренный методом непрямой калориметрии, составил 1549 ± 422 ккал/сут (min 673; max 2430), или в пересчете на массу тела $24,8 \pm 7,6$ ккал/кг в сутки (min 12,4; max 45,8).

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о продолжающейся катаболической фазе у пациентов спустя >30 дней после первичного повреждения, что и обусловило наличие у них хронического критического состояния.

Ключевые слова: хроническое критическое состояние, непрямая калориметрия, повреждение головного мозга, реабилитация, хронические нарушения сознания

The problem of chronic critical illness therapy is relevant all over the world. Revealing the metabolic function in patients in chronic critical condition is an important link in the development of adequate treatment and rehabilitation tactics.

The aim – identification of metabolic features in chronic critical patients after brain injury in the first 3 days from the moment of admission to the rehabilitation center.

Material and methods. Single-center observational study included a group of 25 patients with chronic critical illness, aged 38.7 ± 14.0 years with body mass index 20.8 ± 4.3 kg/m² (min 14.5; max 29.7), who were on independent breathing through a tracheostomy tube, and who have pronounced neurological disorders in the form of depression of minimally conscious state, FOUR scale from 12 to 16 points, as well as bedsores 1–2 stage and polysegmental pneumonia. The patients underwent indirect calorimetry and analysis of biochemical parameters of protein, carbohydrate, fat and mineral metabolism, as well as the level of nitrogen excretion with urine.

Results and discussion. The data obtained indicate that chronic critical ill patients with the consequences of traumatic brain injury had pronounced metabolic disorders, mainly of a protein component. Total protein level decreased up to 61.0 ± 9.4 g/l (min 39.1; max 83.1), albumin up to 30.2 ± 6.0 g/l (min 17.4; max 37.8), prealbumin up to 0.13 ± 0.06 g/l (min 0.04; max 0.23) and transferrin up to 147.7 ± 37.7 mg/dl (min 84.0; max 209.0). The patients' requirement in protein was 106.4 ± 38.5 g/day (min 57.1; max 160.5) or 1.55 ± 0.46 g/kg/day (min 0.75; max 2.22). The level of resting energy expenditure measured by indirect calorimetry was 1549.1 ± 421.8 kcal/day (min 673.0; max 2430.0) or in terms of body weight 24.8 ± 7.6 kcal/kg/day (min 12.4; max 45.8).

Conclusion. The data obtained indicate a continuing catabolic phase in patients more than 30 days after the primary injury, which led to their chronic critical condition.

Keywords: chronic critical illness, indirect calorimetry, brain injury, rehabilitation, chronic disorders of consciousness

Терапия пациентов реанимационного профиля при ограниченных ресурсах является одной из насущных проблем здравоохранения. Увеличивается количество пациентов не только в остром критическом, но и в хроническом критическом состоянии. Следует отметить, что из числа пациентов в хроническом критическом

состоянии значительное количество будет находиться в данном состоянии всю оставшуюся жизнь. Термин «хронический критический пациент» был предложен К. Girard, Т.А. Raffin в 1985 г. [1]. С этого момента проводили корректировки определения, дальнейшие исследования, но сама ключевая особенность этих пациентов

осталась прежней – это больные, которые смогли пережить первоначальный эпизод критического состояния, но остались зависимы от интенсивной терапии и внешнего ухода. Пациенты в хроническом критическом состоянии часто требуют протезирования не только одной функции, а целой системы органов на фоне выраженных коморбидных заболеваний. Имеющееся у данной группы пациентов как первичное, так и вторичное поражение центральной нервной системы приводит к угнетению сознания, чаще всего до вегетативного или минимального.

Широкое распространение целевой противошоковой терапии, улучшения протезирования органных функций привело к значимому снижению госпитальной летальности в хирургических отделениях реанимации и интенсивной терапии [2]. В связи с этим появляется большое количество пациентов с персистирующими, но поддающимися коррекции полиорганными нарушениями, требующими значительных материальных и трудовых затрат и последующего пребывания в учреждениях, способных обеспечить дальнейшую реабилитацию таких пациентов [3, 4].

Патофизиология хронического критического состояния остается не до конца изученной. Постоянный воспалительный процесс, иммуносупрессия и катаболический синдром являются основополагающими факторами возникновения и течения хронического критического состояния [5, 6].

Целью исследования стало выявление особенностей метаболизма у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии после повреждения головного мозга как основы для дальнейшей разработки программ нутритивной поддержки.

Материал и методы

В одноцентровое наблюдательное исследование были включены 25 пациентов, поступивших в отделения анестезиологии и реанимации № 1, 2 и 3 (все отделения неврологического профиля) ФГБНУ ФНКЦ РР с 2016 по 2019 г., в хроническом критическом состоянии после тяжелых повреждений головного мозга вследствие черепно-мозговой травмы. Исследование было одобрено этическим комитетом ФНКЦ РР, протокол № 5/20/7.

Распределение по половому признаку: 20 (80%) мужчин и 5 (20%) женщин. Возраст – от 18 до 66 лет, средний возраст – $38,7 \pm 14,0$ года. Локализация повреждения: повреждение в области полушария головного мозга у 13 (52%) пациентов, комбинированное повреждение (стволовые структуры и полушария головного мозга) – у 12 (48%) пациентов.

Антропометрические данные: индекс массы тела – $20,8 \pm 4,3$ кг/м² (min 14,5; max 29,7), толщина жировой складки на животе составила $17,1 \pm 7,2$ мм (min 3,0; max 30,0). Обхват предплечья составил $20,7 \pm 3,1$ см (min 15,0; max 25,0), а *Me* обхвата плеча – 26 см (24; 27) (min 18,0; max 28,0).

Уровень сознания на момент исследования – минимальное сознание, по шкале FOUR (Full Outline of Unresponsiveness) *Me* 13 (12; 16) баллов.

Питание пациентов: все пациенты получали энтеральное зондовое питание через назогастральный зонд/гастрою стандартной изокалорийной смесью (1 ккал/мл и 4 г белка в 100 мл смеси) объемом от 1500 до 2000 мл/сут.

Критерии включения

- Нахождение в хроническом критическом состоянии вследствие тяжелого повреждения головного мозга – пребывание в отделении реанимации >21 сут, потребность в искусственной вентиляции легких >96 ч в течение 21 сут, нарушение сознания – минимальное сознание, длительная иммобилизация >30 сут.
- Самостоятельное дыхание через трахеостомическую трубку.
- Нозокомиальная пневмония.
- Наличие пролежневых дефектов I–II степени.
- Длительность от момента повреждения >30 сут [7, 8].

Критерии исключения

- Потребность в вазопрессорной или инотропной поддержке.
- Потребность в медикаментозной седации.
- Печеночная или почечная недостаточность, в том числе необходимость в проведении заместительной почечной терапии.
- Диарейный синдром или нарушение пассажа содержимого по желудочно-кишечному тракту.
- Индекс оксигенации артериальной крови <250.
- Сахарный диабет.

Методы исследования

Оценку состояния пациента проводили по следующей программе:

1. Антропометрические измерения.
2. Определение уровня лактата крови.
3. Измерение показателей белкового обмена в сыворотке крови: уровня общего белка, альбумина, трансферрина, преальбумина.
4. Измерение показателей углеводного обмена – уровень глюкозы в крови.
5. Определение показателей жирового обмена – концентрации холестерина, триглицеридов.
6. Расчет энергозатрат покоя методом непрямой калориметрии.
7. Измерение потери азота с мочой и расчет потери белка.

Биохимические показатели в сыворотке крови измеряли с помощью биохимического анализатора «AU480» (Beckman Coulter, США), показатели общего анализа крови – на автоматическом анализаторе «Unicel DxH 800» (Beckman Coulter, США). Анализ кислотно-основного состояния артериальной крови осуществляли на газовом анализаторе крови «Gem Premier 3500» (Instrumentation Laboratory, США). Энергетические затраты покоя оце-

нивали методом непрямой калориметрии на системе анализа газообмена «Medgraphics Ultima CPX» (MGC Diagnostics Corporation, США). Показатели суточного анализа мочи определяли на анализаторе «AU480» (Beckman Coulter, США).

Потерю азота определяли методом сбора суточной мочи и измерения в ней уровня азота. Учитывая немочевинные потери азота с мочой, посредством выделения с калом и через кожу, к полученным потерям азота с суточной мочой добавляли 4 г [9].

Статистический анализ полученных данных осуществляли с помощью программного пакета Statistica 12.5 (Tibco Software, США). С целью оценки нормальности распределения использовали критерий Шапиро–Уилкса. Для данных с нормальным распределением указаны среднее и стандартное квадратичное отклонение, для данных, распределенных не по закону нормального распределения, указаны медиана (*Me*), 25 и 75% перцентили, а также минимальное и максимальное значение. Корреляционные связи определяли с использованием критерия Пирсона для нормально распределенных данных и критерия Спирмена для данных, распределенных не по закону нормального распределения.

Результаты и обсуждение

По данным непрямой калориметрии, у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелых повреждений головного мозга были получены следующие значения энергообмена: уровень энергозатрат покоя (REE – resting energy expenditure) составил 1549 ± 422 ккал/сут (min 673; max 2430), в пересчете на массу тела пациентов – $24,8 \pm 7,6$ ккал/кг в сутки (min 12,4; max 45,8); лишь у 6 (24,0%) пациентов энергозатраты были выше рекомендуемых ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) значений в 30 ккал/кг в сутки [10].

Среднее потребление кислорода (VO_2) составило $216,2 \pm 57,4$ мл/мин, а выделение углекислого газа (VCO_2) – $186,8 \pm 54,7$ мл/мин (min 78,0; max 283,0), *Me* респираторного коэффициента (RQ) – 0,83 [0,79; 0,88] (min 0,72; max 1,18).

В крови пациентов отмечен высокий уровень С-реактивного белка [$48,3 \pm 30,5$ мг/л (min 7,7; max 99,0)] вследствие имеющихся пролежневых дефектов и пневмонии, при этом уровень тромбоцитов [*Me* 310 [215; 456] тыс. (min 143; max 942)] и уровень лейкоцитов [$8,4 \pm 2,5$ (min 3,2; max 12,0) тыс.] свидетельствовали о текущем воспалительном процессе, но невыраженного характера и об отсутствии сепсиса.

Белковый обмен у пациентов был нарушен, наблюдалась гипопроотеинемия – содержание общего белка, альбумина, преальбумина и трансферрина оказалось ниже нормальных значений, что свидетельствует о белковой недостаточности у данной группы пациентов (табл. 1). При этом пациенты в хроническом критическом состоянии нуждались в значительном количестве белка: потребность в белке составила $106,4 \pm 38,5$ г/сут (min 57,1; max 160,5), в перерасчете на массу тела – $1,55 \pm 0,46$ г/кг в сутки (min 0,75; max 2,22). Вследствие повышенной потребности в белке были выявлены нарушения азотистого баланса, а именно его сдвиг в отрицательную сторону. Азотистый баланс составил $-5,25 \pm 10,05$ г/сут (min -19,68; max 17,91), что свидетельствует о необходимости сфокусироваться на коррекции белкового обмена, оптимизации методов уменьшения потерь белка, использовании гипернитрогенных смесей для энтерального питания; при невозможности коррекции азотистого баланса энтеральными методами необходимо решить вопрос о проведении парентерального питания, однако следует учитывать его возможные осложнения – водно-электролитные нарушения, инфекционные осложнения, дыхательную недостаточность.

Показатели жирового обмена и концентрация глюкозы в плазме находились в пределах референтных значений (табл. 2).

При этом уровень лактата артериальной крови имел следующие значения: *Me* 1,5 [1,3; 1,7] ммоль/л (min 0,9; max 3,5), вследствие имеющихся воспалительных процессов, приводящих к анаэробному углеводному обмену.

У пациентов отмечалось снижение концентрации железа в сыворотке (табл. 3), при этом анемии на момент исследования не выявлено.

Из отмеченных электролитных нарушений и нарушений минерального обмена концентрация магния на

Таблица 1. Биохимические показатели белкового обмена у пациентов в хроническом критическом состоянии после черепно-мозговой травмы

Table 1. Biochemical parameters of protein metabolism in chronic critical patients after a traumatic brain injury

Показатель <i>Indicator</i>	<i>M±m</i>	Min-max	Референтные значения <i>Reference values</i>	Количество пациентов с показателями, выходящими за пределы референтных значений, n (%) <i>The number of patients outside the references values, n (%)</i>
Общий белок, г/л <i>Protein, g/l</i>	$61,0 \pm 9,4$	39,1–83,1	66,0–83,0	16 (64)
Альбумин, г/л <i>Albumin, g/l</i>	$30,2 \pm 6,0$	17,4–37,8	35,0–52,0	16 (64)
Преальбумин, г/л <i>Prealbumin, g/l</i>	$0,13 \pm 0,06$	0,04–0,23	0,2–0,4	19 (76)
Трансферрин, мг/дл <i>Transferrin, mg/dl</i>	$147,7 \pm 37,6$	84,0–209,0	200,0–360,0	24 (96)

Таблица 2. Показатели углеводного и жирового обмена у пациентов в хроническом критическом состоянии после черепно-мозговой травмы**Table 2.** Indicators of carbohydrate and fat metabolism in chronic critical patients after traumatic brain injury

Показатель <i>Indicator</i>	<i>Me [Q₁; Q₃]</i>	Min-max	Референтные значения <i>Reference values</i>	Количество пациентов с показателями, выходящими за пределы референтных значений, n (%) <i>The number of patients outside the references values, n (%)</i>
Глюкоза, ммоль/л <i>Glucose, mmol/l</i>	4,96 [4,44; 5,34]	4,0–8,9	4,1–5,9	3 (12)
Триглицериды, ммоль/л <i>Triglycerides, mmol/l</i>	1,19 [0,79; 1,5]	0,602–5,3	0,0–1,7	5 (20)
Холестерин, ммоль/л <i>Cholesterol, mmol/l</i>	3,71 [2,88; 4,19]	1,62–5,28	0,0–5,2	1 (4)

ходила близко к нижней границе нормы, при этом гипокалиемии у пациентов не отмечалось. Вероятно, это связано с применением диуретических препаратов и других лекарственных средств, вызывающих увеличение экскреции магния с мочой [11]. Медиана кальция находилась на уровне нижней границы нормы, при этом концентрация фосфора находилась в пределах нормальных значений (см. табл. 3).

Корреляционный анализ позволил выявить наличие взаимозависимости между следующими показателями (приведены показатели с наиболее сильной корреляционной связью, r от 0,7 до 1,0):

1. Между количеством баллов по шкале FOUR и уровнем преальбумина ($r=0,81$); вероятно, данная связь обусловлена тем, что у пациентов с большим уровнем сознания менее выражены нарушения белкового обмена вследствие не такого выраженного нарушения центральной регуляции белкового обмена.

2. Уровни преальбумина и гемоглобина ($r=0,80$), трансферрина и гемоглобина ($r=0,75$), альбумина и трансферрина ($r=0,85$), а также преальбумина и трансферрина ($r=0,82$) сильно коррелировали между собой вследствие взаимосвязи данных показателей как составных компонентов метаболических процессов белкового обмена.

Снижение показателей белкового обмена, вероятно, ассоциировано с трудностями терапии при первичной госпитализации – сразу после развития острого повреждения пациенты чаще всего получают меньше белка и калорий, чем им требуется.

В ряде исследований отмечается, что необходимое количество белка и энергии получает в должном объеме только 20% пациентов в критическом состоянии [12]. Как продемонстрировано в исследовании L.S. Charple и соавт. [13], у пациентов с травматическим повреждением головного мозга за время госпитализации наблюдается кумулятивный дефицит калорий в размере 18 242 ккал и белка – 1315 г при среднем времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии 13,4 сут и общем времени госпитализации 19,9 сут (длительность госпитализации – от 9 до 32 сут) вследствие невозможности адекватно восполнить потребности пациентов.

3. Отрицательная обратная связь была выявлена между уровнем гемоглобина и С-реактивного белка ($r=-0,76$), что соответствует данным, полученным в других исследованиях не только у пациентов в хроническом критическом состоянии [14, 15], и свидетельствует об угнетающем действии воспалительного процесса на кроветворение.

4. Сильная корреляционная связь обнаруживалась между уровнем кальция и альбумина ($r=0,88$) и общего белка ($r=0,75$), менее выраженной и при этом отрицательной оказалась связь между концентрацией кальция и С-реактивного белка ($r=-0,61$); это связано с участием кальция во многих ферментативных реакциях, мышечном сокращении и воспалительной реакции.

5. Концентрация железа выражено коррелировала с уровнем преальбумина ($r=0,82$), а уровень фосфора – с уровнем азотистого баланса ($r=0,81$), что, вероятно, связано с низким уровнем общего белка у пациентов.

Таблица 3. Показатели минерального и электролитного обмена у пациентов в хроническом критическом состоянии после черепно-мозговой травмы**Table 3.** Indicators of mineral and electrolyte metabolism in chronic critical patients after traumatic brain injury

Показатель <i>Indicator</i>	<i>M±m / Me [Q₁; Q₃]</i>	Min-max	Референтные значения <i>Reference values</i>	Количество пациентов с показателями, выходящими за пределы референтных значений, n (%) <i>The number of patients outside the references values n (%)</i>
Магний, ммоль/л <i>Magnesium, mmol/l</i>	0,76±0,09	0,61–0,91	0,77–1,03	11 (44)
Калий, ммоль/л <i>Potassium, mmol/l</i>	4,1±0,7	3,1–5,0	3,5–5,1	1 (4)
Кальций, ммоль/л <i>Calcium, mmol/l</i>	2,22 [2,05; 2,33]	1,63–2,44	2,2–2,7	8 (32)
Фосфор, ммоль/л <i>Phosphorus, mmol/l</i>	1,16 [1,06; 1,24]	0,92–1,35	0,81–1,45	0 (0)
Железо, мкмоль/л <i>Ferrum, μmol/l</i>	7,5±4,1	1,5–16,7	10,7–32,2	17 (68)

В литературе описывается нарушение регуляции внутримозговой концентрации железа и снижение выработки нейротрофического фактора brain-derived neurotrophic factor (BDNF) и церулоплазмينا (ферроксидаза, которая принимает участие в регуляции уровня железа в клетках), эти факторы вырабатываются в ответ на ишемию головного мозга и увеличивают возможность противостоять ишемии нейронам. При этом выработка данных факторов у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями снижена, вследствие чего снижена возможность противостоять ишемическому повреждению, что было продемонстрировано как на лабораторных животных, так и на экспериментальной клеточной модели [16, 17]. С нормальным метаболизмом железа ассоциирована возможность клеток нервной системы противостоять повреждению [18].

Вероятно, уменьшение на фоне длительного течения заболевания как выработки, так и чувствительности к вышеуказанным факторам рецепторов и нарушение внутримозговой регуляции концентрации железа приводят к снижению концентрации железа в плазме крови.

Обсуждение

Учитывая высокие расходы на терапию пациентов в хроническом критическом состоянии, значимое влияние нутритивной поддержки на сохранение гомеостаза, целесообразна оценка и сравнение энергетических затрат покоя у данных пациентов с целью дальнейшей выработки основы нутритивной поддержки и дальнейшей тактики лечения не только в условиях отделений реанимации и интенсивной терапии, но и в отделениях паллиативной помощи и при домашнем уходе [19, 20]. Несмотря на то что вероятность возвращения пациента в хроническом критическом состоянии к жизни в социуме остается низкой, опыт убеждает в возможности возвращения части утраченных функций и уровня сознания у данной категории пациентов [21–23]. Терапия данной группы пациентов несет не только экономическую нагрузку, но и социальную [24–26]. В связи с этим следует продолжать дальнейшее изучение состояния пациентов

в хроническом критическом состоянии, несмотря на возникающие отрицательные доводы о необходимости продолжения терапии данных пациентов [1].

Существует возможность восстановления сознания и двигательных функций у этой категории пациентов, однако ее реализация ограничена соматическими и экономическими проблемами. Кроме того, существует проблема оценки и коррекции пищевого статуса у пациентов в хроническом критическом состоянии после тяжелых повреждений головного мозга, решение которой зависит от детального изучения метаболизма у этой категории пациентов.

Учитывая не только имеющиеся тенденции к снижению массы тела, уменьшению скелетной мускулатуры, жировой ткани, но и, как отмечено в литературе, толерантность к введению нутриентов в организм энтерально и парентерально, расчет потребностей у данной группы пациентов достаточно сложен [27–30]. У таких пациентов встречается и *overfeeding* – перекармливание, которое влечет за собой усиление процессов катаболизма и еще больше усугубляет недостаток в нутриентах [31, 32]; часто остается незамеченным состояние пациента, требующее большего объема нутритивной поддержки, чем он получает.

Заключение

Хроническое критическое состояние, вызванное повреждениями головного мозга, еще плохо изучено. Проведенное исследование продемонстрировало, что основными показателями метаболизма, свидетельствующими о наличии у пациента хронического критического состояния, являются нарушения белкового обмена (гипоальбуминемия, гипопроteinемия и снижение уровня трансферрина), нарушения ионного обмена (снижение концентрации магния и железа) вследствие продолжающихся процессов гиперкатаболизма, гиперметаболизма с момента первичного повреждения.

Полученные данные позволяют оптимизировать программу нутритивно-метаболической поддержки у данной категории пациентов.

Сведения об авторах

Петрова Марина Владимировна (Marina V. Petrova) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации медицинского института ФГАОУ ВО РUDH, заместитель директора по научно-клинической работе ФГБНУ ФНКЦ РР (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mail@petrovamv.ru

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

Сергеев Иван Владимирович (Ivan V. Sergeev) – врач анестезиолог-реаниматолог ФГБНУ ФНКЦ РР (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.ivansergeev@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9470-7896>

Шестопалов Александр Ефимович (Aleksandr E. Shestopalov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, главный научный сотрудник НИИ реабилитации ФГБНУ ФНКЦ РР (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ashest@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>

Лукьянец Олег Борисович (Oleg B. Lukyanets) – врач анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации ФГБНУ ФНКЦ РР (Москва, Российская Федерация)

E-mail: lukyanets.oleg@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4995-2443>

Литература

- Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? // *Respir. Care*. 1985. Vol. 30, N 5. P. 339–347. PMID: 10315661.
- Efron P.A., Mohr A.M., Bihorac A. et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery // *Surgery*. 2018. Vol. 164, N 2. P. 178–184. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.011>
- Stortz J.A., Mira J.C., Raymond S.L., Loftus T.J., Ozrazgat-Baslanti T., Wang Z. et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2018. Vol. 84, N 2. P. 342–349. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001758>
- Guirgis F.W., Brakenridge S., Sutcu S., Khadpe J.D., Robinson T., Westenbarger R. et al. The long-term burden of severe sepsis and septic shock: Sepsis recidivism and organ dysfunction // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2016. Vol. 81, N 3. P. 525–532. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001135> PMID: 27398984.
- Singer P. Preserving the quality of life: nutrition in the ICU // *Crit. Care*. 2019. Vol. 23 (Suppl. 1). P. 139. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2415-8>
- Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J. et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome // *Crit. Care Med*. 2017. Vol. 45, N 2. P. 253–262. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002074>
- Kahn J.M., Le T., Angus D.C., Cox C.E., Hough C.L., White D.B. et al.; Study Group Investigators. The epidemiology of chronic critical illness in the United States // *Crit. Care Med*. 2015. Vol. 43, N 2. P. 282–287. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000710> PMID: 25377018.
- Vanzant E.L., Lopez C.M., Ozrazgat-Baslanti T., Ungaro R., Davis R., Cuenca A.G. et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma // *J. Trauma Acute Care Surg*. 2014. Vol. 76, N 1. P. 21–29.
- Mackenzie T.A., Clark N.G., Bistran B.R., Flatt J.P., Hallowell E.M., Blackburn G.L. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients: a review and supporting data for a previously proposed technique // *J. Am. Coll. Nutr*. 1985. Vol. 4, N 5. P. 575–581. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.1985.10720100> PMID: 3932497.
- Burgos R., Bretón I., Cereda E., Desport J.C., Dziewas R., Genton L. et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology // *Clin. Nutr*. 2018. Vol. 37, N 1. P. 354–396. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
- Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia // *Acta Clin. Belg*. 2019. Vol. 74, N 1. P. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1516173>
- Stewart M.L., Biddle M., Thomas T. Evaluation of current feeding practices in the critically ill: a retrospective chart review // *Intensive Crit. Care Nurs*. 2017. Vol. 38. P. 24–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2016.05.004>
- Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., Lange K., Kranz A.J., Williams L.T. et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury // *Clin. Nutr*. 2016. Vol. 35, N 6. P. 1315–1322. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.009>
- Huang C.M., Lowes M.A., Cserti C., Alavi A. Hemoglobin levels and serum C-reactive protein in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa // *J. Cutan. Med. Surg*. 2019. Vol. 23, N 5. P. 501–506. DOI: <https://doi.org/10.1177/1203475419858963>
- Heidari B., Fazli M.R., Misaeid M.A., Heidari P., Hakimi N., Zeraati A.A. A linear relationship between serum high-sensitive C-reactive protein and hemoglobin in hemodialysis patients // *Clin. Exp. Nephrol*. 2015. Vol. 19, N 4. P. 725–731. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-014-1048-0>
- Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases // *Nat. Rev. Neurol*. 2009. Vol. 5, N 6. P. 311–322. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2009.54>
- Cheng B., Mattson M.P. NGF and bFGF protect rat hippocampal and human cortical neurons against hypoglycemic damage by stabilizing calcium homeostasis // *Neuron*. 1991. Vol. 7, N 6. P. 1031–1041. DOI: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90347-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90347-3)
- Chua A.C., Graham R.M., Trinder D., Olynyk J.K. The regulation of cellular iron metabolism // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci*. 2007. Vol. 44, N 5–6. P. 413–459. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408360701428257>
- Herridge M.S., Chu L.M., Matte A., Tomlinson G., Chan L., Thomas C. et al.; RECOVER Program Investigators (Phase 1: towards RECOVER); Canadian Critical Care Trials Group. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016. Vol. 194, N 7. P. 831–844. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2343OC> PMID: 26974173.
- Puthucherry Z.A., Denehy L. Exercise interventions in critical illness survivors: understanding inclusion and stratification criteria // *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2015. Vol. 191, N 12. P. 1464–1467. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1907LE>
- Шевелев О.А., Саидов Ш.Х., Петрова М.В., Чубарова М.А., Усманов Э.Ш. Краниocereбральная гипотермия как метод терапии нарушений температурного баланса головного мозга у пациентов в посткоматозном периоде // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020. № 1. С. 11–19.
- Усманов Э.Ш., Чубарова М.А., Саидов Ш.Х. Новые тенденции использования терапевтической гипотермии как метода нейропротекции при повреждениях головного мозга (обзор) // *Современные технологии в медицине*. 2020. № 5. С. 94–105.
- Шевелев О.А., Петрова М.В., Саидов Ш.Х., Чубарова М.А., Усманов Э.Ш., Прадхан Пранил и др. Коррекция нарушений теплового баланса головного мозга в терапии и реабилитации пациентов с церебральной патологией // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2019. № 4. С. 56–63.
- Soliman I.O., Cremer O.L., de Lange D.W., et al. The ability of intensive care unit physicians to estimate long-term prognosis in survivors of critical illness // *J. Crit. Care*. 2018. Vol. 43. P. 148–155.
- Detsky M.E., Harhay M.O., Bayard D.F., Delman A.M., Buehler A.E., Kent S.A. et al. Six-month morbidity and mortality among intensive care unit patients receiving life-sustaining therapy. a prospective cohort study // *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2017. Vol. 14, N 10. P. 1562–1570. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-875OC>
- Rose L., Istanboulian L., Allum L., Burry L., Dale C., Hart N. et al. Patient and family centered actionable processes of care and performance measures for persistent and chronic critical illness: a systematic review // *Crit. Care Explor*. 2019. Vol. 1, N 4. Article ID e0005. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000005>
- Nanas S., Kritikos K., Angelopoulos E., Siafaka A., Tsirikiki S., Poriazzi M. et al. Predisposing factors for critical illness poly-

- neuromyopathy in a multidisciplinary intensive care unit // *Acta Neurol. Scand.* 2008. Vol. 118, N 3. P. 175–181. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.00996.x>
28. Weber-Carstens S., Deja M., Koch S., Spranger J., Bubser F., Wernecke K.D. et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study // *Crit. Care.* 2010. Vol. 14, N 3. P. R119. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc9074>
29. de Jonghe B., Lacherade J.C., Sharshar T., Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37, N 10. Suppl. P. S309–S315. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6e64c>
30. Waldhausen E., Mingers B., Lippers P., Keser G. Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition // *Intensive Care Med.* 1997. Vol. 23, N 8. P. 922–923.
31. Masiero E., Agatea L., Mammucari C., Blaauw B., Loro E., Komatsu M. et al. Autophagy is required to maintain muscle mass // *Cell Metab.* 2009. Vol. 10, N 6. P. 507–515. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.008> PMID: 19945408.
32. Derde S., Vanhorebeek I., Güiza F., Derese I., Gunst J., Fahrenkrog B. et al. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits // *Endocrinology.* 2012. Vol. 153, N 5. P. 2267–2276. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2011-2068>

References

1. Girard K., Raffin T.A. The chronically critically ill: to save or let die? *Respir Care.* 1985; 30 (5): 339–47. PMID: 10315661.
2. Efron P.A., Mohr A.M., Bihorac A., et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism and the development of chronic critical illness after surgery. *Surgery.* 2018; 164 (2): 178–84. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.011>
3. Stortz J.A., Mira J.C., Raymond S.L., Loftus T.J., Ozrazgat-Baslanti T., Wang Z., et al. Benchmarking clinical outcomes and the immunocatabolic phenotype of chronic critical illness after sepsis in surgical intensive care unit patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018; 84 (2): 342–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001758>
4. Guirgis F.W., Brakenridge S., Sutchu S., Khadpe J.D., Robinson T., Westenbarger R., et al. The long-term burden of severe sepsis and septic shock: Sepsis recidivism and organ dysfunction. *J Trauma Acute Care Surg.* 2016; 81 (3): 525–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000001135> PMID: 27398984.
5. Singer P. Preserving the quality of life: nutrition in the ICU. *Crit Care.* 2019; 23 (Suppl 1): 139. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2415-8>
6. Mira J.C., Gentile L.F., Mathias B.J., et al. Sepsis pathophysiology, chronic critical illness, and persistent inflammation-immunosuppression and catabolism syndrome. *Crit Care Med.* 2017; 45 (2): 253–62. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002074>
7. Kahn J.M., Le T., Angus D.C., Cox C.E., Hough C.L., White D.B., et al.; Study Group Investigators. The epidemiology of chronic critical illness in the United States. *Crit Care Med.* 2015; 43 (2): 282–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000710> PMID: 25377018.
8. Vanzant E.L., Lopez C.M., Ozrazgat-Baslanti T., Ungaro R., Davis R., Cuenca A.G., et al. Persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome after severe blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014; 76 (1): 21–9.
9. Mackenzie T.A., Clark N.G., Bistran B.R., Flatt J.P., Hallowell E.M., Blackburn G.L. A simple method for estimating nitrogen balance in hospitalized patients: a review and supporting data for a previously proposed technique. *J Am Coll Nutr.* 1985; 4 (5): 575–81. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.1985.10720100> PMID: 3932497.
10. Burgos R., Bretón I., Cereda E., Desport J.C., Dziewas R., Genton L., et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr.* 2018; 37 (1): 354–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
11. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Acta Clin Belg.* 2019; 74 (1): 41–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1516173>
12. Stewart M.L., Biddle M., Thomas T. Evaluation of current feeding practices in the critically ill: a retrospective chart review. *Intensive Crit Care Nurs.* 2017; 38: 24–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.iccn.2016.05.004>
13. Chapple L.S., Deane A.M., Heyland D.K., Lange K., Kranz A.J., Williams L.T., et al. Energy and protein deficits throughout hospitalization in patients admitted with a traumatic brain injury. *Clin Nutr.* 2016; 35 (6): 1315–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.02.009>
14. Huang C.M., Lowes M.A., Cserti C., Alavi A. Hemoglobin levels and serum C-reactive protein in patients with moderate to severe hidradenitis suppurativa. *J Cutan Med Surg.* 2019; 23 (5): 501–6. DOI: <https://doi.org/10.1177/1203475419858963>
15. Heidari B., Fazli M.R., Misaeid M.A., Heidari P., Hakimi N., Zeraati A.A. A linear relationship between serum high-sensitive C-reactive protein and hemoglobin in hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2015; 19 (4): 725–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10157-014-1048-0>
16. Zuccato C., Cattaneo E. Brain-derived neurotrophic factor in neurodegenerative diseases. *Nat Rev Neurol.* 2009; 5 (6): 311–22. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.54>
17. Cheng B., Mattson M.P. NGF and bFGF protect rat hippocampal and human cortical neurons against hypoglycemic damage by stabilizing calcium homeostasis. *Neuron.* 1991; 7 (6): 1031–41. DOI: [https://doi.org/10.1016/0896-6273\(91\)90347-3](https://doi.org/10.1016/0896-6273(91)90347-3)
18. Chua A.C., Graham R.M., Trinder D., Olynyk J.K. The regulation of cellular iron metabolism. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2007; 44 (5–6): 413–59. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408360701428257>
19. Herridge M.S., Chu L.M., Matte A., Tomlinson G., Chan L., Thomas C., et al.; RECOVER Program Investigators (Phase 1: towards RECOVER); Canadian Critical Care Trials Group. The RECOVER Program: Disability Risk Groups and 1-Year Outcome after 7 or More Days of Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 194 (7): 831–44. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201512-2343OC> PMID: 26974173.
20. Puthuchery Z.A., Denehy L. Exercise interventions in critical illness survivors: understanding inclusion and stratification criteria. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191 (12): 1464–7. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1907LE>
21. Shevelev O.A., Saidov Sh.Kh., Petrova M.V., Chubarova M.A., Usmanov E.Sh. Craniocerebral Hypothermia as a therapeutic treatment option for thermal balance disturbances in post-comatose patients. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina: meditsinskaya reabilitatsiya [Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation].* 2020; 2 (1): 11–9. (in Russian)
22. Usmanov E.Sh., Chubarova M.A., Saidov Sh.Kh. Emerging trends in the use of therapeutic hypothermia as a method for neuroprotection in brain damage (review). *Sovremennye tekhnologii v meditsine [Modern Technologies in Medicine].* 2020; 12 (5): 94–105. DOI: <https://doi.org/10.17691/stm2020.12.5.11> (in Russian)
23. Shevelev O.A., Petrova M.V., Saidov Sh.Kh., Chubarova M.A., Usmanov E.Sh., Pranil Pradkhan, et al. Correction of cerebral thermal balance disruption in therapy and rehabilitation of patients with cerebral pathology. *Fizicheskaya i reabilitatsionnaya meditsina: meditsinskaya reabilitatsiya [Physical and Rehabilitation Medicine, Medical Rehabilitation].* 2019; 1 (4): 56–63. (in Russian)
24. Soliman I.O., Cremer O.L., de Lange D.W., et al. The ability of intensive care unit physicians to estimate long-term prognosis in survivors of critical illness. *J Crit Care.* 2018; 43: 148–55.

25. Detsky M.E., Harhay M.O., Bayard D.F., Delman A.M., Buehler A.E., Kent S.A., et al. Six-month morbidity and mortality among intensive care unit patients receiving life-sustaining therapy: a prospective cohort study. *Ann Am Thorac Soc.* 2017; 14 (10): 1562–70. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201611-875OC>
26. Rose L., Istanboulian L., Allum L., Burry L., Dale C., Hart N., et al. Patient and family centered actionable processes of care and performance measures for persistent and chronic critical illness: a systematic review. *Crit Care Explor.* 2019; 1 (4): e0005. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCE.0000000000000005>
27. Nanas S., Kritikos K., Angelopoulos E., Siafaka A., Tsirikiki S., Poriazi M., et al. Predisposing factors for critical illness polyneuropathy in a multidisciplinary intensive care unit. *Acta Neurol Scand.* 2008; 118 (3): 175–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2008.00996.x>
28. Weber-Carstens S., Deja M., Koch S., Spranger J., Bubser F., Wernecke K.D., et al. Risk factors in critical illness myopathy during the early course of critical illness: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010; 14 (3): R119. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc9074>
29. de Jonghe B., Lacherade J.C., Sharshar T., Outin H. Intensive care unit-acquired weakness: risk factors and prevention. *Crit Care Med.* 2009; 37 (10 suppl): S309–15. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6e64c>
30. Waldhausen E., Mingers B., Lippers P., Keser G. Critical illness polyneuropathy due to parenteral nutrition. *Intensive Care Med.* 1997; 23 (8): 922–3.
31. Masiero E., Agatea L., Mammucari C., Blaauw B., Loro E., Komatsu M., et al. Autophagy is required to maintain muscle mass. *Cell Metab.* 2009; 10 (6): 507–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2009.10.008> PMID: 19945408.
32. Derde S., Vanhorebeek I., Güiza F., Derese I., Gunst J., Fahrenkrog B., et al. Early parenteral nutrition evokes a phenotype of autophagy deficiency in liver and skeletal muscle of critically ill rabbits. *Endocrinology.* 2012; 153 (5): 2267–76. DOI: <https://doi.org/10.1210/en.2011-2068>

Для корреспонденции

Белых Наталья Анатольевна – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России
 Адрес: 390026, Российская Федерация, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9
 Телефон: (900) 605-13-52
 E-mail: nbelyh68@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>

Белых Н.А.¹, Блохова Е.Э.¹, Лебедева И.Н.², Никифоров А.А.¹, Хлынцева К.В.²,
 Никифорова Л.В.¹

Оценка взаимосвязи показателей липидного и углеводного профиля с уровнем обеспеченности организма витамином D у детей в зависимости от индекса массы тела

Assessment of relationship of lipid and carbon profile indicators with vitamin D supply in children depending on body mass index

Belykh N.A.¹, Blokhova E.E.¹,
 Lebedeva I.N.², Nikiforov A.A.¹,
 Khlyntseva K.V.², Nikiforova L.V.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 390026, г. Рязань, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение Рязанской области «Областная детская клиническая больница имени Н.В. Дмитриевой», 390039, г. Рязань, Российская Федерация

¹ Ryazan State Medical University named after academician I.P. Pavlov of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 390026, Ryazan, Russian Federation

² Ryazan Regional Children's Clinical Hospital named after N.V. Dmitrieva, 390039, Ryazan, Russian Federation

Дети с избыточной массой тела представляют особо уязвимую группу по гиповитаминозу D. Клинические исследования, посвященные связи дефицита витамина D (VD) с метаболическими факторами риска кардиоваскулярных нарушений, противоречивы, а в отношении детей младшего школьного возраста, имеющих избыточную массу тела и ожирение, недостаточны.

Цель исследования – изучение взаимосвязи показателей липидного и углеводного обмена и обеспеченности организма витамином D у детей в зависимости от индекса массы тела.

Материал и методы. Поперечное (одномоментное) исследование проведено на выборке 154 детей с разными массо-ростовыми показателями в возрасте

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Белых Н.А., Блохова Е.Э., Лебедева И.Н., Никифоров А.А., Хлынцева К.В., Никифорова Л.В. Оценка взаимосвязи показателей липидного и углеводного профиля с уровнем обеспеченности организма витамином D у детей в зависимости от индекса массы тела // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 112–121. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-112-121>

Статья поступила в редакцию 14.04.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Belykh N.A., Blokhova E.E., Lebedeva I.N., Nikiforov A.A., Khlyntseva K.V., Nikiforova L.V. Assessment of relationship of lipid and carbon profile indicators with vitamin D supply in children depending on body mass index. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 112–21. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-112-121> (in Russian)

Received 14.04.2021. **Accepted** 22.07.2021.

8–10 лет (74 девочки, 80 мальчиков). Выделено 3 группы исследования: 1-я группа – 44 ребенка с ожирением, 2-я группа – 58 детей с избыточной массой тела, 3-я группа – 52 человека с нормальной массой тела. Всем детям определяли в сыворотке крови уровень 25(OH)D, паратгормона (ПТГ), кальция (Ca), фосфора (P), общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), β -липопротеинов, глюкозы, инсулина, активность аланин- (АЛТ) и аспаратаминотрансферазы (АСТ), а также рассчитывали индекс инсулинорезистентности (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance, HOMA-IR).

Результаты. Дефицит витамина D у детей с ожирением встречался почти в 2,3 раза чаще, чем у детей с избыточной массой тела ($p=0,002$), и в 2,8 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела ($p=0,001$). Показатели липидного и углеводного обмена находились в физиологических пределах, однако у детей с ожирением они значительно превышали показатели здоровых детей ($p<0,05$). В ходе сравнения результатов биохимических исследований выявлено, что дети с дефицитом VD имели статистически значимо более высокие медианы концентрации ПТГ, ХС, ТГ, глюкозы, инсулина, активности АЛТ, АСТ, HOMA-IR и более низкую концентрацию P и Ca по сравнению с детьми, имеющими нормальное содержание микронутриента в крови ($p<0,05$). Медианы уровней АЛТ, АСТ, ХС, β -липопротеинов, ТГ, глюкозы и HOMA-IR у детей с ожирением и дефицитом VD были статистически значимо выше, чем у детей с нормальной массой тела, имеющих дефицит VD, и здоровых детей с оптимальной концентрацией 25(OH)D в сыворотке крови. При этом отсутствовали статистически значимые различия между показателями липидного и углеводного обмена в группе здоровых детей с нормальной обеспеченностью VD и гиповитаминозом D.

Заключение. Дефицит витамина D является важным предиктором формирования осложнений ожирения, он усугубляет риск развития кардиометаболических расстройств у детей, страдающих ожирением, в младшем школьном возрасте.

Ключевые слова: дети, ожирение, витамин D, дефицит витамина D, кардиометаболические расстройства

Overweight children represent a particularly vulnerable group for hypovitaminosis D. Clinical studies on the relationship between vitamin D (VD) deficiency and metabolic risk factors for cardiovascular disorders are controversial, and for children of primary school age who have overweight and obesity are insufficient.

The aim of the research was to study the relationship between lipid and carbohydrate metabolism indicators and VD status in children, depending on the body mass index.

Material and methods. A cross-sectional (one-step) study was carried out on a sample of 154 children with different weight of 8–10 years old (74 girls, 80 boys). Three groups of research participants were identified: group 1 – 44 obese, group 2 – 58 overweight, group 3 – 52 children with normal body weight. For all children, the serum level of 25(OH)D, parathyroid hormone (PTH), calcium (Ca), phosphorus (P), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), total cholesterol (TC), triglycerides (TG), β -lipoproteins, glucose, insulin was determined, and Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) was also calculated.

Results. VD deficiency in obese children was found almost 2.3 fold more often than in overweight ($p=0.002$) and 2.8 fold more often than in children with normal body weight ($p=0.001$). Indicators of lipid and carbohydrate metabolism were within physiological limits. However, in obese children they significantly exceeded the indicator of healthy children ($p<0.05$). When comparing the results of biochemical studies, it was revealed that children with VD deficiency [25(OH)D <20 ng/ml] had statistically significantly higher medians of PTH, TC, TG, ALT, AST, glucose, insulin, HOMA-IR and lower P and Ca level compared with children with normal micronutrient blood content ($p<0.05$). The medians of ALT, AST, TC, β -lipoproteins, TG, glucose, insulin and HOMA-IR levels in obese children with VD deficiency were statistically significantly higher than in children with normal body weight and VD deficiency and in healthy children with an optimal concentration of 25(OH)D. At the same time, there was no statistically significant difference between the indicators of lipid and carbohydrate metabolism in the group of healthy children with normal VD status and its deficiency.

Conclusion. VD deficiency is an important predictor of obesity complications and it exacerbates the risk of cardiometabolic disorders in children who are obese in the early school years.

Keywords: children, obesity, vitamin D, vitamin D deficiency, cardiometabolic disorders

Рост распространенности ожирения в детской популяции – одна из проблем современного здравоохранения. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2018), количество детей с ожирением к концу 2025 г. может превысить 70 млн только в возрастной группе от 0 до 5 лет [1]. Детское ожирение имеет серьезные последствия на протяжении всей жизни. В краткосрочной перспективе у таких детей возможны психологические нарушения (депрессия, беспокойство, низкая самооценка, ряд эмоциональных и поведенческих расстройств), они чаще страдают бронхиальной астмой, заболеваниями костно-мышечной системы [2]. В дальнейшем у них возрастает риск формирования метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии, таких как артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз [3]. В долгосрочной пер-

спективе детское ожирение увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, некоторых видов рака и заболеваний опорно-двигательного аппарата, что может привести к инвалидности и преждевременной смерти [4].

Одновременно с ожирением все более актуализируется проблема низкой обеспеченности населения витамином D (VD). В настоящее время гиповитаминоз D среди детского населения регистрируется во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации [5–7].

Долгое время основной физиологической ролью VD в организме считалась регуляция гомеостаза кальция и фосфора. Однако в последние годы VD рассматривают как гормон, имеющий рецепторы в большинстве тканей организма и выполняющий множество неклассических

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study participants

Группа Group	Z-score ИМТ/возраст BMI-for-Age Z-score	n	Возраст, годы Age, years Me (min; max)	Пол / Gender		Z-score ИМТ/возраст BMI-for-Age Z-score Me (min; max)
				девочки, n (%) girls, n (%)	мальчики, n (%) boys, n (%)	
1	SDS >+2	44	10 (8; 10)	22 (50,0)	22 (50,0)	2,8 (2,0; 3,5)
2	SDS от +1 до +2	58	10 (8; 10)	18 (31,0)	40 (69,0)	1,1 (1,0; 1,9)
3	SDS от -1 до +1	52	9 (8; 10)	34 (65,0)	18 (35,0)	0,2 (-0,9; 0,9)
	p_{1-2}		1,000	0,279	0,279	<0,001
	p_{1-3}		1,000	0,434	0,434	<0,001
	p_{2-3}		1,000	0,023	0,023	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: ИМТ – индекс массы тела.

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

биологических функций. Так, ко внескостным эффектам VD относятся регуляция клеточной пролиферации и дифференцировки клеток, ингибирование синтеза ренина и ангиогенеза, стимуляция выработки инсулина, активация образования макрофагов и др. [8].

Дети с избыточной массой тела представляют собой особо уязвимую группу по гиповитаминозу D, который

в последние годы ассоциируют с рисками для здоровья, аналогичными при ожирении [9]. Так, по данным N. Mirhosseini и соавт. (2018), дефицит VD может играть определенную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [10]. Также существует мнение о позитивном влиянии дотации VD на метаболизм у взрослых людей с хронической сердечно-сосудистой патологией. N. Schroten и соавт. (2013) наблюдали снижение активности ренина плазмы крови у 101 пациента со стабильной сердечной недостаточностью через 6 нед приема 2000 ME VD [11]. Исследовательская группа VINDICATE (Vitamin D treating patients with Chronic heart failure) отмечала значительное улучшение сердечной функции у 229 пациентов с хронической сердечной недостаточностью после приема 4000 ME VD в течение 1 года [12]. Однако несколько опубликованных метаанализов и систематических обзоров не обнаружили положительного влияния VD на течение сердечно-сосудистых заболеваний. J. Ford и соавт. (2014), например, высказались о недостаточном количестве данных в поддержку использования VD как добавки для снижения частоты развития сердечно-сосудистой патологии [13]. В своем систематическом обзоре L. Wang и соавт. (2010) отметили статистически незначимое снижение частоты сердечно-сосудистых заболеваний при приеме умеренных доз VD. А Р. Мао и соавт. (2013) также обнаружили, что ни добавки VD, ни добавки кальция не повлияли на частоту развития инфаркта миокарда или инсульта [14].

Однако большинство современных исследований обосновывают негативное влияние низкого уровня 25(OH)D в сыворотке крови на состояние сердечно-сосудистой системы и связывают это прежде всего с ролью микронутриента в регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Так, ген ренина имеет VD-чувствительный элемент, посредством которого он оказывает регулирующее воздействие на транскрипцию и производство ренина, который, в свою очередь, воздействуя на ангиотензин, запускает ряд процессов, способствующих образованию ангиотензина II, действующего как вазоконстриктор [15].

Данных о роли дефицита VD как фактора риска возникновения и прогрессирования кардиоваскулярных расстройств у младших школьников мало. В связи

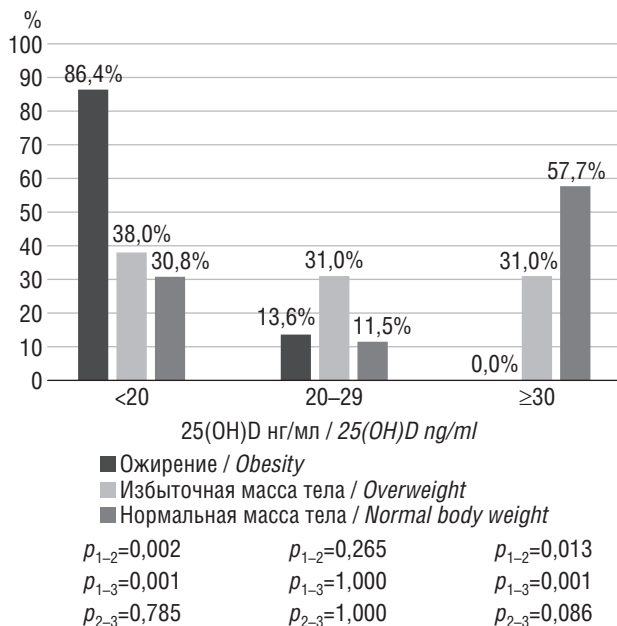


Рис. 1. Обеспеченность детей витамином D в зависимости от индекса массы тела (%)

$p\chi^2_{1-2}$ – статистическая значимость различий между показателями групп детей с ожирением и избыточной массой тела; $p\chi^2_{1-3}$ – статистическая значимость различий между показателями групп детей с ожирением и нормальной массой тела; $p\chi^2_{2-3}$ – статистическая значимость различий между показателями групп детей с избыточной и нормальной массой тела.

Fig. 1. Children vitamin D status depending on body mass index (%)

$p\chi^2_{1-2}$ – statistical significance of differences between indicators of groups of children with obesity and overweight; $p\chi^2_{1-3}$ – statistical significance of differences between indicators of groups of children with obesity and normal body weight; $p\chi^2_{2-3}$ – statistical significance of differences between indicators of groups of children with overweight and normal body weight.

Таблица 2. Показатели минерального, липидного и углеводного обмена в зависимости от индекса массы тела детей (Me [25; 75])

Table 2. Indicators of mineral, lipid and carbohydrate metabolism depending on the body mass index of children (Me [25; 75])

Показатель Indicator	Референсные значения Reference values	1-я группа Z-score ИМТ/возраст >+2 SDS Group 1 BMI-for-Age Z-score >+2 SDS (n=22)	2-я группа Z-score ИМТ/возраст +1 до +2 SDS Group 2 BMI-for-Age Z-score +1 до +2 SDS (n=29)	3-я группа Z-score ИМТ/возраст -1 до +1 SDS Group 3 BMI-for-Age Z-score -1 до +1 SDS (n=26)	$P_{к-в, 1-2}$	$P_{к-в, 1-3}$	$P_{к-в, 2-3}$
25(OH)D, нг/мл / 25(OH)D, ng/ml		12,5 [5,7; 19,1]	23,6 [11,3; 34,5]	32,6 [15,9; 44,4]	0,014	0,001	0,080
ПТГ, пг/мл / PTH, pg/ml	10,0–65,0	28,3 [23,2; 38,3]	25,1 [20,9; 32,6]	27,2 [19,9; 33,5]	0,210	0,562	0,227
Ca, ммоль/л / Ca, mmol/l	2,3–2,8	2,3 [2,2; 2,4]	2,5 [2,4; 2,5]	2,5 [2,5; 2,7]	0,031	0,000	0,021
P, ммоль/л / P, mmol/l	1,1–2,0	1,2 [1,1; 1,2]	1,2 [1,2; 1,3]	1,3 [1,2; 1,5]	0,011	0,001	0,362
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	<40,0	35,0 [32,0; 38,0]	20,0 [18,0; 24,0]	13,0 [11,0; 16,0]	0,000	0,000	0,000
АСТ, Ед/л / AST, U/l	<40,0	34,0 [32,0; 36,0]	22,0 [20,0; 26,0]	21,0 [17,0; 25,0]	0,000	0,000	0,851
ХС, ммоль/л / TC, mmol/l	2,8–5,5	4,8 [4,4; 5,2]	4,4 [4,0; 4,5]	3,9 [3,8; 4,4]	0,003	0,001	0,018
β -Липопroteины, Ед/л β -Lipoproteins, U/l	35,0–55,0	45,0 [40,0; 50,0]	40,0 [37,0; 42,0]	35,0 [32,0; 36,0]	0,021	0,000	0,000
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	0,3–1,5	1,4 [1,3; 1,5]	0,7 [0,5; 0,9]	0,5 [0,5; 0,7]	0,000	0,000	0,020
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	3,4–6,1	4,3 [4,1; 4,5]	4,1 [3,8; 4,4]	3,6 [3,4; 3,7]	0,152	0,000	0,000
Инсулин, мкЕд/мл / Insulin, μ U / ml	3,0–20,0	15,5 [14,9; 16,0]	10,8 [9,0; 13,3]	7,8 [5,0; 9,9]	0,000	0,000	0,010
НОМА-IR	<3,2	2,9 [2,8; 3,2]	2,0 [1,7; 2,5]	1,3 [0,8; 1,5]	0,000	0,000	0,000

Здесь и в табл. 3, 4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Here and in tables 3, 4: explanation of abbreviations is given in the text.

с этим изучение данной проблемы представляется интересным, особенно среди детей с ожирением, которые формируют группу риска по развитию хронической патологии.

Цель исследования – изучение взаимосвязи показателей липидного и углеводного обмена и обеспеченности организма VD у детей в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы

Поперечное (одномоментное) исследование проведено на выборке 154 детей с разными массо-ростовыми показателями. Среди обследованных детей были 74 (48,0%) девочки и 80 (52,0%) мальчиков младшего школьного возраста (средний возраст составил $9,4 \pm 0,7$ года). Все дети европеоидной расы, постоянно проживают в Рязани.

Критерии включения в исследование: отсутствие острых или обострения хронических заболеваний на момент включения в исследование; отсутствие приема витаминно-минеральных комплексов в течение не менее 6 мес до включения в исследование, отсутствие хронических заболеваний почек, печени, желудочно-кишечного тракта, а также подписанное информированное согласие родителя ребенка на его участие в исследовании.

Исследования осуществляли на базах ГБУ РО «Городская детская поликлиника № 1» (главный врач – С.А. Якимович), ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой» (главный врач – канд. мед. наук И.Н. Лебедева), Центральная научно-исследовательская лаборатория ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (заведующий – канд. мед. наук, доцент А.А. Никифоров).

Все стадии исследования не противоречили законодательству РФ. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Родителям была предоставлена надлежащая информация об участии в исследовании и получено их информированное согласие.

Антропометрические измерения проводили в ходе профилактического медицинского осмотра подготовленные медицинские работники в соответствии со стандартизированным протоколом, разработанным ВОЗ [16]. Физическое развитие детей оценивали с использованием программы WHO AnthroPlus (2009) [17]. Рассчитывали следующие показатели: отношение массы тела к возрасту (Weight-for-Age Z-score, WAZ), ИМТ к возрасту (BMI-for-Age Z-score, BAZ). Интерпретацию полученных значений Z-score проводили по критериям: недостаточность питания – при <-2 SDS, пониженное питание – от -2 до -1 SDS, норма – от -1 до $+1$ SDS, избыточная масса тела – при SDS от $+1$ до $+2$, ожирение – при SDS $>+2$ [18].

Таблица 3. Антропометрические и биохимические показатели в зависимости от обеспеченности витамином D детей [Me [25; 75], n=154]

Table 3. Anthropometric and biochemical parameters depending on children vitamin D status [Me [25; 75], n=154]

Показатель Indicator	Лица с концентрацией 25(OH)D Persons with a concentration of 25(OH)D			P _{к-ш, 1-2}	P _{к-ш, 1-3}	P _{к-ш, 2-3}
	<20 нг/мл / <20 ng/ml (n=76)	20-29 нг/мл / 20-29 ng/ml (n=30)	>30 нг/мл / 20-29 ng/ml (n=48)			
Z-score ИМТ/возраст BMI-for-Age Z-score	2,0 [1,01; 2,9]	1,4 [1,0; 1,9]	0,8 [-0,3; 1,0]	0,150	0,000	0,001
ПТГ, пг/мл / PTH, pg/ml	32,1 [25,5; 39,3]	24,5 [20,1; 36,2]	23,2 [18,3; 29,0]	0,041	0,009	0,649
Ca, ммоль/л / Ca, mmol/l	2,4 [2,3; 2,5]	2,5 [2,4; 2,6]	2,7 [2,5; 2,7]	0,001	0,000	0,129
P, ммоль/л / P, mmol/l	1,2 [1,1; 1,2]	1,3 [1,2; 1,3]	1,7 [1,7; 1,8]	0,006	0,000	0,000
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	28 [19; 36]	24 [18; 30]	14 [11,5; 18]	0,407	0,000	0,001
АСТ, Ед/л / AST, U/l	29 [22; 34]	25 [22; 31]	20 [18; 24]	0,272	0,000	0,007
ХС, ммоль/л / TC, mmol/l	4,4 [3,7; 4,8]	4,3 [3,9; 4,6]	4,1 [3,8; 4,4]	0,963	0,035	0,035
β-Липопротеины, Ед/л β-Lipoproteins, U/l	40 [36; 46]	39 [36; 42]	36 [33; 40]	0,296	0,059	0,217
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	1,2 [0,5; 1,4]	0,9 [0,5; 1,1]	0,6 [0,5; 0,8]	0,041	0,017	0,015
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,1 [3,7; 4,4]	4,2 [4; 4,4]	3,6 [3,45; 3,8]	0,696	0,001	0,001
Инсулин, мкЕд/мл Insulin, μU/ml	14,5 [8,1; 15,6]	13,1 [9,5; 15,0]	9,0 [7,3; 10,4]	0,150	0,000	0,015
НОМА-IR	2,6 [1,5; 2,9]	2,6 [1,8; 2,7]	1,4 [1,2; 1,7]	0,827	0,000	0,002

По данным антропометрии были сформированы 3 группы: 1-ю группу составили 44 ребенка с ожирением (22 девочки, 22 мальчика), 2-ю группу – 58 детей с избыточной массой тела (18 девочек, 40 мальчиков), 3-ю группу – 52 ребенка с нормальной массой тела (34 девочки, 18 мальчиков). Медиана (Me) ИМТ составила 19,1 [14,7; 28,8]. Характеристика групп представлена в табл. 1.

Всем детям определяли в сыворотке концентрации 25(OH)D, паратгормона (ПТГ), глюкозы, инсулина, триглицеридов (ТГ), активность аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), уровни β-липопротеинов, холестерина (ХС), кальция (Ca), фосфора (P). Забор крови натошак из локтевой вены выполняла про-

цедурная медицинская сестра в условиях манипуляционного кабинета на базе ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой».

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа (наборы DAsource 25OH Vitamin D Total ELISA Kit, Diasource, Испания) в условиях Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. За нормальное содержание VD принимали концентрацию 25(OH)D>30 нг/мл, недостаточное – 21–30 нг/мл, дефицит – <20 нг/мл [19]. Содержание ПТГ определяли методом иммунорадиометрического анализа (наборы IRMA PTH, Immunotech, Чехия), инсулин – иммунохемилюминесцентным методом на анализаторе «Roche

Таблица 4. Коэффициенты корреляции Спирмена между концентрацией 25(OH)D и Z-score индекс массы тела/возраст и биохимическими показателями

Table 4. Spearman's correlation coefficients between 25(OH)D level and Z-score body mass index/age and biochemical parameters

Показатель Indicator	Z-score ИМТ/возраст / BMI-for-Age Z-score		25(OH)D, нг/мл / 25(OH)D, ng/ml	
	r	p	r	p
Z-score ИМТ/возраст / BMI-for-Age Z-score	–	–	-0,480	<0,05
25(OH)D, нг/мл / 25(OH)D, ng/ml	-0,480	<0,05	–	–
ПТГ, пг/мл / PTH, pg/ml	0,122	≥0,05	-0,441	<0,05
Ca, ммоль/л / Ca, mmol/l	-0,512	<0,05	0,799	<0,05
P, ммоль/л / P, mmol/l	-0,512	<0,05	0,873	<0,05
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	0,816	<0,05	-0,471	<0,05
АСТ, Ед/л / AST, U/l	0,626	<0,05	-0,427	<0,05
ХС, ммоль/л / TC, mmol/l	0,448	<0,05	-0,216	≥0,05
β-Липопротеины, Ед/л / β-Lipoproteins, U/l	0,616	<0,05	-0,234	<0,05
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	0,717	<0,05	-0,332	<0,05
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	0,817	<0,05	-0,365	<0,05
Инсулин, мкЕд/мл / Insulin, μU/ml	0,740	<0,05	-0,341	<0,05
НОМА-IR	0,850	<0,05	-0,400	<0,05

Cobas e8000 602» (Roche Cobas, Швейцария). Содержание общего Са, Р, β -липопротеинов, ТГ, ХС, глюкозы, а также активность АЛТ, АСТ измеряли на биохимическом анализаторе «Mindray BS-400» (Mindray, Китай). Для оценки чувствительности тканей к инсулину рассчитывали индекс инсулинорезистентности НОМА-IR по формуле: [иммунореактивный инсулин натощак (ИРИ) \times глюкоза крови натощак] / 22,5 (в норме – ниже 3,2 Ед) [20].

Для статистического анализа использовали пакет программ Statistica 12. Непрерывные переменные были представлены в виде медиан с интерквартильным размахом (25–75-й процентиля). Категориальные переменные определяли в процентах. Анализ нормальности распределения значений исследованных признаков выполнен при помощи критерия Шапиро–Уилка. При сравнении непрерывных переменных по группам использовали критерий Краскела–Уоллиса (для парных сравнений – критерий Манна–Уитни). Степень взаимосвязей оценивали с вычислением парных коэффициентов корреляции Спирмена (r). Для определения связи между двумя категориальными переменными использовали критерий χ^2 . Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

По результатам проведенного исследования выявлено, что дефицит VD имел место у 76 (49,4%) обследованных детей, недостаточность – у 30 (19,5%), а нормальная обеспеченность встречалась лишь у 48 (31,1%) детей.

При этом дефицит VD у детей с ожирением встречался в 2,3 раза чаще, чем у детей с избыточной массой тела ($p=0,002$), и в 2,8 раза чаще, чем у детей с нормальной массой тела ($p=0,001$) (рис. 1). Нормальная обеспеченность VD у детей с избыточной массой выявлялась почти в 2 раза реже, чем у здоровых детей. Ни у одного ребенка 1-й группы не определено нормальной концентрации 25(OH)D в сыворотке крови. Статистически значимых гендерных различий среди оцениваемых групп не выявлено ($p > 0,05$).

В сравниваемых группах были сопоставлены медианы показателей минерального, липидного и углеводного обмена в зависимости от ИМТ (табл. 2).

Содержание ПТГ в сыворотке крови находилось в пределах референсных значений, статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Медиана уровня Са в крови составила 2,46 [2,36; 2,54] ммоль/л, что соответствовало норме. Однако в группе детей с ожирением Me находилась на нижней границе нормы и была статистически значимо ниже по сравнению с показателем детей 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$). При этом выявлено, что при увеличении ИМТ уровень Са значимо снижался ($r=-0,51$, $p < 0,05$), а у 7 (32,0%) детей с наиболее высоким ИМТ отмечалось состояние гипокальциемии ($p=0,014$).

Содержание Р в сыворотке крови у всех детей находилось в пределах физиологической нормы. Однако в группе детей с ожирением и избыточной массой тела

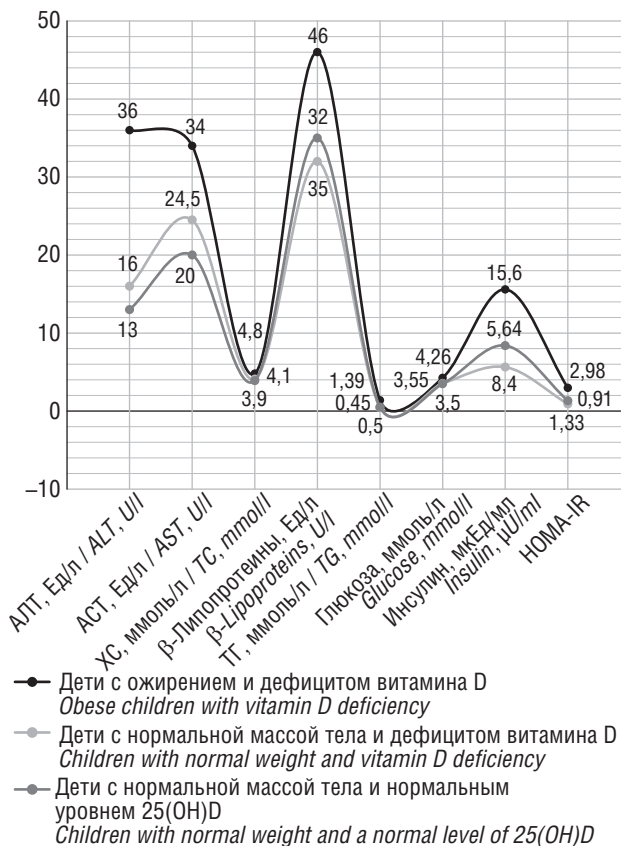


Рис. 2. Сравнение медианных значений биохимических показателей в зависимости от индекса массы тела и обеспеченности витамином D

Fig. 2. Comparison of median values of biochemical parameters depending on body mass index and vitamin D status

содержание микронутриента было статистически значимо ниже показателя здоровых сверстников ($p < 0,05$). Установлена отрицательная корреляционная связь между ИМТ и уровнем Р ($r=-0,51$, $p < 0,05$).

При оценке липидного и углеводного обмена (АЛТ, АСТ, ХС, ТГ, β -липопротеины, глюкоза, инсулин) выявлено, что в целом показатели во всех группах находились в физиологических пределах. Однако при сравнении их между группами были выявлены следующие особенности. Медиана активности АЛТ у детей 1-й группы в 1,8 раза превышала показатель детей 2-й группы ($p < 0,001$) и была более чем в 2,5 раза ниже значения у здоровых детей ($p < 0,001$). Причем у мальчиков с ожирением данный показатель был выше по сравнению с девочками этой группы ($p=0,003$). Медиана активности АСТ в сыворотке крови детей с ожирением также превышала значение в группе детей, имеющих избыточную массу тела ($p < 0,001$) и нормальные показатели ИМТ ($p < 0,001$). Уровни ХС, ТГ и β -липопротеинов имели прямую умеренную корреляционную связь с ИМТ ($p < 0,05$), а медианы этих показателей у детей с ожирением статистически значимо превышали значения у детей с избыточной и нормальной массой тела ($p < 0,005$).

Оценив индекс НОМА-IR, мы пришли к выводу, что с увеличением ИМТ данный показатель возрастает. При этом у 5 (23,0%) детей с ожирением НОМА-IR превысил

допустимые нормальные значения, несмотря на нормальные изолированные уровни глюкозы и инсулина ($p=0,057$).

В ходе сопоставления медианы антропометрических и биохимических показателей, зарегистрированных в соответствии со статусом VD, выявлены следующие особенности (табл. 3). Дети с дефицитом VD имели более высокий ИМТ. Концентрация ПТГ, общего ХС, ТГ, глюкозы, инсулина, активность АЛТ и АСТ, а также НОМА-IR у них превышали таковые у детей, имеющих нормальное содержание микронутриента ($p<0,05$), а концентрация Р и Са была ниже ($p<0,05$).

У детей с недостаточным VD-статусом выявлены статистически значимо более высокие показатели ИМТ, ТГ, АЛТ, АСТ, НОМА-IR и сниженный уровень Са по сравнению с детьми, оптимально обеспеченными витамином D ($p<0,05$). Статистически значимых различий по уровню β -липопротеинов между группами не выявлено ($p>0,05$).

У детей с дефицитом VD уровни ПТГ и ТГ в 1,3 раза ($p<0,05$) превышали аналогичные показатели детей с недостаточной обеспеченностью VD.

Оценивая корреляционные связи между уровнем 25(OH)D и показателями минерального, липидного и углеводного обмена, мы выявили, что со снижением концентрации 25(OH)D в сыворотке крови значимо повышаются уровни ПТГ, β -липопротеинов, ТГ, глюкозы, инсулина, активность АЛТ, АСТ и НОМА-IR (табл. 4). При этом статистически значимо снижаются уровни Са и Р. Таким образом, данные изменения свидетельствуют о том, что дефицит витамина D у детей 8–10 лет является фактором риска кардиометаболических нарушений в более старшем возрасте.

Медианы активности АЛТ, АСТ и концентрации ХС, β -липопротеинов, ТГ, глюкозы, инсулина и НОМА-IR у детей с ожирением и дефицитом VD статистически значимо превышали показатели детей с нормальной массой тела, имеющих дефицит VD, и здоровых детей с достаточной концентрацией 25(OH)D (рис. 2). При этом статистически значимой разницы показателей липидного и углеводного обмена в группе детей с Z-score ИМТ/возраст от -1 до +1 SDS с нормальной обеспеченностью VD и гиповитаминозом D не отмечалось.

Обсуждение

Гиповитаминоз D – довольно распространенное явление в детском возрасте, он чаще встречается у детей

с ожирением. Полученные данные совпадают с результатами предыдущих исследований [21, 22].

Считается, что взаимосвязь антропометрических и биохимических маркеров сердечно-сосудистых рисков с высокой распространенностью гиповитаминоза D косвенна, так как это является следствием малоподвижного образа жизни, снижения активности и пребывания на свежем воздухе, а также нерационального питания, которые приводят к прогрессивному накоплению жировой массы. Так, в работах А. Skinner и соавт. (2015) и Т. Durá-Travé и соавт. (2017) именно ожирение, а не недостаточная обеспеченность VD положительно коррелировали с дислипидемией [23, 24]. Тем не менее разные авторы описывают сильные корреляционные связи между низким VD-статусом и различными компонентами липидного профиля [25, 26]. D. Ertugrul и соавт. (2011) высказано предположение, что у взрослых именно дислипидемия негативно влияет на уровень 25(OH)D, а не наоборот, поскольку использование статинов улучшает липидный профиль и концентрацию 25(OH)D одновременно [27].

Исследования Y. Song и соавт. (2013) и Т. Durá-Travé и соавт. (2020) показывают, что низкие уровни 25(OH)D связаны с высокой распространенностью нарушения толерантности к глюкозе и развитием сахарного диабета 2 типа [28, 29]. Поскольку рецепторы к VD находятся и в ткани поджелудочной железы, а Са играет важную роль в секреции инсулина β -клетками, весьма вероятно, что дефицит VD повышает риск нарушений углеводного обмена.

Заключение

Таким образом, ожирение в большей степени связано с рисками нарушения жирового и углеводного обмена, чем дефицит VD. Однако гиповитаминоз D является важным предиктором формирования коморбидной патологии и усугубляет риск развития кардиометаболических расстройств у детей с ожирением уже в младшем школьном возрасте. Медицинские работники, в том числе педиатры, детские эндокринологи, врачи-кардиологи должны быть осведомлены о возможных последствиях дефицита VD у детей с ожирением, а также своевременно корректировать VD-статус при снижении уровня обеспеченности организма данным микронутриентом.

Сведения об авторах

Белых Наталья Анатольевна (Natalya A. Belykh) – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой факультетской и поликлинической педиатрии с курсом педиатрии факультета дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: nbelyh68@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1103-2019>

Блохова Екатерина Эдуардовна (Ekaterina E. Blokhova) – ассистент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: kirieshka474@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3915-2242>

Лебедева Инна Николаевна (*Inna N. Lebedeva*) – кандидат медицинских наук, главный врач ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой» (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: rodkb@rodkb.ru

Никифоров Александр Алексеевич (*Alexander A. Nikiforov*) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий Центральной научно-исследовательской лабораторией ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9742-4528>

Хлынцева Кристина Васильевна (*Kristina V. Khlyntseva*) – кандидат медицинских наук, заведующий клинико-диагностической лабораторией ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой» (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: rodkb@rodkb.ru

Никифорова Лариса Владимировна (*Larisa V. Nikiforova*) – старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань, Российская Федерация)

E-mail: a.nikiforov@rzgmu.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6296-9034>

Литература

- World Health Organization (WHO). Nutrition: Global Targets 2025. Geneva : WHO, 2018. URL: <http://www.who.int/nutrition/global-target-2025/en/> (дата обращения: 2.03.2021)
- Kansra A., Lakkunarajah S., Jay M. Childhood and adolescent obesity: a review // *Front. Pediatr.* 2021. Vol. 8. Article ID 581461. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>
- Chung S., Onuzuruike A., Magge S. Cardiometabolic risk in obese children // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2018. Vol. 1411, N 1. P. 166–183. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13602>
- Cesare M., Sorić M., Bovet P. et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action // *BMC Med.* 2019. Vol. 17, N 212. P. 1–21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
- Захарова И.Н., Климов Л.Я., Мальцев С.В. и др. Обеспеченность витамином D и коррекция его недостаточности у детей раннего возраста в Российской Федерации (фрагмент национальной программы) // *Практическая медицина.* 2017. Т. 5, № 106. С. 22–28.
- Белых Н.А., Блохова Е.Э. Ожирение и микронутриентный дисбаланс у детей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2019. Т. 7, № 3. С. 429–438. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973429-438>
- Захарова И.Н., Творогова Т.М., Громова О.А. и др. Недостаточность витамина D у подростков: результаты круглогодичного скрининга в Москве // *Педиатрическая фармакология.* 2015. Т. 12, № 5. С. 528–531. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1453>
- Древаль А.В., Крюкова И.В., Барсуков И.А. и др. Внекостные эффекты витамина D (обзор литературы) // *PMЖ.* 2017. № 1. С. 53–56.
- Филатова Т.Е., Низов А.А., Давыдов В.В. Опыт лечения гипертонической болезни у пациентов мужского пола с ожирением, гипергликемией натощак и дефицитом витамина D // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова.* 2017. Т. 25, № 1. С. 69–75. DOI: <https://doi.org/10.23888/pavlovj2017169-75>
- Mirhosseini N., Rainsbury J., Kimball S. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis // *Front. Cardiovasc. Med.* 2018. Vol. 5, N 87. P. 1–35. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00087>
- Schroten N., Ruifrok W., Kleijn L. et al. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point randomized prospective trial (VitD-CHF trial) // *Am. Heart J.* 2013. Vol. 166. P. 357–364.
- Witte K., Byrom R., Gierula J. et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: The VINDICATE study // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2016. Vol. 67, N 22. P. 2593–2603.
- Ford J., MacLennan G., Avenell A. et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2014. Vol. 100, N 3. P. 746–755. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082602>
- Mao P., Zhang C., Tang L. et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a metaanalysis of randomized controlled trials // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 169, N 2. P. 106–111. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.055>
- Колесников А.Н., Дубовая А.В., Удовитченко Ю.В. Участие витамина D в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2018. Т. 63, № 5. С. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50>
- World Health Organization Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative. Protocol, 2016. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/333900/COSI-protocolen.pdf?ua=1. (date of access March 2, 2021)
- World Health Organization. AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva, Switzerland : World Health Organization, 2009. URL: http://www.who.int/entity/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf (date of access March 1, 2021)
- Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширяева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Нормативно-методические и справочные материалы // *Ежемесячное приложение к журналу «Информационный вестник здравоохранения Самарской области».* 2018. Т. 194, № 1. С. 1–75.
- Союз педиатров России. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Москва : ПедиатрЪ, 2018. 96 с.
- Зильберман Л.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А., экспертный совет Российской ассоциации эндокринологов. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению сахарного диабета 2-го типа у детей и подростков // *Проблемы эндокринологии.* 2014. № 5. С. 57–68. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201460557-68>
- Migliaccioli S., Nisio A., Mele C. et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? // *Int. J. Obes. Suppl.* 2019. Vol. 9, N 1. P. 20–31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0010-8>
- Бекетова Н.А., Павловская Е.В., Коденцова В.М. и др. Обеспеченность витаминами детей школьного возраста с ожирением // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 4. С. 66–74. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10043>
- Skinner A., Perrin E., Moss L. et al. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 373, N 14. P. 1307–1317.

24. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Chueca-Guindulain M. et al. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children // *Nutr. Diabetes*. 2017. Vol. 7, N 3. P. 248. DOI: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.50>
25. Okbay Güneş A., Alikasıfoğlu M., Erginoz E. et al. The relationship between cardiometabolic risks and vitamin D levels with the degree of obesity // *Turk. Pediatri Ars*. 2019. Vol. 54, N 4. P. 256–263.
26. Mellati A., Sharifi F., Faghihzadeh S. et al. Vitamin D status and its associations with components of metabolic syndrome in healthy children // *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*. 2015. Vol. 28, N 5–6. P. 641–648. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0495>
27. Ertugrul D., Yavuz B., Cil H. et al. STATIN-D Study: comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D // *Cardiovasc. Ther*. 2011. Vol. 29, N 2. P. 146–152. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00141.x>
28. Song Y., Wang L., Pittas A. et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a metaanalysis of prospective studies // *Diabetes Care*. 2013. Vol. 36, N 5. P. 1422–1428. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-0962>
29. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Peñafiel Freire D. et al. Hypovitaminosis D and cardiometabolic risk factors in adolescents with severe obesity // *Children (Basel)*. 2020. Vol. 7, N 2. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3390/children7020010>

References

1. World Health Organization (WHO). Nutrition: Global Targets 2025. Geneva: WHO, 2018. URL: <http://www.who.int/nutrition/global-target-2025/en/> (date of access March 2, 2021)
2. Kansra A., Lakkunarajah S., Jay M. Childhood and adolescent obesity: a review. *Front Pediatr*. 2021; 8: 581461. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.581461>
3. Chung S., Onuzuruike A., Magge S. Cardiometabolic risk in obese children. *Ann N Y Acad Sci*. 2018; 1411 (1): 166–83. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13602>
4. Cesare M., Sorić M., Bovet P., et al. The epidemiological burden of obesity in childhood: a worldwide epidemic requiring urgent action. *BMC Med*. 2019; 17 (212): 1–21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1449-8>
5. Zakharova I.N., Klimov L.Ya., Mal'tsev S.V., et al. Security of vitamin D and correction of its insufficiency in children of early age in the Russian Federation(fragment of the national program). *Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine]*. 2017; 5 (106): 22–8. (in Russian)
6. Belykh N.A., Blokhova E.E. Obesity and micronutrient disbalance in children. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium) [Science of the Young (Eruditio Juvenium)]*. 2019; 7 (3): 429–38. DOI: <https://doi.org/10.23888/HMJ201973429-438> (in Russian)
7. Zakharova I.N., Tvorogova T.M., Gromova O.A., et al. Vitamin D insufficiency in adolescents: results of year-round screening in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2015; 12 (5): 528–31. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v12i5.1453> (in Russian)
8. Dreval' A.V., Kryukova I.V., Barsukov I.A., et al. Extra-osseous effects of vitamin D (a review). *RMZh [Russian Medical Journal]*. 2017; (1): 53–6. (in Russian)
9. Filatova T.E., Nizov A.A., Davydov V.V. Experience of treatment of male hypertension with obesity, fasting hyperglycemia and deficiency of vitamin D. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova [Russian Medical and Biological Bulletin named after academician I.P. Pavlov]*. 2017; 25 (1): 69–75. DOI: <https://doi.org/10.23888/pavlovj2017169-75> (in Russian)
10. Mirhosseini N., Rainsbury J., Kimball S. Vitamin D supplementation, serum 25(OH)D concentrations and cardiovascular disease risk factors: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5 (87): 1–35. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2018.00087>
11. Schrotten N., Ruifrok W., Kleijn L., et al. Short-term vitamin D3 supplementation lowers plasma renin activity in patients with stable chronic heart failure: an open-label, blinded end point randomized prospective trial (VitD-CHF trial). *Am Heart J*. 2013; 166: 357–64.
12. Witte K., Byrom R., Gierula J., et al. Effects of vitamin D on cardiac function in patients with chronic HF: The VINDICATE study. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67 (22): 2593–603.
13. Ford J., MacLennan G., Avenell A., et al. Cardiovascular disease and vitamin D supplementation: trial analysis, systematic review, and meta-analysis. *Am J Clin Nutr*. 2014; 100 (3): 746–55. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.113.082602>
14. Mao P., Zhang C., Tang L., et al. Effect of calcium or vitamin D supplementation on vascular outcomes: a metaanalysis of randomized controlled trials. *Int J Cardiol*. 2013; 169 (2): 106–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.08.055>
15. Kolesnikov A.N., Dubovaya A.V., Udovitchenko Yu.V. Participation of vitamin D in pathogenesis of cardiovascular diseases. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2018; 63 (5): 43–50. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-5-43-50> (in Russian)
16. World Health Organization Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark. WHO European Childhood Obesity Surveillance Initiative. Protocol, 2016. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/333900/COSI-protocolen.pdf?ua=1. (date of access March 2, 2021)
17. World Health Organization. AnthroPlus for Personal Computers Manual: Software for Assessing Growth of the World's Children and Adolescents. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2009. URL: http://www.who.int/entity/growthref/tools/who_anthroplus_manual.pdf (date of access March 1, 2021)
18. Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Yu. Assessment of the physical development of children and adolescents. Normative-methodical and reference materials. *Ezhemesyachnoe prilozhenie k zhurnal'noy «Informatsionniy vestnik zdorovookhraneniya Samarskoy oblasti» [Monthly supplement to the journal «Information Bulletin of Health of the Samara Region»]*. 2018; 194 (1): 1–75. (in Russian)
19. Union of Pediatricians of Russia. National program «Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction». Moscow: *Pediatr*, 2018: 96 p. (in Russian)
20. Zil'berman L.I., Kuraeva T.L., Peterkova V.A., the expert board of the Russian Association of Endocrinologists. Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of type 2 diabetes mellitus in the children and adolescents. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2014; (5): 57–68. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl201460557-68> (in Russian)
21. Migliaccio S., Nisio A., Mele C., et al. Obesity and hypovitaminosis D: causality or casualty? *Int J Obes Suppl*. 2019; 9 (1): 20–31. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41367-019-0010-8>
22. Beketova N.A., Pavlovskaya E.V., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Kosheleva O.V., Sokol'nikov A.A., et al. Biomarkers of vitamin status in obese school children. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (4): 66–74. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10043> (in Russian)
23. Skinner A., Perrin E., Moss L., et al. Cardiometabolic risks and severity of obesity in children and young adults. *N Engl J Med*. 2015; 373 (14): 1307–17.
24. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Chueca-Guindulain M., et al. Prevalence of hypovitaminosis D and associated factors in obese Spanish children. *Nutr Diabetes*. 2017; 7 (3): 248. DOI: <https://doi.org/10.1038/nutd.2016.50>
25. Okbay Güneş A., Alikasıfoğlu M., Erginoz E., et al. The relationship between cardiometabolic risks and vitamin D levels with the degree of obesity. *Turk Pediatri Ars*. 2019; 54 (4): 256–63.

26. Mellati A., Sharifi F., Faghihzadeh S., et al. Vitamin D status and its associations with components of metabolic syndrome in healthy children. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2015; 28 (5–6): 641–8. DOI: <https://doi.org/10.1515/jpem-2013-0495>
27. Ertugrul D., Yavuz B., Cil H., et al. STATIN-D Study: comparison of the influences of rosuvastatin and fluvastatin treatment on the levels of 25 hydroxyvitamin D. *Cardiovasc Ther.* 2011; 29 (2): 146–52. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2010.00141.x>
28. Song Y., Wang L., Pittas A., et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a metaanalysis of prospective studies. *Diabetes Care.* 2013; 36 (5): 1422–8. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc12-0962>
29. Durá-Travé T., Gallinas-Victoriano F., Peñafiel Freire D., et al. Hypovitaminosis D and cardiometabolic risk factors in adolescents with severe obesity. *Children (Basel).* 2020; 7 (2): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3390/children7020010>

Для корреспонденции

Самарин Сергей Александрович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
 Адрес: 295024, Российская Федерация, г. Симферополь, ул. Дружбы, д. 41
 Телефон: (978) 752-95-11
 E-mail: samarinmd@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

Потапов А.Л.¹, Сервитова М.А.¹, Самарин С.А.², Петров В.А.¹, Лейдерман И.Н.³

Влияние хемосенсорных нарушений на вкусовые предпочтения у онкологических пациентов, получающих дополнительное пероральное питание

Influence of chemosensational disorders on taste preferences in cancer patients who are receiving oral nutrition supplements

Potapov A.L.¹, Servitova M.A.¹, Samarin S.A.², Petrov V.A.¹, Leiderman I.N.³

¹ Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 249036, г. Обнинск, Российская Федерация

² Медицинская академия имени С.И. Георгиевского, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», 295051, г. Симферополь, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ A. Tsyb Medical Radiological Research Centre – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation, 249036, Obninsk, Russian Federation

² Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Crimean Federal University named after V.I. Vernadsky, 295006, Simferopol, Russian Federation

³ V.A. Almazov National Medical Research Center of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197341, St. Petersburg, Russian Federation

Расстройства вкуса и обоняния – хемосенсорные нарушения (ХемСН) – являются одной из причин нарушений питания у онкологических пациентов.

Цель работы – оценка влияния ХемСН на вкусовые предпочтения у онкологических пациентов, получающих дополнительное пероральное питание (ДПП).

Материал и методы. У 100 онкологических пациентов (26 мужчин, 74 женщины; возраст 57,0±1,2 года) при проведении ДПП по цифровой рейтинговой шкале определяли ХемСН и вкусовые предпочтения. Все пациенты имели онкологиче-

Финансирование. Работа проведена без спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Потапов А.Л., Сервитова М.А., Самарин С.А., Петров В.А., Лейдерман И.Н. Влияние хемосенсорных нарушений на вкусовые предпочтения у онкологических пациентов, получающих дополнительное пероральное питание // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 122–128. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-122-128>

Статья поступила в редакцию 24.03.2021. Принята в печать 22.07.2021.

Funding. The research was carried out without sponsorship

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

For citation: Potapov A.L., Servitova M.A., Samarin S.A., Petrov V.A., Leiderman I.N. Influence of chemosensational disorders on taste preferences in cancer patients who are receiving oral nutrition supplements. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 122–8. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-122-128> (in Russian)

Received 24.03.2021. Accepted 22.07.2021.

ское заболевание вне области головы и шеи и проходили специфическое лечение. Функциональный статус по шкале ECOG составлял 0–II. У всех были показания для ДПП (шкала ESMO >2 баллов). Пациентам предлагали смеси сладкого (банан, кофе, ваниль) и несладкого (овощной, куриный суп) вкусов в одноразовой посуде объемом 30 мл. Пациента просили сделать глоток и оценить запах, вкус, силу вкуса и плотность (консистенцию) пробы по цифровой рейтинговой шкале от 0 до 5 баллов, где 0 – не чувствую, 5 – отлично чувствую. Максимально возможное число баллов для каждой пробы – 20.

Результаты. Признаки ХемСН (сумма баллов <10) выявлены у 69% пациентов [95% доверительный интервал (ДИ) 59,5–77,7]. В данной группе частота выбора несладких вкусов ДПП составила 59,4% (95% ДИ 47,5–70,8), сладких – 40,6% (95% ДИ 29,2–52,5). В группе пациентов без признаков ХемСН частота выбора несладких вкусов составила 29,0% (95% ДИ 14,1–46,7), сладких – 71,0% (95% ДИ 53,3–85,9) ($p=0,0049$).

Заключение. ХемСН существенно влияют на вкусовые предпочтения онкологических пациентов и значительно повышают вероятность выбора продуктов для ДПП с несладкими вкусами.

Ключевые слова: онкология, питание, хемосенсорные нарушения, вкусовые предпочтения

Chemosensory disorders (CSD) such as disorders of taste and smell are one of the causes of malnutrition in cancer patients.

The aim of the research was to evaluate the influence of CSD on taste preferences in cancer patients receiving oral nutritional supplements (ONS).

Material and methods. The procedure involves 100 oncological patients (26 men, 74 women; 57.0 ± 1.2 years old). The taste preferences in these patients were assessed using a digital rating scale during ONS. All patients had cancer outside the head and neck area and underwent specific treatment. The functional status on the ECOG scale was 0–II. All patients had indications for DPP (ESMO scale >2 points). Patients were offered a mixture of sweet (banana, coffee, vanilla) and unsweetened (vegetable, chicken soup) tastes in a disposable 30 ml container. The patient was asked to take a sip and evaluate the smell, taste, strength of taste and density (consistency) of the sample on a digital rating scale from 0 to 5 points, where 0 – I do not feel, 5 – I feel excellent. The maximum possible number of points for each sample was 20.

Results. Signs of CSD (score <10) were detected in 69% of patients [95% confidence interval (CI) 59.5–77.7]. In this group, the frequency of choosing unsweetened tastes for ONS was 59.4% (95% CI 47.5–70.8), sweet – 40.6% (95% CI 29.2–52.5). In the group of patients without signs of CSD, the frequency of choosing savory tastes was 29.0% (95% CI 14.1–46.7), sweet – 71.0% (95% CI 53.3–85.9) ($p=0.0049$).

Conclusion. The presence of CSD significantly affects the taste preferences of cancer patients and significantly increases the likelihood of choosing products for ONS with unsweetened taste (unsweetened foods).

Keywords: oncology, nutrition, chemosensory disorders, taste preferences

Дополнительное пероральное питание (ДПП) – важный компонент лечебного питания (ЛП) в онкологии, который позволяет существенно повысить пищевую ценность суточного рациона и положительно влияет на результаты лечения [1]. Основным фактором, определяющим его эффективность, является суточный объем потребляемой смеси, что убедительно показано, например, при раке желудка [2]. Опыт показывает, что пациенты не всегда в достаточной мере привержены использованию ДПП, и в 34% причиной отказа от приема смеси является неприятный вкус и/или консистенция [3]. ДПП предполагает самостоятельное потребление смеси естественным путем, поэтому наличие хемосенсорных нарушений (ХемСН): расстройств вкуса (дисгевзии) и обоняния (дизосмии) – может быть причиной отказа от ее приема, снижения эффективности ЛП

и преждевременного перевода на энтеральное и парентеральное питание, технологически и экономически более затратные.

Риск дисгевзии и дизосмии существует при всех видах специфического лечения в онкологии – лучевом, лекарственном и хирургическом. Распространенность данных симптомов в общей популяции пациентов составляет 12–84% и в значительной мере зависит от вида лечения, локализации первичного заболевания и методов оценки [4]. Механизм их развития является многофакторным. Выделяют 3 основные группы причин: механические (замещение/обструкция хеморецепторных зон опухоли), неврологические (нарушение формирования, проведения и восприятия импульсов) и метаболические (например, повышение концентрации некоторых веществ в слюне) [5]. В наибольшей мере данная проблема

ассоциируется с лучевым лечением опухолей головы и шеи, влиянием химиотерапии (таксаны, иринотекан, препараты платины и др.), но существуют исследования свидетельствующие о том, что она может быть актуальна при других локализациях и видах лечения. Например, в раннем периоде после операций по поводу колоректального рака возможно развитие ХемСН, потенциально способных влиять на пищевое поведение [6].

Методы оценки дисгевзии и дизосмии подразделяются на *объективные* и *субъективные* [4, 5]. К первым относится группа методов, основанных на определении пороговых значений распознавания пациентом стандартных вкусовых и обонятельных раздражителей, – электрогустометрия, нюхательные палочки, тест университета Пенсильвании и др. Ко вторым относятся различные опросники (например, опросник Голдберга), в основу которых положены цифровые рейтинговые шкалы, описывающие ощущения пациентов в баллах. Считается, что субъективные методы имеют большую практическую ценность, поскольку именно личные ощущения пациента в конечном итоге формируют его пищевое поведение и влияют на приверженность ЛП [7]. Нам представляется, что исследование вкусовых предпочтений у онкологических пациентов может иметь научно-практическое значение не только с точки зрения оценки распространенности ХемСН, но и как источник информации для последующего планирования и оптимизации ДПП.

Цель настоящего исследования – оценка влияния ХемСН на вкусовые предпочтения у онкологических пациентов, получающих ДПП.

Материал и методы

Проведено обсервационное исследование, в которое включены 100 пациентов, находившихся на лечении в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России с октября по декабрь 2019 г. *Критериями включения* были наличие онкологического заболевания, подлежащего специфическому лечению, локализация опухолевого процесса вне области головы и шеи, функциональный статус по шкале ECOG 0–II, наличие показаний для ДПП (шкала ESMO >2 баллов),

согласие пациента и понимание им смысла цифровой рейтинговой шкалы. Клиническая характеристика обследованных пациентов представлена в табл. 1.

В качестве эталонов использовали промышленно выпускаемые смеси для ДПП сладкого (ваниль, банан, кофе) и несладкого (овощной, куриный суп) вкусов (Нутрикомп Дринк Плюс, «ВBraun», Германия). Эталоны наливали в одноразовую посуду объемом 30 мл. Пациента просили сделать глоток и оценить запах, вкус, силу вкуса и плотность (консистенцию) пробы по цифровой рейтинговой шкале от 0 до 5 баллов, где 0 – не чувствую, 5 – отлично чувствую. Максимально возможное число баллов для каждой пробы – 20. Сумму баллов <10 считали признаком наличия ХемСН. После тестирования всех эталонов просили выбрать предпочтительный вкус.

Полученные результаты обработаны при помощи программ Statistica 6.0, MedStat, открытого онлайн-сервиса для статистической обработки данных медицинских исследований Stattech (www.medstatistic.ru). Оценен абсолютный риск (АР) развития ХемСН и частота предпочтения различных вкусов с 95% доверительными интервалами (ДИ). Для сравнения частот признаков между группами использовали непараметрический критерий χ^2 Пирсона и угловое преобразование Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

В результате проведенного исследования выявлено равномерное предпочтение сладких и несладких вкусов с незначительным преобладанием куриного супа и наименьшим числом пациентов, выбравших вкус «банан» (табл. 2).

У 69 пациентов при оценке различных вкусов выявлен суммарный балл <10, что позволило определить АР наличия ХемСН как 69% (95% ДИ: 59,5–77,7). По данному признаку все обследованные пациенты были разделены на 2 группы: 1-я группа – с признаками ХемСН ($n=69$), 2-я группа – без признаков ХемСН ($n=31$). Полученные группы статистически значимо не различались по полу, возрасту, локализации и стадии заболевания, виду специфического лечения.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Table 1. Clinical characteristics of the examined patients

Показатель / Indicator	Значение / Value
Всего пациентов, n / Total number of patients, n	100
Возраст, годы ($M \pm m$) / Age, years ($M \pm m$)	57,0 \pm 1,2
Пол, мужчины/женщины / Gender, male/female	26/74
Опухоли женских половых органов, n / Tumors of the female genital organs, n	48
Опухоли мужских половых органов и мочевого пузыря, n / Tumors of the male genital organs and bladder, n	23
Опухоли органов желудочно-кишечного тракта, n / Tumors of the gastrointestinal tract, n	19
Рак молочной железы, n / Breast cancer, n	9
Рак легкого, n / Lung cancer, n	1

Таблица 2. Вкусовые предпочтения у обследованных пациентов

Table 2. Taste preferences in the examined patients

Вкус / Taste	Количество пациентов, n (%; 95% ДИ) / Number of patients, n (%; 95% CI)
Куриный суп / Chicken soup	29 (29; 20,5–38,4)
Ваниль / Vanilla	22 (22; 14,4–30,7)
Овощной суп / Vegetable soup	21 (21; 13,5–29,6)
Кофе / Coffee	21 (21; 13,5–29,6)
Банан / Banana	7 (7; 2,8–12,9)
Сладкие вкусы / Sweet tastes	50 (50; 40,1–59,9)
Несладкие вкусы / Unsweetened tastes	50 (50; 40,1–59,9)

Здесь и в табл. 3: ДИ – доверительный интервал.

Here and in table 3: CI – confidential interval.

Оценка вкусовых предпочтений выявила ряд статистически значимых различий – более высокую частоту выбора несладких вкусов в 1-й группе и сладких во 2-й группе (табл. 3).

Анализ вкусовых предпочтений в зависимости от других показателей (пол, возраст пациента, локализация опухоли, вид лечения) статистически значимых различий не выявил.

Обсуждение

Алиментарная недостаточность – важный фактор, способствующий ухудшению результатов лечения в онкологии (снижению ответа на лечение, его переносимости, качества жизни, увеличению частоты осложнений и летальности). Патогенез данного состояния является многофакторным, его коррекция должна носить комплексный характер, но к мероприятиям первой линии, помимо лечения основного заболевания, относятся диетические рекомендации и ДПП [8, 9]. Приверженность пациентов приему ДПП остается неудовлетворительной, поэтому проведение исследований, направленных на оптимизацию данного вида ЛП, актуально и имеет научно-практическое значение.

Давно установлено, что изменения вкусовых предпочтений наблюдаются у многих онкологических пациентов, достигая иногда выраженности полного неприятия ранее привычных запахов и вкусов. Исторически

развитие ДПП проходило по пути создания продуктов сначала с нейтральными, а затем со сладкими вкусами. В последние несколько лет появились несладкие вкусы (овощной, куриный супы и др.), и результаты настоящего исследования свидетельствуют, что они могут занимать значительную нишу среди всех смесей для ДПП. Данные табл. 2 свидетельствуют, что даже без учета наличия ХемСН половина онкологических пациентов первоначально отдает предпочтение именно несладким вкусам. С течением времени на фоне лечения вкусовые предпочтения могут меняться незначительно, и наиболее приемлемый продукт в конечном итоге потребляется в наибольшем количестве. По данным литературы, только 16,7% пациентов прекращают принимать выбранный ими продукт в течение 21 сут, в то время как если продукт изначально казался неприятным, это число возрастает до 54% [7].

Пищевое поведение формируется в результате синтеза многих ощущений – вкуса, запаха, консистенции, температурной и других видов чувствительности, а также свойств слюны. В связи с этим логично, что наличие ХемСН может оказывать влияние на вкусовые предпочтения пациентов. В онкологии частота подобных нарушений сильно варьирует в зависимости от локализации первичного очага, вида лечения и методов оценки, при этом в большинстве исследований используются субъективные методы (опросники, анкетирование) [5, 10]. В нашей работе признаки ХемСН выявлены у 69% пациентов, что свидетельствует о значимости

Таблица 3. Вкусовые предпочтения у пациентов с признаками (1-я группа) и без признаков хемосенсорных нарушений (2-я группа)

Table 3. Taste preferences in patients with signs (group 1) and without signs of chemosensory disorders (group 2)

Вкус / Taste	Количество пациентов, n (%; 95% ДИ) / Number of patients, n (%; 95% CI)		p
	1-я группа / group 1 (n=69)	2-я группа / group 2 (n=31)	
Ваниль / Vanilla	13 (18,8; 10,4–29,0)	9 (29,0; 14,1–46,7)	0,2552
Кофе / Coffee	10 (14,5; 7,1–23,9)	11 (35,5; 19,3–53,6)	0,0172
Банан / Banana	5 (7,2; 2,3–14,6)	2 (6,5; 0,5–18,2)	0,8855
Куриный суп / Chicken soup	22 (31,9; 21,3–43,5)	7 (22,6; 9,4–39,4)	0,3430
Овощной суп / Vegetable soup	19 (27,5; 17,6–38,8)	2 (6,5; 0,5–18,2)	0,0167
Сладкие вкусы / Sweet tastes	28 (40,6; 29,2–52,5)	22 (71,0; 53,3–85,9)	0,0049
Несладкие вкусы / Unsweetened tastes	41 (59,4; 47,5–70,8)	9 (29,0; 14,1–46,7)	0,0049

проблемы и обусловило интерес к углубленному изучению вкусовых предпочтений в данной группе пациентов. По сравнению с группой пациентов без признаков ХемСН выявлены статистически значимые отличия выбора таких вкусов, как «кофе» и «овощной суп». С высокой степенью статистической значимости установлена разница предпочтений сладких и несладких вкусов (см. табл. 3).

По данным многих авторов, изменение восприятия именно сладкого вкуса является наиболее распространенным и связано с уменьшением потребления различных макро- и микронутриентов, снижением аппетита и общего потребления энергии [4, 5, 7]. Поэтому выявленное в настоящем исследовании смещение вкусовых предпочтений в сторону несладких вкусов представляется логичным. Показателен тот факт, что наиболее редко обследованные пациенты предпочитали вкус «банан», а наиболее часто вкус «куриный суп» (см. табл. 2). В подавляющем большинстве аналогичных исследований изучались продукты сладкого или нейтрального вкуса [4, 7], поэтому полученные нами данные обладают определенной научной новизной. В отечественной литературе изучение вкусовых предпочтений с использованием промышленно выпускаемых смесей для ДПП с несладким вкусом проведено впервые. Большинство ведущих специалистов в нашей стране в основном обсуждают вопросы компонентного состава смесей, а не их органолептические свойства [11, 12]. Отсутствие должного внимания к вкусовым предпочтениям пациентов при назначении ДПП – один из наиболее распространенных недостатков при проведении рандомизированных клинических исследований в данной области, его выявляют более чем в 70% работ [13].

Нам не удалось выявить различий вкусовых предпочтений в зависимости от основного заболевания. Наиболее часто вопросы дисгевзии и дизосмии обсуждаются при опухолях головы и шеи [5]. Пациенты с данными заболеваниями в настоящее исследование не включались,

поэтому полученные результаты свидетельствуют о том, что проблема ХемСН актуальна и при других локализациях онкологического процесса.

Представленное исследование имеет ряд ограничений. Не учтен временной фактор, поскольку по мере употребления смеси через некоторое время возможно развитие так называемого вкусового истощения, когда приверженность к первоначально выбранному продукту снова снижается [4, 7, 14]. Это делает необходимым не только регулярную повторную оценку вкусовых предпочтений, но и еще раз подчеркивает необходимость постоянного наличия широкого арсенала смесей для ДПП с различными характеристиками. Использовалась смесь комнатной температуры, в то время как температурный фактор может влиять на восприятие отдельных вкусов. Опыт показывает, что некоторые смеси лучше переносятся пациентами в охлажденном виде, вплоть до приготовления мороженого, а некоторые (овощной, куриный суп), наоборот, в подогретом. Наконец, под наблюдением находилась смешанная группа пациентов без учета основного заболевания и вида проводимого лечения. Есть основания считать, что перечисленные недостатки могут стать предметом дальнейшего изучения, а результаты уже проведенного исследования могут быть полезны с точки зрения планирования и оптимизации ДПП в онкологии.

Заключение

При проведении ДПП у онкологических пациентов наблюдается равномерное предпочтение сладких и несладких вкусов. У 69% пациентов выявляются признаки ХемСН, которые существенно влияют на вкусовые предпочтения. Вероятность выбора несладких вкусов при наличии ХемСН существенно возрастает. Полученные результаты могут быть полезны с точки зрения планирования и оптимизации ДПП в онкологии, а также для проведения дальнейших исследований.

Сведения об авторах

Потапов Александр Леонидович (Alexander L. Potapov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом анестезиологии и реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)

E-mail: ALP8@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3752-3107>

Сервитова Маргарита Александровна (Margarita A. Servitova) – клинический ординатор отделения анестезиологии-реанимации МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)

E-mail: servitova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1371-2202>

Самарин Сергей Александрович (Sergey S. Samarin) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей хирургии, анестезиологии-реаниматологии и скорой медицинской помощи Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (Симферополь, Российская Федерация)

E-mail: samarinmd@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7046-624X>

Петров Владимир Александрович (Vladimir A. Petrov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научно-образовательным отделом МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Обнинск, Российская Федерация)

E-mail: vapetrov1959@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8580-933X>

Лейдерман Илья Наумович (Ilya N. Leyderman) – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: inl230970@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>

Литература

1. Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В. и др. Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии // Вопросы питания. 2020. Т 89, № 1. С. 69–76. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10008>
2. Kobayashi D., Ishigure K., Mochizuki Y. et al. Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301) // Gastric Cancer. 2017. Vol. 20, N 4. P. 718–727. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0668-3>
3. Lidoriki L., Schizas D., Mylonas K.S. et al. Oral nutritional supplementation following upper gastrointestinal cancer surgery: a prospective analysis exploring potential barriers to compliance // J. Am. Coll. Nutr. 2020. Vol. 4. P. 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1723453>
4. Nolden A.A., Hwang L.D., Boltong A., Reed D.R. Chemosensory changes from cancer treatment and their effects on patients' food behavior: a scoping review // Nutrients. 2019. Vol. 10, N 11. P. 2285. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102285>
5. Геворков А.Р., Бойко А.В., Волкова Е.Э., Шашков С.В. Распространенность, клиническое значение и возможности коррекции нарушений обоняния и восприятия вкуса у пациентов с онкологическими заболеваниями // Опухоли головы и шеи. 2019. Т. 2, № 9. С. 53–65. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2019-9-2-53-65>
6. Welchman S., Hiotis P., Pengelly S. et al. Changes in taste preference after colorectal surgery: a longitudinal study // Clin. Nutr. 2015. Vol. 34, N 5. P. 881–884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.017>
7. Enriquez-Fernández B.E., Nejatnamini S., Campbell S.M. et al. Sensory preferences of supplemented food products among cancer patients: a systematic review // Support. Care Cancer. 2019. Vol. 27, N 2. P. 333–349. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4458-9>
8. Arends J., Bachmann P., Baracos V. et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients // Clin. Nutr. 2017. Vol. 36, N 1. P. 11–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
9. Сытов А.В., Зузов С.А., Лейдерман И.Н., Хотеев А.Ж. Практические рекомендации по нутритивной поддержке онкологических больных // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10, № 3s2-2. С. 102–110. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-43>
10. van Oort S., Kramer E., de Groot J.W., Visser O. Taste alterations and cancer treatment // Curr. Opin. Support. Palliat. Care. 2018. Vol. 12, N 2. P. 162–167. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000346>
11. Хорошилов И.Е. Сипинговое энтеральное питание: клинико-фармакологический анализ и возможности использования в интенсивной терапии // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2015. Т. 12, № 5. С. 58–64. DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-58-64>
12. Шестопалов А.Е., Дмитриев А.В. Сипинг как вид нутритивно-метаболической поддержки в клинической медицине // Современная онкология. 2019. № 21 (4). С. 35–44. DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.4.190702>
13. Liljeberg E., Andersson A., Lövestam E., Nydahl M. Incomplete descriptions of oral nutritional supplement interventions in reports of randomised controlled trials // Clin. Nutr. 2018. Vol. 37, N 1. P. 61–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.024>
14. IJpma I., Renken R.J., Ter Horst G.J., Reyners A.K. The palatability of oral nutritional supplements: before, during, and after chemotherapy // Support. Care Cancer. 2016. Vol. 24, N 10. P. 4301–4308. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3263-6>

References

1. Potapov A.L., Khoronenko V.E., Gameeva E.V., et al. Oral nutritional supplements: applied classification of formulas and basic rules of their prescribing in oncology. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (1): 69–76. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10008> (in Russian)
2. Kobayashi D., Ishigure K., Mochizuki Y., et al. Multi-institutional prospective feasibility study to explore tolerability and efficacy of oral nutritional supplements for patients with gastric cancer undergoing gastrectomy (CCOG1301). *Gastric Cancer*. 2017; 20 (4): 718–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10120-016-0668-3>
3. Lidoriki L., Schizas D., Mylonas K.S., et al. Oral nutritional supplementation following upper gastrointestinal cancer surgery: a prospective analysis exploring potential barriers to compliance. *J Am Coll Nutr*. 2020; 4: 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/07315724.2020.1723453>
4. Nolden A.A., Hwang L.D., Boltong A., Reed D.R. Chemosensory changes from cancer treatment and their effects on patients' food behavior: a scoping review. *Nutrients*. 2019; 10 (11): 2285. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11102285>
5. Gevorkov A.R., Boyko A.V., Volkova E.E., Shashkov S.V. Prevalence, clinical significance and possible correction of taste and smell abnormalities in patients with oncological diseases. *Opukholi golovy i shei* [Tumors of the Head and Neck]. 2019; 9 (2): 53–65. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2019-9-2-53-65> (in Russian)
6. Welchman S., Hiotis P., Pengelly S., et al. Changes in taste preference after colorectal surgery: a longitudinal study. *Clin Nutr*. 2015; 34 (5): 881–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.09.017>
7. Enriquez-Fernández B.E., Nejatnamini S., Campbell S.M., et al. Sensory preferences of supplemented food products among cancer patients: a systematic review. *Support Care Cancer*. 2019; 27 (2): 333–49. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4458-9>
8. Arends J., Bachmann P., Baracos V., et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017; 36 (1): 11–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>
9. Sytov A.V., Zuzov S.A., Leyderman I.N., Hoteev A.Zh. Practical recommendation on nutritional support in cancer patients. *Zlokachestvennye opukholi* [Malignant Tumours]. 2020; 10 (3s2-2):

- 102–10. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-43> (in Russian)
10. van Oort S., Kramer E., de Groot J.W., Visser O. Taste alterations and cancer treatment. *Curr Opin Support Palliat Care*. 2018; 12 (2): 162–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000346>
11. Khoroshilov I.E. Sipping enteral nutrition: clinical-pharmacological analysis and opportunities of its use in the intensive care. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation]*. 2015; 12 (5): 58–64. DOI: <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2015-12-5-58-64> (in Russian)
12. Shestopalov A.E., Dmitriev A.V. Sip feeding as a type of nutritional and metabolic support in clinical medicine. *Sovremennaya onkologiya [Modern Oncology]*. 2019; 21 (4): 35–44. DOI: <https://doi.org/10.26442/18151434.2019.4.190702> (in Russian)
13. Liljeberg E., Andersson A., Lövestam E., Nydahl M. Incomplete descriptions of oral nutritional supplement interventions in reports of randomised controlled trials. *Clin Nutr*. 2018; 37 (1): 61–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.03.024>
14. Ijma I., Renken R.J., Ter Horst G.J., Reyners A.K. The palatability of oral nutritional supplements: before, during, and after chemotherapy. *Support Care Cancer*. 2016; 24 (10): 4301–308. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3263-6>

Для корреспонденции

Елизарова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2
Телефон: (916) 561-16-56
E-mail: enota--@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5300-8688>

Ших Е.В., Елизарова Е.В., Махова А.А., Брагина Т.В.

Роль томатов и продуктов из них в здоровом питании человека

Role of tomatoes and products thereof in human healthy diet

Shikh E.V., Elizarova E.V., Makhova A.A., Bragina T.V.

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

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

Томаты являются неотъемлемой частью рационов питания. Эпидемиологические исследования установили связь между потреблением томатов, содержащих каротиноиды, и снижением риска онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Созревшие плоды томатов имеют темно-красный цвет из-за каротиноида ликопина, который синтезируется во время созревания плодов.

***Цель** данного обзора – обобщение и анализ современных данных о роли томатов и продуктов из них в здоровом питании человека.*

***Результаты.** Изучается полезное влияние этого овоща на здоровье костей, сердечно-сосудистую систему и когнитивные функции. Для того чтобы подтвердить реальную причинно-следственную связь между потреблением томатов и риском этих заболеваний, необходимо проведение крупных интервенционных исследований. Учитывая наличие в томатах различных биологически активных компонентов, результаты большинства исследований дают повод включать больше томатов и продуктов их переработки в рацион. Однако как чрезмерное, так и регулярное употребление этого овоща может вызвать некоторые побочные эффекты в организме человека.*

***Заключение.** Результаты последних исследований подчеркивают взаимосвязь между потреблением томатов и продуктов из них со снижением риска различных заболеваний, таких как ожирение, гиперхолестеринемия, сердечно-сосу-*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Ших Е.В., Елизарова Е.В., Махова А.А., Брагина Т.В. Роль томатов и продуктов из них в здоровом питании человека // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 129–137. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-129-137>

Статья поступила в редакцию 15.06.2021. **Принята в печать** 22.07.2021.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Shikh E.V., Elizarova E.V., Makhova A.A., Bragina T.V. Role of tomatoes and products thereof in human healthy diet. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 129–37. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-129-137> (in Russian)

Received 15.06.2021. **Accepted** 22.07.2021.

дистые и онкологические заболевания. Томаты благодаря содержащимся в них биологически активным веществам при адекватном уровне потребления могут стать эффективными компонентами рациона здорового питания.

Ключевые слова: томаты, ликопин, антиоксиданты, сердечно-сосудистые заболевания, рак предстательной железы

Tomatoes are an essential part of the diet. Epidemiological studies have established a link between the consumption of tomatoes, which contain carotenoids, and a reduction in the risk of diseases such as cancer and cardiovascular diseases. Ripe tomato fruits are dark red in color due to the carotenoid lycopene, which is synthesized during fruit ripening.

The aim of this review was to summarize and analyze modern data on the role of tomatoes and their processed products in healthy human nutrition.

Results. The beneficial effects of this vegetable on bone health, cognitive function, and the cardiovascular system have been studied. However, large intervention studies are needed to confirm a real causal relationship between tomato consumption and the risk of these diseases. Given the presence of various useful bioactive components in tomatoes, the results of most studies provide a reason to include more tomatoes and their processed products in the diet. However, both excessive and regular consumption of this vegetable can cause some side effects in the human body.

Conclusion. Recent studies highlight the relationship between tomato consumption and a reduced risk of various diseases such as obesity, hypercholesterolemia, cardiovascular disease and cancer. Tomatoes, thanks to the bioactive substances they contain, with an adequate level of consumption, can become effective component of a healthy diet.

Keywords: tomatoes, lycopene, antioxidants, cardiovascular diseases, prostate cancer

Помидор (*Solanum lycopersicum*) – одно из самых важных травянистых растений, которое было исследовано на предмет влияния на здоровье человека. Томаты являются важным пищевым продуктом в рационе человека и содержат целый ряд полезных пищевых веществ, которые имеют доказательную базу по профилактике различных заболеваний. Состав и пищевая ценность томатов привлекают все большее внимание и интерес как потребителей, так и производителей. Интерес к повышению качества томатов связан не только с экономическими вопросами, но и с их органолептическими свойствами и содержанием биологически активных веществ [1].

Во всем мире помидоры потребляют как свежие овощи, содержащие аминокислоты, ферменты, сахара, органические кислоты, клетчатку, пектины, минеральные соли и фитохимические соединения. Томат является одновременно экономически важной культурой, одним из самых широко выращиваемых и потребляемых овощей в мире, характеризуется большим генетическим и геномным разнообразием, что было изучено после полного секвенирования генома данной культуры [2].

Томаты низкокалорийны, содержат большое количество воды (95%), углеводы (3%), белки (1,2%), незаменимые аминокислоты (лейцин, треонин, валин, гистидин, лизин, аргинин), липиды (1%), мононенасыщенные жирные кислоты (линолевая и линоленовая кислоты), каротиноиды (ликопин, β-каротин и др.) и фитостерины (β-ситостерин, кампестерин и стигмастерин), минеральные вещества (кальций, магний, фосфор, калий, цинк, марганец) и витамины (витамин С, тиамин, рибофлавин, ниацин, пантотеновая кислота и пиридоксин).

Томаты являются источниками фенольных соединений (фенольные кислоты и флавоноиды) и гликоалка-

лоидов (томатин). Фенольные кислоты в отличие от других фенольных соединений имеют в составе карбоновую (карбоксильную) группу. Среди фенольных соединений, присутствующих в томате, наиболее распространены кверцетин, кемпферол, нарингенин, кофейная кислота. Многие из этих соединений обладают антиоксидантной активностью и эффективно защищают организм человека от различных заболеваний, связанных с окислительным стрессом [3].

Томаты содержат также каротиноиды: ликопин, неоксантин, виолаксантин, α-криптоксантин, зеаксантин, лютеин, β-криптоксантин, β-каротин, γ-каротин, δ-каротин, α-каротин, фитоеен, фитофлуен [4].

Каротиноиды и их производные являются универсальными изопреноидами с широким спектром действия, что определяет их важность в агропродовольственной промышленности, питании, здравоохранении и в других областях. Все каротиноиды происходят от бесцветных каротинов фитоена и фитофлуена, которые выделяются среди каротиноидов химической структурой. Они встречаются вместе с ликопином в томатах и в других продуктах, содержащих ликопин, а также в таких часто потребляемых продуктах, как апельсины и морковь. Было показано, что потребление фитоена и фитофлуена выше, чем ликопина и других каротиноидов [5].

Установлено, что биологическая доступность фитоена и фитофлуена, а также общая биодоступность каротиноидов следуют порядку: сангвинелло > абрикос > помидор > морковь. Фитоен имеет самую высокую биодоступность (до 97%), за ним следует фитофлуен. Томатный сок является пищевым источником, который обеспечивает наибольшее количество потенциально усваиваемого фитоена/фитофлуена (5 мг/250 мл сока) [6, 7].

Содержание каротиноидов в помидорах и продуктах из них, мг/100 г (по [4] с модификацией)

Carotenoid content in tomatoes and products of their processing, mg/100 g (according to [4] with modification)

Каротиноид <i>Carotenoid</i>	Содержание, мг/100г / <i>Content, mg/100 g</i>			
	помидор / <i>tomato</i>	томатная паста / <i>tomato paste</i>	томатный соус / <i>tomato sauce</i>	томатный сок / <i>tomato juice</i>
Ликопин / <i>Lycopene</i>	9,2	55,4	18,0	10,8
Фитоеин / <i>Phytoene</i>	1,9	8,4	3,0	2,8
Нейроспорен / <i>Neurosporene</i>	1,2	7,0	2,5	2,0
Фитофлуен / <i>Phytofluene</i>	0,8	3,6	1,3	0,8
β -Каротин / β - <i>Carotene</i>	0,4	1,3	0,5	0,4
Лютеин/ <i>Lutein</i>	0,1	0,3	Следы	0,1

Томаты употребляют в свежем или в переработанном виде. Продукты их переработки (такие как томатная паста, томатный соус, консервированные и вяленые помидоры, кетчуп, пасты, соки, пюре, супы и салаты) также содержат различные каротиноиды (см. таблицу).

Например, томатный сок является важным источником антиоксидантов (каротиноидов, витамина Е) и минеральных веществ. Показано, что количество ликопина в 1 стакане томатного сока (200–250 мл) полностью соответствует рекомендуемому уровню его суточного потребления; уровень β -каротина – ~20% от рекомендуемого суточного потребления витамина А; калия и меди – 12–15%, магния, железа, марганца и фосфора – ~5% [8]. Наряду с этим томатный сок является источником пищевых волокон, в том числе растворимых (пектинов). В 1 стакане томатного сока содержится около 12% от суточной потребности человека в пектинах и около 8% в пищевых волокнах в целом. При этом калорийность томатного сока невысока – в среднем 19 ккал/100 мл, что позволяет включать его в рацион лиц, контролирующих массу тела [8, 9].

Известно, что наряду с фруктами и овощами их соки, в том числе томатный, являются компонентом здорового рациона, обуславливающим снижение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [10].

Антиоксидантный эффект томатов в основном связан с наличием в их составе ликопина, β -каротина и витамина С. В некоторых исследованиях обнаружена прямая зависимость между концентрацией ликопина в плазме крови и потреблением томатов. В целом помидоры и пищевые продукты на основе томатов обеспечивают не менее 85% ликопина в рационе человека. Сообщается, что тепловая обработка повышает биодоступность ликопина из помидоров [4].

Ликопин

Ликопин – наиболее изученный компонент томатов. Он является одним из основных каротиноидов в рационе североамериканцев и европейцев [3]. Химическая структура ликопина определяет его свойства. В последнее время активно изучаются его антиоксидантный потенциал и антиканцерогенная активность. Ликопин представляет собой нерастворимый каротиноидный пигмент

красного цвета. В своей химической структуре он имеет 11 сопряженных двойных связей в трансконфигурации. Длинноцепочечная молекула за счет двойных связей обуславливает его мощные антиоксидантные свойства, 10-кратно превышающие активность витамина Е. В экспериментальных работах изучается его влияние на иммунокомпетентные клетки. Физиологические концентрации ликопина ослабляют липополисахарид-опосредованную индукцию фактора некроза опухоли α в макрофагах RAW 264.7 как на уровне мРНК, так и на уровне белка, ученые предполагают, что противовоспалительный эффект ликопина может привести к нарушению нежелательного взаимодействия между адипоцитами и макрофагами в жировой ткани при ожирении [11, 12]. Показано, что потребление томатного сока может подавлять повреждение ДНК лимфоцитов человека, вызванное радиацией [13].

В организме существует естественный баланс между производством активных форм кислорода и антиоксидантной системой защиты. Известно, что их дисбаланс приводит к окислительному стрессу, что способствует повреждению мембран клеток, ДНК, липидов и белков. Ликопин обладает антиоксидантными свойствами, предотвращая повреждение ДНК, защищая от мутаций и снижая риск развития онкологических заболеваний. Он вызывает усиление межклеточных коммуникаций, изменяет фосфорилирование регуляторных белков и способен ингибировать аденозиндезаминазу, что играет важную роль в механизме противоопухолевой активности [14].

Новые данные эпидемиологических и экспериментальных исследований показывают, что потребление ликопина и содержащих его продуктов может снижать риск онкологических (рака простаты), ССЗ (артериальной гипертензии и инсульта), когнитивных дисфункций и остеопороза [15].

В то же время неизвестно, за счет чего проявляются полезные свойства ликопина: либо за счет его функционирования в нативном виде, либо за счет его метаболитических производных – ликопенолов, ликопенолов и ликопеновых кислот. Необходимы дальнейшие исследования для изучения ферментативной активности его расщепления на тканевом уровне. Кроме того, результаты показывают, что на абсорбцию ликопина влияют пищевые жиры и, таким образом, изменяют его воздействие на здоровье [16].

Ликопин и риск развития рака простаты

В экспериментальных исследованиях на культурах клеток и животных моделях определено увеличение под влиянием ликопина скорости апоптоза клеток рака простаты и снижение концентрации простатического специфического антигена как онкологического маркера [17].

Проведенный систематический обзор данных 34 исследований и метаанализ «доза–ответ» суточного потребления томатов или концентрации каротиноидов в крови в отношении риска рака предстательной железы (РПЖ) показал, что ни потребление β -каротина, ни его уровень в сыворотке крови не были связаны со снижением простатического специфического антигена. Только потребление α -каротина и ликопина, как и его уровень в крови, были связаны со сниженным риском РПЖ [отношение шансов (ОШ) для α -каротина: 0,87, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,76–0,99; ОШ для ликопина: 0,86, 95% ДИ 0,75–0,98; ОШ для концентрации ликопина в крови: 0,81, 95% ДИ 0,69–0,96]. Анализ «доза–ответ» показал, что риск развития РПЖ был снижен на 2% при увеличении потребления α -каротина на 0,2 мг/сут (95% ДИ 0,96–0,99) или на 3% (95% ДИ 0,94–0,99) при увеличении потребления ликопина на 1 мг/сут [18].

Большинство исследований подтвердили снижение заболеваемости РПЖ у мужчин при включении в рацион большого количества томатов в составе томатных соусов и паст. Отмечено, что профилактика была эффективнее при использовании приготовленных томатных продуктов, чем сырых томатов, что связано с повышением биодоступности ликопина при обработке, нагревании и присутствии жиров [14].

Один из последних метаанализов, проведенных с учетом изучения географического распределения подгрупп, указал на наличие статистически значимого защитного влияния потребления томатов в отношении риска развития РПЖ у населения Азии и Океании, но не в других географических популяциях [15]. Поскольку в когортных и высококачественных исследованиях не было значимых результатов, в настоящее время нельзя сделать в этом отношении однозначных выводов. Необходимы дальнейшие крупномасштабные проспективные когортные исследования по определению возможного эффекта по снижению РПЖ и выяснению, с чем оно связано: с самим ликопином или другими соединениями, входящими в состав томатов [19].

Ликопин и риск сердечно-сосудистых заболеваний

Потребление томатов, концентрация ликопина в крови и их возможная связь с заболеваемостью (ССЗ) – еще один эффект для здоровья, который изучали в различных исследованиях [8, 10, 20].

Проведены исследования *in vitro* и *in vivo* по изучению роли ликопина в нормализации липидного профиля сыворотки крови. Показано, что потребление ликопина из томатной пасты >20 мг на 1 кг рациона улучшает липидный профиль плазмы крови при экспериментальном моделировании на грызунах. Так, включение в рацион

помидоров (0,2%) хомьякам способствовало снижению в сыворотке крови уровня холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на 41%, не изменяя концентрацию ХС липопротеинов высокой плотности. Потребление ликопина томатов (60 мг/день) в течение 3-месячного периода приводило к более значительному снижению концентрации в плазме уровня ХС ЛПНП [15].

Доказательства в пользу роли ликопина в профилактике ишемической болезни сердца основаны на эпидемиологическом наблюдении за населением и группами риска. Самые впечатляющие доказательства на популяционной основе получены в результате многоцентрового исследования типа «случай–контроль» (EURAMIC). В этом исследовании у лиц из 10 европейских стран была изучена взаимосвязь между антиоксидантным статусом за счет пищевого поведения (потребление овощей, и в том числе томатов) и профилактикой инфаркта миокарда. Выявлен маркер профилактического эффекта ликопина – его концентрация в сыворотке крови [20].

Показано, что высокая концентрация ликопина в сыворотке крови играет важную профилактическую роль на ранних стадиях атеросклероза. Исследована взаимосвязь между увеличением толщины интима–медиа как прогностического фактора развития атеросклероза и уровнем ликопина в сыворотке крови. Низкая концентрация ликопина в сыворотке крови у населения Восточной Финляндии ассоциировалась с большей толщиной комплекса интима–медиа и служила ранним маркером развития атеросклероза [21].

Другие исследования подтвердили положительное влияние ежедневного потребления томатов на уровень липидов в сыворотке крови. Имеются данные клинических исследований, что включение в течение 8 нед в рацион 200 мл томатного сока у женщин среднего возраста снижало высокий исходный уровень триглицеридов в сыворотке крови и облегчало симптомы менопаузы (чувство тревоги и тахикардию) [22].

Учитывая, что степень окисления ЛПНП играет роль при прогрессировании атеросклероза, ежедневное потребление продукта переработки томатов как источника антиоксидантов может снизить риск ССЗ [23, 24].

Потребление помидоров способствует повышению уровня антиоксидантов в организме, задерживая образование активных форм кислорода и уменьшая окислительное повреждение биомолекул, таких как мембранные липиды, ферментативные белки и ДНК, тем самым нейтрализуя окислительный стресс [3].

С другой стороны, томат и содержащиеся в нем пищевые и биологически активные вещества эффективны в снижении частоты воспалений и тромбозов. Некоторые экспериментальные исследования показали эффективность потребления томатного сока, содержащего определенные количества ликопина и витамина С, в снижении уровня С-реактивного белка и общего ХС у обследованных. Кроме того, у томатных экстрактов было обнаружено антитромботическое и антиагрегантное действие [25].

Другие положительные эффекты ликопина на здоровье человека

Изучается наличие положительной взаимосвязи между концентрацией ликопина в сыворотке крови и состоянием костно-суставной системы и когнитивных функций. Так, у лиц с остеопорозом и когнитивными нарушениями выявлена более низкая концентрация ликопина в сыворотке крови по сравнению с группой контроля [3]. Однако для подтверждения данных о положительных эффектах потребления томатов для здоровья костей и поддержания когнитивных функций необходимо проведение дальнейших исследований.

Кроме того, потребление томатов изучается в контексте снижения токсичности свинца, снижении риска инсульта, язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ускорения заживления ран, снижения инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом за счет большого содержания в них ликопина, витамина С, пиридоксина и фолиевой кислоты [26, 27].

Тем не менее важно подчеркнуть, что все эти накапливающиеся данные о пользе томатов для здоровья в основном связаны с его антиоксидантным компонентом – ликопином. Такая информация способствует высокому потреблению томатов как низкокалорийного пищевого продукта и как источника, богатого антиоксидантами.

Потенциальные побочные эффекты при употреблении томатов

Наряду с вышеупомянутой пользой для здоровья при потреблении томатов могут наблюдаться некоторые нежелательные эффекты.

Диспептические явления

У лиц, страдающих заболеваниями желудочно-кишечного тракта, такими как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, при потреблении помидоров или продуктов из них могут возникать явления диспепсии (изжога). Наиболее мощными триггерами кислотного рефлюкса являются 2 известные органические кислоты, присутствующие в томате, – лимонная и яблочная. В связи с этим гастроэнтерологи обычно предупреждают пациентов из группы риска о возможных побочных эффектах и рекомендуют ограничить потребление помидоров, а также и продуктов, и блюд на их основе. Показано, что потребление томатов и томатного сока было выше у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до развития заболевания по сравнению со здоровыми лицами [28].

Синдром раздраженного кишечника

Кожица и семена помидоров могут вызывать симптомы, наблюдаемые при синдроме раздраженного кишечника, который встречается во всем мире у 15% пациентов и характеризуется различными симптомами, такими как метеоризм, боли в животе и частое чередование эпизодов запора или диареи [29].

Гиперкалиемия у пациентов с хронической почечной недостаточностью

Известно, что пациенты с заболеваниями почек должны уменьшить потребление калия, который содержится в помидорах в высокой концентрации. Таким образом, при хроническом нарушении функции почек и нарушенной экскреции калия имеется высокий риск развития гиперкалиемии. Поэтому ограничение богатых калием продуктов, таких как черника, помидоры, картофель, свекла, зелень, молоко, йогурт, среди прочего является важнейшей рекомендацией для профилактики и контроля гиперкалиемии [30].

Оксалатные камни

Оксалаты, содержащиеся в томате и продуктах его переработки, особенно в томатном соусе, вместе с кальцием оказывают влияние на образование камней в почках и частые рецидивы. Поэтому многие эксперты настоятельно рекомендуют избегать употребления томатного соуса, который является богатым источником оксалатов, чтобы снизить риск образования камней в почках [31].

Проблемы с мочеиспусканием

Употребление томатов как одного из кислых овощей может раздражать мочевой пузырь, вызыватьдержание мочи и провоцировать обострение цистита. В процессе тестирования 600 человек, участвовавших в исследовании, было показано, что употребление помидоров, так же как острой пищи, витамина С, цитрусовых, чая и кофе приводит к усилению нежелательных явлений со стороны мочевого пузыря [32]. Поэтому пациентам с проблемами мочевого пузыря рекомендуется избегать продуктов на основе томатов.

Артриты

Проведены исследования диетических паттернов у лиц с болезнями суставов ревматической и неревматической этиологии. В опросе с участием около 1000 пациентов с артритом помидоры и другим пасленовые растения (картофель и баклажаны) были признаны пищевыми продуктами, которые могут усугубить воспаление и боль. В связи с этим пациентам с артритом и болями в суставах рекомендуется ограничение и исключение из рациона томатов и других растений семейства пасленовых [33].

Мигрень

Показано, что томаты и продукты их переработки являются одним из возможных овощей – триггеров мигрени, хронического заболевания, которое затрагивает около 15% людей во всем мире. В исследовании типа «случай–контроль» у 170 женщин с мигренью употребление различных овощей, включая помидоры, было значительно выше, чем в группе контроля [34].

Аллергические реакции

Помидор за счет входящих в его состав соединений представляет собой один из известных продуктов, вы-

зываются различные аллергические симптомы у людей из группы риска, такие как чихание, дерматологические проблемы (экзема, сыпь и т.д.), красные веки, зуд в горле и отек рта и лица, возможен и контактный дерматит на прикосновение к томатам [35].

Одним из основных аллергенов томатов с мощнейшим гистаминолибераторным потенциалом является его гликозилированный белок (β -фруктофуранозидаза, Лус е 2). В качестве еще одного аллергена был идентифицирован профилин – индуктор к высвобождению гистамина, который ответственен за аллергические реакции у 22% лиц с аллергией на помидоры. Другими известными и признанными аллергическими соединениями томатов являются супероксиддисмутаза, пектинэстераза, полигалактуроназа, белок – переносчик липидов Лус е 3 и циклофилин [36].

Аллергеном может быть томатин, представляющий собой слаботоксичный гликоалкалоид, который содержится в незрелых (зеленых) плодах. Употребление сырых зеленых томатов может вызвать развитие аллергических реакций, вплоть до тяжелой анафилаксии, особенно у детей и лиц, предрасположенных к аллергии [26].

Токсические соединения

Соланин, томатин и соласонин – одни из самых известных токсичных гликоалкалоидов почти всех пасленовых (баклажаны, картофель, томат, табак). Вероятная ответственность этих горьких на вкус соединений – защита растений от насекомых, грибов и бактерий. Соланин, α -томатин и дегидротоматин – хорошо известные токсичные гликоалкалоиды, которые в основном обнаруживаются в зеленых помидорах.

Даже небольшое количество этих гликоалкалоидов может вызывать расстройства желудочно-кишечного тракта. Основные симптомы, характеризующие острую токсичность томатов в исследованиях на лабораторных животных, включают рвоту, диарею, боль в животе, сонливость, спутанность сознания, слабость и депрессию, похожие на симптомы соланинового отравления [26].

Сведения об авторах

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация):

Ших Евгения Валерьевна (Evgenia V. Shikh) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, директор ИПО

E-mail: chih@mail.ru

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

Елизарова Елена Викторовна (Elena V. Elizarova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО

E-mail: enota--@mail.ru

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

Махова Анна Александровна (Anna A. Makhova) – доктор медицинских наук, доцент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней

E-mail: annabramova@gmail.com

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

Брагина Таисья Владимировна (Taisya V. Bragina) – аспирант кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО

E-mail: dr.taisya@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7475-134X>

Поллютанты

Тяжелые металлы, почвенные гербициды, пестициды, загрязняющие вещества атмосферы являются основными загрязняющими веществами, угрожающими посевам томатов. Поскольку в нескольких работах обнаружено, что помидоры и другие растения семейства пасленовых способны к более интенсивному поглощению тяжелых металлов, чем другие овощи, их нельзя выращивать в промышленно загрязненных районах, так как они опасны для потребления. Обнаружено, что почва, загрязненная тяжелыми металлами, имела неблагоприятное влияние на уровень ликопина, витамина С, углеводов, микроэлементов, что повышало содержание тяжелых металлов в томатах [5].

Заключение

Отличные вкусовые качества томатов, относительно низкая цена и польза для здоровья делает их популярными и востребованными среди населения. Это важный источник витамина С, калия, фолиевой кислоты и каротиноидов, таких как ликопин – пигмент, синтезируемый во время созревания плодов и отвечающий за красный цвет помидора. Потребление томатов и продуктов на их основе ассоциируется с уровнем каротиноидов, в том числе ликопинов, в сыворотке крови человека. Положительные или нежелательные эффекты томатов и продуктов их переработки тесно связаны с количеством различных биологически активных соединений, таких как каротиноиды (ликопин, β -каротин), калий, некоторые белки (Лус е 2, Лус е 3, профилин), и органических кислот (лимонная, яблочная). Результаты последних исследований подчеркивают взаимосвязь между потреблением томатов и продуктов на их основе со снижением риска различных заболеваний, таких как ожирение, гиперхолестеринемия, ССЗ и онкологические заболевания. Более того, благодаря биоактивным веществам при адекватном уровне потребления томаты могут стать эффективными компонентами рациона здорового питания.

Литература

- Tohge T., Fernie A.R. Metabolomics-inspired insight into developmental, environmental and genetic aspects of tomato fruit chemical composition and quality // *Plant Cell Physiol.* 2015. Vol. 56, N 9. P. 1681–1696. DOI: <https://doi.org/10.1093/pcp/pcv093>
- Abreu A.C., Fernández I. NMR metabolomics applied on the discrimination of variables influencing tomato (*Solanum lycopersicum*) // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 16. Article ID 3738. Epub 2020 Aug 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25163738>
- Ali M.Y., Sina A.A., Khandker S.S., Neesa L., Tanvir E.M., Kabir A. et al. Nutritional composition and biologically active compounds of tomatoes and their impact on human health and diseases: review // *Products.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 45. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10010045>
- Salehi B., Sharifi-Rad R., Sharopov F. et al. Beneficial effects and potential risks of tomato consumption for human health: an overview // *Nutrition.* 2019. Vol. 62. P. 201–208. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.01.012>
- Azariz L., Elblidi S., Yahyaoui A., Fekhaoui M. Assessment of phytoavailability in the cherry tomato plants exposed to lead and chromium in a nutrient solution // *J. Geosci. Environ. Protect.* 2017. Vol. 5. P. 176–188.
- Mapelli-Brahm P., Corte-Real J., Meléndez-Martínez A.J., Bohn T. Bioaccessibility of phytoene and phytofluene is superior to other carotenoids from selected fruit and vegetable juices // *Food Chem.* 2017. Vol. 229. P. 304–311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.074>
- Melendez-Martinez A.J., Mapelli-Brahm P., Benitez-Gonzalez A., Stinco C.M. A comprehensive review on the colorless carotenoids phytoene and phytofluene // *Arch. Biochem. Biophys.* 2015. Vol. 572. P. 188–200.
- Иванова Н.Н., Хомич Л.М., Бекетова Н.А. Нутриентный профиль томатного сока // *Вопросы питания.* 2018. Т. 87, № 2. С. 53–64. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10019>
- Nicklas T.A., O'Neil C., Fulgoni V. Consumption of 100% fruit juice is associated with better nutrient intake and diet quality but not with weight status in children: NHANES 2007–2010 // *Int. J. Child Health Nutr.* 2015. Vol. 4. P. 112–121.
- Jie Zheng, Yue Zhou, Sha Li, Pei Zhang, Tong Zhou, Dong-Ping Xu et al. Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases // *Int. J. Mol. Sci.* 2017. Vol. 18. P. 555.
- Fentik D. Review on genetics and breeding of tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill) // *Adv. Crop. Sci. Tech.* 2017. Vol. 5. P. 306.
- Marcotorchino J., Romier B., Gouranton E., Riollet C., Gleize B., Malezet-Desmoulins C. et al. Lycopene attenuates LPS-induced TNF- α secretion in macrophages and inflammatory markers in adipocytes exposed to macrophageconditioned media // *Mol. Nutr. Food Res.* 2012. Vol. 56. P. 725–732.
- Ayumi Nakamura, Chieko Itaki, Ayako Saito, TokoYonezawa, Koichi Aizawa, Ayumi Hirai et al. Possible benefits of tomato juice consumption: a pilot study on irradiated human lymphocytes from healthy donors // *Nutr. J.* 2017. Vol. 16. P. 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0248-3>
- Friedman M. Chemistry and anticarcinogenic mechanisms of glycoalkaloids produced by eggplants, potatoes, and tomatoes // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63, N 13. P. 3323–3337. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00818>
- Xu X., Li J., Wang X., Wang S., Meng S., Zhu Y. et al. Tomato consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Article ID 37091.
- Arballo J., Amengual J., Erdman J.W. Jr. Lycopene: a critical review of digestion, absorption, metabolism, and excretion // *Antioxidants (Basel).* 2021. Vol. 10, N 3. P. 342. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030342>
- Soares N.D.C.P., Machado C.L., Trindade B.B., do Canto Lima I.C., Gimba E.R.P., Teodoro A.J. et al. Lycopene extracts from different tomato-based food products induce apoptosis in cultured human primary prostate cancer cells and regulate tp53, bax and bcl-2 transcript expression // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2017. Vol. 18. P. 339–345.
- Wang Y., Cui R., Xiao Y., Fang J., Xu Q. Correction: effect of carotene and lycopene on the risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies // *PLoS One.* 2015. Vol. 10, N 10. Article ID e0140415.
- Key T.J., Appleby P.N., Travis R.C. et al. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2015. Vol. 102, N 5. P. 1142–1157.
- Rao A.V., Young G.L., Rao L.G. (eds). *Lycopene and tomatoes in human nutrition and health.* Boca Raton, FL : CRC Press. 2018. 50 p. ISBN 9781466575370.
- Badimon L., Vilahur G., Padro T. Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials // *Cardiovasc. Ther.* 2010. Vol. 28, N 4. P. 202–215.
- Hirose A., Terauchi M., Tamura M. et al. Tomato juice intake increases resting energy expenditure and improves hypertriglyceridemia in middle-aged women: an open-label, single-arm study // *Nutr. J.* 2015. Vol. 14. P. 34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0021-4>
- Cheng H.M., Koutsidis G., Lodge J.K., Ashor A.W., Siervo M., Lara J. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and metaanalysis of epidemiological evidence // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2017. Vol. 11. P. 1–18.
- Petyaev I.M. Lycopene deficiency in ageing and cardiovascular disease // *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. Vol. 2016. Article ID 3218605.
- Fuentes E.J., Astudillo L.A., Gutierrez M.I., Contreras S.O., Bustamante L.O., Rubio P.I. et al. Fractions of aqueous and methanolic extracts from tomato (*Solanum lycopersicum* L.) present platelet antiaggregant activity // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2012. Vol. 23. P. 109–117.
- Perveen R., Suleria H.A.R., Anjum F.M., Butt M.S., Pasha I., Ahmad S. Tomato (*Solanum lycopersicum*) carotenoids and lycopene chemistry; metabolism, absorption, nutrition, and allied health claims — a comprehensive review // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2015. Vol. 55. P. 919–929.
- Wise L.A., Wesselink A.K., Bethea T.N., Brasky T.M., Wegienka G., Harmon Q. et al. Intake of lycopene and other carotenoids and incidence of uterine leiomyomata: a prospective ultrasound study // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2021. Vol. 121, N 1. P. 92–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.08.013>
- Jarosz M., Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet // *Przegląd. Gastroenterol.* 2014. Vol. 9. P. 297–301.
- Ших Е.В., Махова А.А., Астаповский А.А., Перков А.В. Перспективы пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в лечении и профилактике заболеваний гастроэнтерологического профиля // *Вопросы питания.* 2021. Т. 90, № 2. С. 15–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-15-25>
- Sterns R.H., Grieff M., Bernstein P.L. Treatment of hyperkalemia: something old, something new // *Kidney Int.* 2016. Vol. 89. P. 546–554.
- Siener R., Seidler A., Voss S., Hesse A. The oxalate content of fruit and vegetable juices, nectars and drinks // *J. Food Comp. Anal.* 2016. Vol. 45. P. 108–112.
- Bassaly R., Downes K., Hart S. Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients // *Female Pelvic. Med. Reconstr. Surg.* 2011. Vol. 17. P. 36–39.
- Mamegani E. The comparison of dietary intake of effective foods on clinical outcomes of rheumatoid arthritis: a case-control study // *Yafteh.* 2011. Vol. 12. P. 51–60.
- Slavin M., Ailani J. A clinical approach to addressing diet with migraine patients // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2017. Vol. 17. P. 17.

35. Zukiewicz-Sobczak W.A., Wroblewska P., Adamczuk P., Kopczynski P. Causes, symptoms and prevention of food allergy // *Postępy Dermatol. Alergol.* 2013. Vol. 30. P. 113–116.
36. Welter S. Impact of biotic factors on the allergenic potential of tomato and identification of cyclophilin as a new putative tomato allergen. Doctoral Thesis, 2014.

References

- Tohge T., Fernie A.R. Metabolomics-inspired insight into developmental, environmental and genetic aspects of tomato fruit chemical composition and quality. *Plant Cell Physiol.* 2015; 56 (9): 1681–96. DOI: <https://doi.org/10.1093/pcp/pcv093>
- Abreu A.C., Fernández I. NMR metabolomics applied on the discrimination of variables influencing tomato (*Solanum lycopersicum*). *Molecules.* 2020; 25 (16): 3738. Epub 2020 Aug 16. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25163738>
- Ali M.Y., Sina A.A., Khandker S.S., Neesa L., Tanvir E.M., Kabir A., et al. Nutritional composition and biologically active compounds of tomatoes and their impact on human health and diseases: review. *Products.* 2020; 10 (1): 45. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods10010045>
- Salehi B., Sharifi-Rad R., Sharopov F., et al. Beneficial effects and potential risks of tomato consumption for human health: an overview. *Nutrition.* 2019; 62: 201–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nut.2019.01.012>
- Azariz L., Elblidi S., Yahyaoui A., Fekhaoui M. Assessment of phytoavailability in the cherry tomato plants exposed to lead and chromium in a nutrient solution. *J Geosci Environ Protect.* 2017; 5: 176–88.
- Mapelli-Brahm P., Corte-Real J., Meléndez-Martínez A.J., Bohn T. Bioaccessibility of phytoene and phytofluene is superior to other carotenoids from selected fruit and vegetable juices. *Food Chem.* 2017; 229: 304–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.02.074>
- Melendez-Martinez A.J., Mapelli-Brahm P., Benitez-Gonzalez A., Stinco C.M. A comprehensive review on the colorless carotenoids phytoene and phytofluene. *Arch Biochem Biophys.* 2015; 572: 188–200.
- Ivanova N.N., Khomich L.M., Beketova N.A. The nutrient profile of tomato juice. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2018; 87 (2): 53–64. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10019> (in Russian)
- Nicklas T.A., O'Neil C., Fulgoni V. Consumption of 100% fruit juice is associated with better nutrient intake and diet quality but not with weight status in children: NHANES 2007–2010. *Int J Child Health Nutr.* 2015; 4: 112–21.
- Jie Zheng, Yue Zhou, Sha Li, Pei Zhang, Tong Zhou, Dong-Ping Xu, et al. Effects and mechanisms of fruit and vegetable juices on cardiovascular diseases. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 555.
- Fentik D. Review on genetics and breeding of tomato (*Lycopersicon esculentum* Mill). *Adv Crop Sci Tech.* 2017; 5: 306.
- Marcotorchino J., Romier B., Gouranton E., Riollet C., Gleize B., Malezet-Desmoulins C., et al. Lycopene attenuates LPS-induced TNF- α secretion in macrophages and inflammatory markers in adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *Mol Nutr Food Res.* 2012; 56: 725–32.
- Ayumi Nakamura, Chieko Itaki, Ayako Saito, Toko Yonezawa, Koichi Aizawa, Ayumi Hirai, et al. Possible benefits of tomato juice consumption: a pilot study on irradiated human lymphocytes from healthy donors. *Nutr J.* 2017; 16: 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-017-0248-3>
- Friedman M. Chemistry and anticarcinogenic mechanisms of glycoalkaloids produced by eggplants, potatoes, and tomatoes. *J Agric Food Chem.* 2015; 63 (13): 3323–37. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00818>
- Xu X., Li J., Wang X., Wang S., Meng S., Zhu Y., et al. Tomato consumption and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2016; 6: 37091.
- Arballo J., Amengual J., Erdman J.W. Jr. Lycopene: a critical review of digestion, absorption, metabolism, and excretion. *Antioxidants (Basel).* 2021; 10 (3): 342. DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox10030342>
- Soares N.D.C.P., Machado C.L., Trindade B.B., do Canto Lima I.C., Gimba E.R.P., Teodoro A.J., et al. Lycopene extracts from different tomato-based food products induce apoptosis in cultured human primary prostate cancer cells and regulate tp53, bax and bcl-2 transcript expression. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2017; 18: 339–45.
- Wang Y., Cui R., Xiao Y., Fang J., Xu Q. Correction: effect of carotene and lycopene on the risk of prostate cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2015; 10 (10): e0140415.
- Key T.J., Appleby P.N., Travis R.C., et al. Carotenoids, retinol, tocopherols, and prostate cancer risk: pooled analysis of 15 studies. *Am J Clin Nutr.* 2015; 102 (5): 1142–57.
- Rao A.V., Young G.L., Rao L.G. (eds). *Lycopene and tomatoes in human nutrition and health.* Boca Raton, FL: CRC Press. 2018: 50 p. ISBN 9781466575370.
- Badimon L., Vilahur G., Padro T. Nutraceuticals and atherosclerosis: human trials. *Cardiovasc Ther.* 2010; 28 (4): 202–15.
- Hirose A., Terauchi M., Tamura M., et al. Tomato juice intake increases resting energy expenditure and improves hypertriglyceridemia in middle-aged women: an open-label, single-arm study. *Nutr J.* 2015; 14: 34. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-015-0021-4>
- Cheng H.M., Koutsidis G., Lodge J.K., Ashor A.W., Siervo M., Lara J. Lycopene and tomato and risk of cardiovascular diseases: a systematic review and metaanalysis of epidemiological evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017; 11: 1–18.
- Petyaev I.M. Lycopene deficiency in ageing and cardiovascular disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2016; 2016: 3218605.
- Fuentes E.J., Astudillo L.A., Gutierrez M.I., Contreras S.O., Bustamante L.O., Rubio P.I., et al. Fractions of aqueous and methanolic extracts from tomato (*Solanum lycopersicum* L.) present platelet antiaggregant activity. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2012; 23: 109–17.
- Perveen R., Suleria H.A.R., Anjum F.M., Butt M.S., Pasha I., Ahmad S. Tomato (*Solanum lycopersicum*) carotenoids and lycopenes chemistry; metabolism, absorption, nutrition, and allied health claims — a comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2015; 55: 919–29.
- Wise L.A., Wesselink A.K., Bethea T.N., Brasky T.M., Wegienka G., Harmon Q., et al. Intake of lycopene and other carotenoids and incidence of uterine leiomyomata: a prospective ultrasound study. *J Acad Nutr Diet.* 2021; 121 (1): 92–104. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2020.08.013>
- Jarosz M., Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease: the role of diet. *Przegląd Gastroenterol.* 2014; 9: 297–301.
- Shikh E.V., Makhova A.A., Astapovsky A.A., Perkov A.V. Prospects of probiotic strains of bifidobacteria and enterococcus in treatment and prevention of diseases in gastroenterology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2021; 90 (2): 15–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-2-15-25> (in Russian)
- Sterns R.H., Grieff M., Bernstein P.L. Treatment of hyperkalemia: something old, something new. *Kidney Int.* 2016; 89: 546–54.

31. Siener R., Seidler A., Voss S., Hesse A. The oxalate content of fruit and vegetable juices, nectars and drinks. *J Food Comp Anal.* 2016; 45: 108–12.
32. Bassaly R., Downes K., Hart S. Dietary consumption triggers in interstitial cystitis/bladder pain syndrome patients. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2011; 17: 36–9.
33. Mamegani E. The comparison of dietary intake of effective foods on clinical outcomes of rheumatoid arthritis: a case-control study. *Yafteh.* 2011; 12: 51–60.
34. Slavin M., Ailani J. A clinical approach to addressing diet with migraine patients. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2017; 17: 17.
35. Zukiewicz-Sobczak W.A., Wroblewska P., Adamczuk P., Kopczynski P. Causes, symptoms and prevention of food allergy. *Postępy Dermatol Alergol.* 2013; 30: 113–6.
36. Welter S. Impact of biotic factors on the allergenic potential of tomato and identification of cyclophilin as a new putative tomato allergen. Doctoral Thesis, 2014.

Для корреспонденции

Фролова Нина Анатольевна – доцент кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «АмГУ»
 Адрес: 675027, Российская Федерация, г. Благовещенск,
 Игнатьевское шоссе, д. 21
 Телефон: (4162) 23-46-51
 E-mail: ninelfr@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0141-1998>

Фролова Н.А.¹, Резниченко И.Ю.², Шкрабтак Н.В.¹, Помозова В.А.³, Бабий Т.В.⁴

Доклинические исследования холодового воздействия для оценки эффективности и функциональной направленности специализированного продукта

Pre-clinical studies of cold exposure to evaluate the efficiency and functionality of a specialized product

Frolova N.A.¹, Reznichenko I.Yu.², Shkrabtak N.V.¹, Pomozova V.A.³, Babiy T.V.⁴

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурский государственный университет», 675027, г. Благовещенск, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный университет», 656038, г. Кемерово, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный экономический университет», 620144, г. Екатеринбург, Российская Федерация

⁴ Воинская часть № 51956, 675000, г. Благовещенск, Российская Федерация

¹ Amur State University, 675027, Blagoveshchensk, Russian Federation

² Kemerovo State University, 656038, Kemerovo, Russian Federation

³ Ural State University of Economics, 620144, Yekaterinburg, Russian Federation

⁴ Military Unit No. 51956, 675000, Blagoveshchensk, Russian Federation

Усиление адаптационных возможностей организма человека при холодовом воздействии является одним из концептуальных элементов решения вопроса благополучия населения северных регионов России.

*Цель работы – определение физической работоспособности, выносливости и исследование морфологических показателей слизистой оболочки трахеи крыс на фоне потребления кондитерских изделий функциональной направленности, содержащих сок ягод лимонника китайского (*Schisandra chinensis*) и сухой экстракт элеутерококка (*Eleutherococcus*), при регулярном воздействии холода.*

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фролова Н.А., Резниченко И.Ю., Шкрабтак Н.В., Помозова В.А., Бабий Т.В. Доклинические исследования холодового воздействия для оценки эффективности и функциональной направленности специализированного продукта // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 4. С. 138–143. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-138-143>

Статья поступила в редакцию 24.05.2021. Принята в печать 22.07.2021.

Funding. The study was not sponsored.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Frolova N.A., Reznichenko I.Yu., Shkrabtak N.V., Pomozova V.A., Babiy T.V. Pre-clinical studies of cold exposure to evaluate the efficiency and functionality of a specialized product. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (4): 138–43. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-4-138-143> (in Russian)

Received 24.05.2021. Accepted 22.07.2021.

Материал и методы. Исследование проведено на 75 крысах-альбиносах массой тела 190 ± 10 г. В рацион крыс 1-й группы кондитерские изделия функциональной направленности не вводили. Крысы 2-й и 3-й экспериментальных групп 3 раза в день получали по 1 г мармелада и 1 г карамели. Крысы 3-й группы ежедневно 3 раза в день дополнительно подвергали холодовому воздействию в климатоканере Memmert (Германия) в течение 1 ч. Группы формировали по принципу аналогов, используя в качестве критерия массу тела (различия по средней массе не превышало 10%), при этом в каждой группе было одинаковое количество самцов и самок. Физическую работоспособность крыс оценивали по времени плавания до полного истощения, статическую выносливость – по времени удержания на вертикальной металлической сетке. Для исследования морфологических показателей слизистой оболочки трахеи крыс после выведения из эксперимента тщательно обработанную без раздавливания изолированную ткань легкого фиксировали в 9% формальдегиде, затем добавляли в парафин и окрашивали раствором гематоксилина и эозина.

Результаты. Исследуемые показатели физической работоспособности и статической выносливости свидетельствуют о том, что холодовое воздействие статистически значимо увеличивало время плавания и время висения крыс на сетке после 30-дневного потребления функциональных кондитерских изделий. Морфологические показатели 2-й экспериментальной группы отличались от показателей 1-й экспериментальной группы незначительно. Содержание реснитчатых и бокаловидных клеток в 3-й экспериментальной группе было выше, чем во 2-й и в 1-й группах лабораторных животных ($p < 0,05$). Соотношение бокаловидных клеток с реснитчатыми у крыс 3-й группы составило 1:3,1, во 2-й группе – 1:3,5 против 1:4,6 в 1-й группе ($p < 0,05$). Таким образом, результаты оценки морфологических показателей слизистой оболочки трахеи крыс в 3-й экспериментальной группе указывают на важную роль секреции в функционировании эпителия при потреблении кондитерских изделий функциональной направленности на фоне длительного воздействия холода. В связи с этим можно предположить, что кондитерские изделия функциональной направленности могут служить средством защиты мукоцилиарного аппарата крыс при длительном холодом воздействии.

Заключение. Включение в рацион крыс-альбиносов сахаристых кондитерских изделий, включающих сок ягод *Schisandra chinensis* и сухой экстракт *Eleutherococcus* обеспечивает повышение физической работоспособности и выносливости и увеличивает регенерацию эпителиального пласта слизистой оболочки трахеи при охлаждении.

Ключевые слова: доклинические испытания, эффективность, специализированный пищевой продукт, функциональный продукт, сахаристые кондитерские изделия, холодовое воздействие, выносливость

Strengthening the adaptive capabilities of the human body during cold exposure is one of the conceptual elements of solving the problem of the well-being of the population of the northern regions of Russia.

The aim of the work was to determine the dynamic performance, endurance and to study the morphological parameters of the rat tracheal mucosa against the background of the consumption of functional confectionery products containing the juice of Chinese lemongrass berries (*Schisandra chinensis*) and dry extract of eleutherococcus (*Eleutherococcus*) in regular exposure to cold.

Material and methods. The study was carried out on albino rats weighing 190 ± 10 g. Functional confectionery were not introduced into the diet of rats of the 1st group. Rats of the 2nd and 3rd experimental groups were fed 1 g of marmalade and 1 g of caramel three times a day. Rats of the 3rd group were additionally regularly exposed to cold in the Memmert climate chamber (Germany) for an hour three times a day for 30 days. The groups were formed according to the principle of analogs, using body weight as a criterion (the difference in average weight did not exceed 10%), while each group had the same number of males and females. The physical performance was evaluated by the swimming time of the albino rats until complete exhaustion. The endurance to static load was determined by the retention time on a vertical metal grid. To study the morphological parameters of the rat tracheal mucosa after removal from the experiment, the isolated lung tissue, carefully treated without crushing, was fixed in 9% formaldehyde, then added to paraffin and stained with a hematoxylin-eosin solution.

Results. The studied indices of physical performance and static endurance indicate that the cold exposure statistically significantly increased the swimming time and the hanging time of rats on the grid after thirty days of consumption of functional confectionery. The morphological parameters of the tracheal mucosa of the 2nd experimental group did not differ significantly from those of the 1st experimental group. The content of ciliated and goblet cells in the 3rd experimental group was higher than in the 2nd and 1st groups of laboratory animals ($p < 0.05$). The ratio of goblet cells to ciliated cells in rats of the 3rd group was 1:3.1, in the 2nd group – 1:3.5 vs 1:4.6 in the 1st group ($p < 0.05$). This indicates an important role of secretion in the functioning of the epithelium when consuming functional confectionery products against the background of regular cold exposure. In this regard, it can be assumed that functional confectionery products can serve as a mean of protecting the mucociliary apparatus of rats during prolonged exposure to cold.

Conclusion. The inclusion of sugary confectionery products, containing *Schisandra chinensis* berries juice and dry *Eleutherococcus* extract, in the diet of albino rats increased physical performance and endurance and the regeneration of the epithelial layer of the tracheal mucosa during cooling.

Keywords: preclinical tests, efficiency, functional products, specialized sugar confectionery products, cold exposure, endurance

Развитие отечественной сырьевой базы и внедрение новых технологий пищевых продуктов [1] на основе ценного растительного сырья являются приоритетными направлениями, определенными государственными программами развития пищевой и перерабатывающей промышленности до 2030 г.

Низкие зимние температуры в северных районах Дальнего Востока и Западной Сибири отрицательно влияют на здоровье человека. Адаптация к холодному

воздействию индивидуальна [2, 3]. Организм человека может справляться с низкими температурами за счет физиологических и поведенческих изменений, которые позволяют ему поддерживать свой энергетический гомеостаз [4–6]. Разработка продуктов на основе адаптогенов из растительного сырья (*Schisandra chinensis* и *Eleutherococcus*) для адаптации организма к холодному воздействию – один из аспектов, которому уделяется большое внимание [7–10].

Адаптогены – это природные соединения, стимулирующие адаптационные биохимические реакции, повышающие устойчивость и выживаемость организма [11–13]. Исследования химического состава *Schisandra chinensis* и *Eleutherococcus* свидетельствуют о наличии компонентов, обладающих адаптогенными, иммуномодуляторными и антиоксидантными свойствами, что дает возможность их использования в производстве продуктов функциональной направленности. В ходе исследований поликомпонентного состава *Schisandra chinensis* и *Eleutherococcus* установлены некоторые отличительные особенности их химического состава в зависимости от климатических условий произрастания. Проведенные исследования состава ягод *Schisandra chinensis* и *Eleutherococcus* в период сбора с 2011 по 2016 г. в Амурской области свидетельствуют о широком спектре биологически активных веществ и высоком уровне ряда минеральных веществ [10, 14–16]. Полученные данные служили обоснованием разработки сахаристых кондитерских изделий с применением продуктов переработки дальневосточного сырья, обладающего адаптогенным действием.

Сахаристые кондитерские изделия пользуются определенным спросом и обладают низкой пищевой плотностью и высокой энергетической ценностью. Состав и технология их получения позволяют моделировать рецептуры и процесс производства без существенных изменений сенсорных характеристик готовых изделий. Ранее по разработанной нами технологии были получены образцы мармелада и карамели функциональной направленности с введением сока ягод *Schisandra chinensis* и сухого экстракта *Eleutherococcus*. Пищевая ценность новых изделий составила (в 100 г) для мармелада: углеводы – 46,8 г; аскорбиновая кислота – 32,0 мг; фосфор – 420 мг; калий – 650,6 мг; железо – 1,2 мг; для карамели: углеводы – 66,8 г; аскорбиновая кислота – 20,6 мг; фосфор – 307 мг; калий – 550,6 мг; железо – 4,2 мг. Содержание элеутерозида В в мармеладе и карамели составило соответственно 8,17 и 7,84 мг/г; содержание схизандрола А – соответственно 0,62 и 0,58%.

Цель работы заключалась в определении динамической работоспособности, выносливости и исследовании морфологических показателей слизистой оболочки трахеи крыс на фоне потребления кондитерских изделий функциональной направленности при регулярном холодном воздействии.

Материал и методы

Исследование проведено на крысах-альбиносах массой тела 190±10 г. В помещении для животных поддерживалась температура 23±2 °С, влажность 50±5% и освещение с 09:00 до 21:00. Животные были разделены на 3 группы (по 25 животных в каждой группе). В 1-ю группу входили крысы-альбиносы, которые получали ежедневно по 35 г корма Supreme Science Selective Rat (Supreme, США). Крысы 2-й и 3-й эксперименталь-

ных групп 3 раза в день одновременно получали по 1 г мармелада и 1 г карамели функциональной направленности на фоне 30 г корма Supreme Science Selective Rat. Энергетическая ценность рациона для 1-й экспериментальной группы составила 286±2 ккал, для 2-й и 3-й – 288±1 ккал. Крысы 3-й группы также ежедневно 3 раза в день подвергали холодному воздействию в климатоканере Memmert HPP 260 (Mettmert GmbH & Co KG, Германия) в течение 1 ч. Группы формировали по принципу аналогов, используя в качестве критерия массу тела (различия по средней массе не превышало 10%), при этом в каждой группе было одинаковое количество самцов и самок. Работа выполнена с соблюдением Правил лабораторной практики в Российской Федерации (ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур) и международных рекомендаций и правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных работах.

Физическую работоспособность оценивали по времени плавания животных до полного истощения с грузом, который составлял 7% от массы тела, в течение 30 дней. Бассейн для плавания состоял из цилиндрической трубы из поливинилхлорида (внутренний диаметр 20 см × глубина 100 см), расположенной внутри резервуара для воды (внутренний диаметр 30 см × глубина 100 см). Крысы-альбиносы плавали в теплой воде при температуре 40±5 °С. Чтобы избежать влияния скученности, крысы плавали группами по 5 особей [4, 5] из 1, 2 и 3-й экспериментальных групп. Контрольные измерения проводили на 10, 20 и 30-й дни эксперимента.

Выведение животных из эксперимента проводили под легким эфирным наркозом. Трахеи были извлечены и обработаны для парафинового сечения: тщательно обработанную без раздавливания изолированную ткань легкого фиксировали в 9% формальдегиде. Полученные парафиновые срезы депарафинизировали, гидратировали и окрашивали гематоксилином и эозином для отслеживания гистопатологических изменений под электронным микроскопом ЭВМ-100А (Россия).

Данные обрабатывали с использованием пакета программ статистической обработки Statistica 7.0. Статистическую значимость различий определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа с апостериорным тестом Тьюки для множественных сравнений, непараметрического теста Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена динамика средних значений продолжительности плавания крыс на фоне потребления функциональных кондитерских изделий. Установлено, что у экспериментальных животных 1-й группы исследуемый показатель находился на одном уровне на

10-й и 30-й день эксперимента и составлял $150 \pm 0,2$ мин, что значительно меньше, чем у крыс 2-й и 3-й экспериментальных групп ($p < 0,05$). Потребление функциональных кондитерских изделий увеличивало время плавания в среднем на 30% по сравнению с контрольной группой.

Следующим этапом работы стало исследование выносливости – длительности висения крыс-альбиносов, в течение которого экспериментальные животные удерживались на вертикальной металлической сетке (рис. 2).

Динамика выносливости крыс свидетельствует о том, что включение кондитерских изделий функциональной направленности в рацион экспериментальных животных 2-й и 3-й групп статистически значимо ($p < 0,05$) увеличивало время висения крыс на сетке в среднем на 40–111 и 83–139% от показателя контрольной группы. Длительность висения на сетке крыс в 3-й группе выше, чем во 2-й группе, в среднем на 13–31% ($p < 0,05$).

При гистологическом исследовании экспериментального материала крыс-альбиносов контрольной группы слизистая оболочка имела типичный план строения, характерный для верхних отделов воздухоносных путей. Эпителиальная выстилка во всех экспериментальных группах представлена 6 видами клеток: базальными, промежуточными, мигрирующими, щетинчатыми, бокаловидными и реснитчатыми (рис. 3).

Полученные результаты (см. рис. 3) свидетельствуют о том, что морфология слизистой оболочки трахеи крыс при охлаждении на фоне потребления кондитерских изделий функционального назначения имеет характер слизиобразования. Морфологические показатели 2-й экспериментальной группы отличаются от 1-й экспериментальной группы незначительно ($p > 0,05$). Содержание реснитчатых и бокаловидных клеток в 3-й экспериментальной группе выше, чем во 2-й и 1-й группах лабораторных животных. Соотношение бокаловидных клеток с реснитчатыми в 3-й группе составило 1:3,1, во 2-й группе – 1:3,5 против 1:4,6 в 1-й группе ($p < 0,05$), что

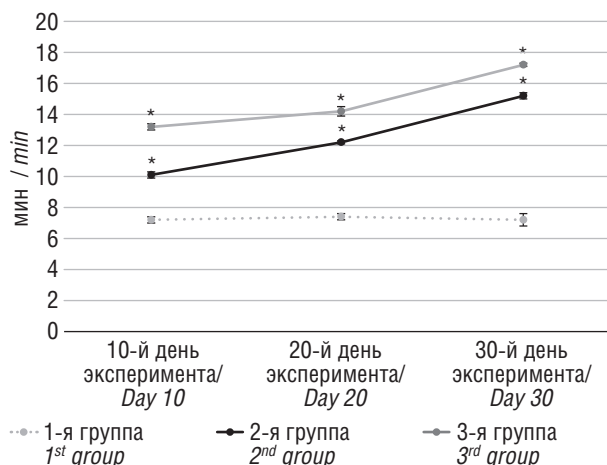


Рис. 2. Длительность висения на сетке крыс на фоне употребления функциональных кондитерских изделий ($M \pm m, n=10$)

Fig. 2. Duration of hovering on the grid of mice fed functional confectionery ($M \pm m, n=10$)

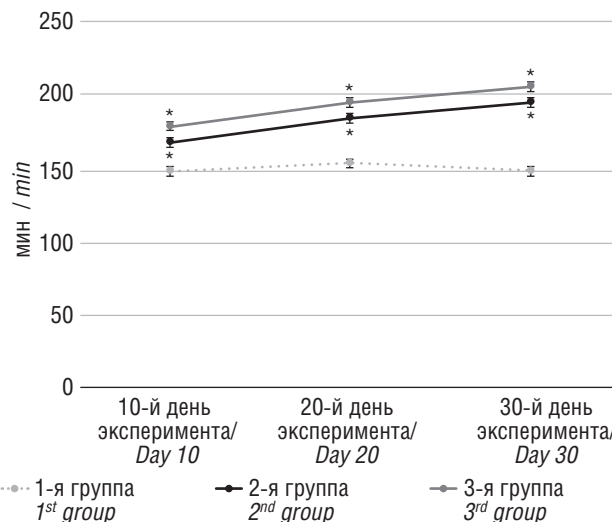


Рис. 1. Продолжительность плавания крыс на фоне потребления функциональных кондитерских изделий ($M \pm m, n=5$)

Здесь и на рис. 2, 3: * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя 1-й группы.

Fig. 1. Swimming duration of mice fed functional confectionery ($M \pm m, n=5$)

Here and in Figures 2, 3: * – statistically significant difference ($p < 0.05$) from the 1st group.

указывает на важную роль секреции в функционировании эпителия при потреблении кондитерских изделий.

Таким образом, результаты оценки морфологических показателей слизистой оболочки трахеи крыс в 3-й экспериментальной группе указывают на важную роль секреции в функционировании эпителия при потреблении кондитерских изделий функциональной направленности на фоне длительного воздействия холода. В связи с этим можно предположить, что кондитерские изделия

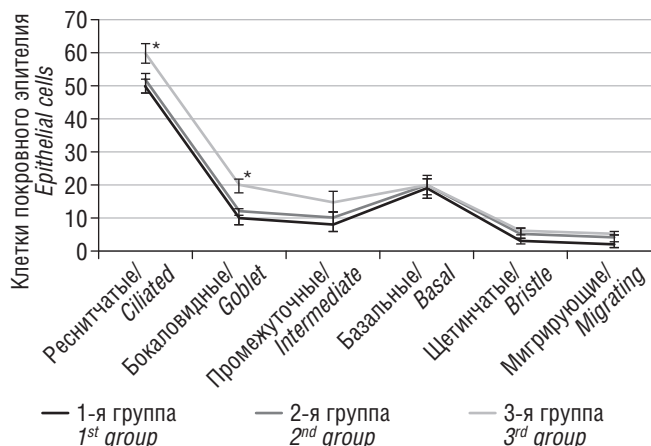


Рис. 3. Морфологические показатели слизистой оболочки трахеи крыс в экспериментальных группах на 30-й день эксперимента ($M \pm m, n=10$)

Fig. 3. Morphological parameters of the mucous membrane of the trachea of mice during cooling ($M \pm m, n=10$)

функциональной направленности являются весьма эффективным средством защиты мукоцилиарного аппарата крыс при длительном холодовом воздействии.

Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что введение в рацион животных кондитерских из-

делий на основе адаптогенов растительного происхождения: сока ягод *Schisandra chinensis* и сухого экстракта *Eleutherococcus* – снижает физическую усталость, вызванную изнурительными упражнениями. Таким образом, их можно рекомендовать к потреблению волонтерам-добровольцам для проведения клинических исследований по оценке адаптационных возможностей организма человека к физическим нагрузкам и холодовому воздействию.

Сведения об авторах

Фролова Нина Анатольевна (Nina A. Frolova) – доцент кафедры безопасности жизнедеятельности ФГБОУ ВО «АмГУ» (Благовещенск, Российская Федерация)

E-mail: ninelfr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0141-1998>

Резниченко Ирина Юрьевна (Irina Yu. Reznichenko) – доктор технических наук, профессор, заведующий кафедрой «Управление качеством» ФГБОУ ВО КемГУ (Кемерово, Российская Федерация)

E-mail: Irina.reznichenko@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7486-4704>

Шкрабтак Наталья Викторовна (Natalia V. Shkrabtak) – доктор технических наук, профессор кафедры «Экономическая теория и государственное муниципальное управление» ФГБОУ ВО «АмГУ» (Благовещенск, Российская Федерация)

E-mail: mip2013@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5193-452X>

Помозова Валентина Александровна (Valentina A. Pomozova) – доктор технических наук, профессор, ведущий научный сотрудник Научно-образовательного центра «Технологии инновационного развития» ФГБОУ ВО УрГЭУ (Екатеринбург, Российская Федерация)

E-mail: payola@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6492-7003>

Бабий Татьяна Викторовна (Tatyana V. Babiy) – врач клинической лабораторной диагностики в/ч 51956 (Благовещенск, Российская Федерация)

E-mail: payola@mail.ru

Литература

1. Бабий Н.В., Помозова В.А., Пеков Д.Б. Особенности проектирования тонизирующих напитков для повышения резистентности организма // *Техника и технология пищевых производств*. 2016. Т. 41, № 2. С. 13–20.
2. Булыгина Е.Н., Когина О.Ю. Влияние холода на организм человека // *Бюллетень Северного государственного медицинского университета*. 2018. № 1. С. 132–133.
3. Гармаева Д.К., Белолобская Д.С., Федорова А.И., Аржакова Л.И., Афанасьева О.Г. Влияние холодового стресса на морфофункциональные показатели тимуса в эксперименте // *Морфологические ведомости*. 2019. Т. 27. № 2. С. 19–23. DOI: [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).02.19-23](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).02.19-23)
4. Зайцева М.С., Иванов Д.Г., Александровская Н.В. Работоспособность крыс в тесте «Вынужденное плавание с грузом» и причины ее вариабельности // *Биомедицина*. 2015. № 4. С. 30–42.
5. Зобов В.В., Назаров Н.Г., Выштакалюк В.Б., Галяметдинова И.В., Семенов В.Э., Резник В.С. Эффективность влияния новых производных пиримидина на физическую работоспособность крыс в условиях выполнения теста «Плавание до отказа» // *Экология человека*. 2015. № 4. С. 28–35.
6. Перова И.Б., Малинкин А.Д., Бессонов В.В., Эллер К.И. Исследование лигнанов и антоцианинов как основных биологически активных веществ полифенольной природы плодов лимонника китайского // *Вопросы питания*. 2018. Т. 87, № 3. С. 79–87. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10035>
7. Фролова Н.А., Резниченко И.Ю. Оценка эффективности употребления функциональных сахаристых кондитерских изделий лабораторными животными при физическом и холодовом стрессе // *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018. № 6-2 (19). С. 23–27.
8. Степакова Н.Н., Резниченко И.Ю., Киселева Т.Ф., Шкрабтак Н.В., Фролова Н.А., Праскова Ю.А. Растительное сырье Дальневосточного региона как источник биологически активных веществ // *Пищевая промышленность*. 2020. № 3. С. 16–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2020-10025>
9. Frolova N.A., Reznichenko I.Yu., Shkrabtak (Babiy) N.V., Balandin A.V. Analysis of the chemical composition of wildlife raw material of the Far Eastern region having endoecological action // *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2020. Vol. 421, N 7. P. Article ID 072011. DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/421/7/072011>
10. Резниченко И.Ю., Фролова Н.А. Влияние климатических условий на биологическую ценность ягодного сырья Амурской области // *Хранение и переработка сельхозсырья*. 2018. № 4. С. 92–100.
11. Салтыкова М.М. Основные физиологические механизмы адаптации человека к холоду // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2017. Т. 103, № 2. С. 138–151.
12. Labbé S.M., Caron A., Bakan I., Laplante M. In vivo measurement of energy substrate contribution to cold-induced brown adipose tissue thermogenesis // *FASEB J*. 2015. Vol. 29, N 5. P. 2046-2058. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.14-266247>

13. Rybak O., Hudz N., Svidenko L., Grygorieva O., Makarenko O., Brindza J. The role of herbal adaptogens and immunomodulators in dietary food and phytotherapy // *Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality*. 2017. N 1. DOI: <https://doi.org/10.15414/agrobiodiversity.2017.2585-8246>. 179-187
14. Jang D., Lee J., Eom S., Lee S. Composition, antioxidant and antimicrobial activities of *Eleutherococcus senticosus* fruit extracts // *J. App. Pharm. Sci*. 2016. Vol. 6, N. 3. P. 125–130. DOI: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60322>
15. Załuski D., Olech M., Verpoorte R., Khan I. Phytoconstituents and nutritional properties of the fruits of *Eleutherococcus divaricatus* and *Eleutherococcus sessiliflorus*: a study of non-European species cultivated in Poland // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017. N 11. Article ID 8374295. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8374295>
16. Zhai C., Wang M., Raman V., Rehman J. *Eleutherococcus senticosus* (Araliaceae) leaf morpho-anatomy, essential oil composition, and its biological activity against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) // *J. Med. Entomol*. 2017. Vol. 54, N. 3. P. 658–669. DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjw221>

References

1. Babiy N.V., Pomozova V.A., Pekov D.B. Features of the design of tonic drinks to increase the body's resistance. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv* [Technics and Technology of Food Production]. 2016; 41 (2): 13–20. (in Russian)
2. Bulygina E.N., Kogina O.Yu. Influence of cold on the human body. *Byulleten' Severnogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Bulletin of the Northern State Medical University]. 2018; (1): 132–3. (in Russian)
3. Garmayeva D.K., Belolyubskaya D.S., Fedorova A.I., Arzhakova L.I., Afanasyeva O.G. The influence of cold stress on the morpho-functional parameters of the thymus in the experiment. *Morfologicheskie vedomosti* [Morphological Bulletin]. 2019; 27 (2): 19–23. DOI: [https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).02.19-23](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).02.19-23) (in Russian)
4. Zaitseva M.S., Ivanov D.G., Alexandrovskaya N.V. Performance of rats in the test "Forced swimming with a load" and the reasons for its variability. *Biomeditsina* [Biomedicine]. 2015; (4): 30–42. (in Russian)
5. Zobov V.V., Nazarov N.G., Vyshtakalyuk V.B., Galyametdinova I.V., Semenov V.E., Reznik V.S. The effectiveness of the influence of new pyrimidine derivatives on the physical performance of rats under the conditions of the test "Swimming to failure". *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2015; (4): 28–35. (in Russian)
6. Perova I.B., Malinkin A.D., Bessonov V.V., Eller K.I. Investigation of lignans and anthocyanins as the main biologically active substances of the polyphenolic nature of *Schisandra chinensis* fruits. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (3): 79–87. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10035> (in Russian)
7. Frolova N.A., Reznichenko I.Yu. Evaluation of the effectiveness of the use of functional sugary confectionery products by laboratory animals under physical and cold stress. *Norwegian Journal of Development of the International Science*. 2018; (6-2): 23–7. (in Russian)
8. Stepakova N.N., Reznichenko I.Yu., Kiseleva T.F., Shkrabtak N.V., Frolova N.A., Praskova Yu.A. Vegetable raw materials of the Far East region as a source of biologically active substances. *Pishchevaya promyshlennost'* [Food Industry]. 2020; (3): 16–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2020-10025> (in Russian)
9. Frolova N. A., Reznichenko I. Yu., Shkrabtak (Babii) N.V., Balandin A.V. Analysis of the chemical composition of wildlife raw material of the Far Eastern region having endoecological action. *IOP Conf. Series: Earth and Environmental Science*. 2020; 421 (7): 072011. DOI: <https://doi.org/10.1088/1755-1315/421/7/072011>
10. Reznichenko I.Yu., Frolova N.A. The influence of climatic conditions on the biological value of berry raw materials of the Amur region. *Khranenie i pererabotka sel'khozsyrya* [Storage and Processing of Agricultural Raw Materials]. 2018; (4): 92–100. (in Russian)
11. Saltykova M.M. The main physiological mechanisms of human adaptation to cold. *Rossiyskiy fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova* [Russian Journal of Physiology]. 2017; 103 (2): 138–51. (in Russian)
12. Labbé S.M., Caron A., Bakan I., Laplante M. In vivo measurement of energy substrate contribution to cold - induced brown adipose tissue thermogenesis. *FASEB J*. 2015; 29 (5): 2046–58. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.14-266247>
13. Rybak O., Hudz N., Svidenko L., Grygorieva O., Makarenko O., Brindza J. The role of herbal adaptogens and immunomodulators in dietary food and phytotherapy. *Agrobiodiversity for Improving Nutrition, Health and Life Quality*. 2017; (1). DOI: <https://doi.org/10.15414/agrobiodiversity.2017.2585-8246.179-187>
14. Jang D., Lee J., Eom S., Lee S. Composition, antioxidant and antimicrobial activities of *Eleutherococcus senticosus* fruit extracts. *J App Pharm Sci*. 2016; 6 (3): 125–30. DOI: <https://doi.org/10.7324/JAPS.2016.60322>
15. Załuski D., Olech M., Verpoorte R., Khan I. Phytoconstituents and nutritional properties of the fruits of *Eleutherococcus divaricatus* and *Eleutherococcus sessiliflorus*: a study of non-European species cultivated in Poland. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017 (11): 8374295. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/8374295>
16. Zhai C., Wang M., Raman V., Rehman J. *Eleutherococcus senticosus* (Araliaceae) leaf morpho-anatomy, essential oil composition, and its biological activity against *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *J Med Entomol*. 2017; 54 (3): 658–69. DOI: <https://doi.org/10.1093/jme/tjw221>



Светлана Анатольевна Шевелева (к 70-летию со дня рождения)

30 июля 2021 г. исполнилось 70 лет со дня рождения доктора медицинских наук, заведующего лабораторией биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» Светланы Анатольевны Шевелевой.

Жизненный и творческий путь С.А. Шевелевой неразрывно связан с Институтом питания АМН СССР (в настоящее время – ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»), где она начала свою работу в 1975 г. аспирантом и прошла все ступени профессионального роста до руководителя лаборатории. Светлана Анатольевна – один из ведущих специалистов РФ в области гигиены питания, пищевой микробиологии, исследований микробиома человека.

Научная деятельность С.А. Шевелевой посвящена широкому спектру актуальных проблем, таких как микробиологическая безопасность пищи и профилактика пищевых токсикоинфекций у населения, медико-биологическое обоснование на основе знаний о микробиологической системе пищеварительного тракта для разработки подходов к рациональному и диетическому питанию, принципов создания новых пробиотических продуктов и оценки их эффективности. Проводимые под руководством и при непосредственном участии С.А. Шевелевой исследования по изучению потенциала микробных сообществ, популяций и отдельных представителей нормофлоры, имеющие фундаментальный характер, позволили обосновать эталонный микробиом здорового человека, оценить влияние алиментарных факторов на его состав и функции, обосновать стратегии питания для поддержания оптимального состава и путей его коррекции.

С.А. Шевелева – автор более 300 научных работ и большого числа нормативно-методических документов, широко внедренных в практику работы Роспотребнадзора, Минздрава России. Она принимает активное участие

в пропаганде научных знаний в сфере микробиологической безопасности и коррекции микробиома пробиотиками и пребиотиками на различных научных площадках, щедро делится накопленными знаниями с молодыми специалистами и активно способствует их профессиональному росту. С.А. Шевелева сочетает исследовательскую работу с активной научно-организационной и общественной деятельностью: является членом Ученого совета и Диссертационного совета при ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», членом редакционного совета журнала «Вопросы питания», главным экспертом Комиссии по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию Роспотребнадзора, членом ряда проблемных комиссий, технических комитетов и рабочих групп по разработке технических регламентов Таможенного союза.

Светлана Анатольевна Шевелева – принципиальный ученый, постоянно стремящийся к реальному воплощению своих изысканий в практику здравоохранения и санитарно-эпидемиологического надзора, она имеет высокий авторитет среди коллег, специалистов в сфере здравоохранения, санэпидслужбы, технологов пищевой промышленности, экспертов Евразийского экономического союза. За многолетнюю плодотворную работу С.А. Шевелева награждена медалью «В память 850-летия Москвы», значком «Отличник здравоохранения», почетной грамотой Президиума РАМН, почетной грамотой ФАНО и др.

Редколлегия журнала «Вопросы питания» и коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» сердечно поздравляют Светлану Анатольевну с юбилеем, желают крепкого здоровья, благополучия, неиссякаемой энергии и дальнейших творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения!