

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «НИИ питания» Российской академии медицинских наук

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOПРОSY PITANIЯ
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 82
№ 5, 2013

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Тутельян Виктор Александрович

главный редактор, академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Гаппаров Минкаил Гаджиевич

заместитель главного редактора, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИ питания» РАМН по научной работе

Вржесинская Оксана Александровна

ответственный секретарь редакции, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Батурин Александр Константинович

доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИ питания» РАМН по научной работе

Быков Анатолий Тимофеевич

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой восстановительной медицины ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Васильев Андрей Валерьевич

доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией обмена веществ и энергии ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Голухова Елена Зеликовна

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением неинвазивной аритмологии Института кардиохирургии им В.И. Бураковского ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева» РАМН

Исаков Василий Андреевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Коденцова Вера Митрофановна

доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Конь Игорь Яковлевич

академик РАЕН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией детского питания ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Кочеткова Алла Алексеевна

доктор технических наук, профессор, заведующая лабораторией новых специализированных продуктов профилактического действия ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Медведева Ирина Васильевна

член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, проректор ГБОУ ВПО «Тюменская государственная медицинская академия» Минздрава России

Онищенко Геннадий Григорьевич

академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Главный государственный санитарный врач Российской Федерации

Панов Павел Борисович

главный внештатный диетолог Российской армии, начальник отдела питания и водоснабжения Научно-исследовательского центра ФГКВУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Погожева Алла Владимировна

доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории эпидемиологии питания с группой «Консультативно-диагностический центр "Здоровое питание"» ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Попова Тамара Сергеевна

доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией экспериментальной патологии НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения Правительства Москвы

Савенкова Татьяна Валентиновна

доктор технических наук, профессор, заместитель директора ФГБУ «НИИ кондитерской промышленности» РАСХН

Спиричев Владимир Борисович

академик РАЕН, доктор биологических наук, профессор

Суханов Борис Петрович

доктор медицинских наук, профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Ханферьян Роман Авакович

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивного питания с группой алиментарной патологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Хотимченко Сергей Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Шевелева Светлана Анатольевна

доктор медицинских наук, заведующая лабораторией микробиологии и микрoэкологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Шевырева Марина Павловна

доктор медицинских наук, профессор, директор Департамента охраны здоровья и санитарно-эпидемиологического благополучия человека Министерства здравоохранения РФ

Эллер Константин Исаакович

доктор химических наук, профессор, заведующий лабораторией аналитических методов исследования пищевых продуктов ФГБУ «НИИ питания» РАМН

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

К.А. Барт (Германия)

Ф. Бранко (ВОЗ)

В.А. Доценко (Санкт-Петербург, Россия)

М. Кароли (Италия)

В.Н. Макаров (Мичуринск, Россия)

И. Маскелюнас (Литва)

М. Ноулс (ILSI, Европа)

А.С. Орлов (Москва, Россия)

Л.Е. Панин (Новосибирск, Россия)

Ю.П. Пивоваров (Москва, Россия)

Л.В. Половинкин (Белорусия)

Н.Г. Проданчук (Украина)

Б.Л. Смолянский (Санкт-Петербург, Россия)

Т. Тамазашвили (Грузия)

Л. Уолкер (Великобритания)

Х. Хайров (Таджикистан)

Х.С.А. Хеймас (Великобритания)

А. Хенсел (Германия)

Т.Ш. Шарманов (Казахстан)

Л. Шпонар (Польша)

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 5, 2013

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

«Voprosy Pitania»
(Problems of Nutrition) is published
6 times a year.
Founded in 1932.

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

Адрес редакции

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

Научный редактор

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

Подписные индексы

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

Издатель

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

Выпускающий редактор:
Попова Ольга, popova@geotar.ru

Корректор: Силина Ольга

Верстка: Килимник Арина

Отдел подписки:
Хабибулина Зульфия, habibulina@geotar.ru

Тираж 3000 экземпляров
Формат 60x90 1/8
Печать офсетная
Печ. л. 9.
Заказ № 61.

Отпечатано в типографии «Момент»:
141406, Московская область,
г. Химки, ул. Библиотечная, д. 11.

© Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2013

ОБЗОРЫ

Васильев А.В., Шаранова Н.Э.

Нутриметабомика – новый этап развития биохимии питания. Роль нутрипротеомных исследований

Морозов С.В.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль факторов питания в патогенезе и лечении

НУТРИГЕНОМИКА

Насибулина Э.С., Борисова А.В., Ахметов И.И.

Изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с риском развития ожирения, жировой массой тела и физической активностью

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Харитонов М.В., Желтова А.А., Спасов А.А., Смирнов А.В., Паншин Н.Г., Иежица И.Н.

Коррекция изопротеренолового повреждения миокарда у крыс разными формами магния в условиях его алиментарного дефицита

Есауленко Е.Е., Хильчук М.А., Быков И.М.

Влияние интоксикации четыреххлористым углеродом на активность пищеварительных протеиназ у крыс и коррекция обнаруженных нарушений с помощью растительных масел

Мясоедов Н.Ф., Шубина Т.А., Оберган Т.Ю., Григорьева М.Е., Андреева Л.А., Ляпина Л.А.

Гипохолестеринемическое действие регуляторного пептида Pro-Gly-Pro-Leu

Семенченко И.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Алексеева Р.И., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В.

Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Синявский Ю.А., Крайсман В.А., Сулейменова Ж.М.

Использование специализированного кисломолочного продукта на основе бобов сои в кардиологической практике

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Смагулова И.Е., Шарманов Т.Ш., Балгимбеков Ш.А.

Распространенность анемии у детей и женщин репродуктивного возраста в Казахстане и основные принципы ее профилактики

Бурцева Т.И., Голубкина Н.А., Мирошников С.А., Скальный А.В.

Содержание селена в мясе животных и птицы, произведенных на территории Оренбургской области

Мясищев Н.В., Артемова Е.Н.

Биологически активные вещества ягод черной смородины новых сортов

REVIEW

4 Vasilyev A.V., Sharanova N.E. 4

Nutrimetabolomics – a new stage of biochemistry of nutrition. The role of nutriproteomic analysis

10 Morozov S.V. 10

Gastroesophageal reflux disease: the role of nutritional patterns in pathogenesis and treatment

NUTRIGENOMICS

23 Nasibulina E.S., Borisova A.V., Akhmetov I.I. 23

Study on association of FABP2 gene Ala54Thr polymorphism with risk of obesity, body fat mass and physical activity

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY NUTRITION

29 Kharitonova M.V., Zheltova A.A., Spasov A.A., Smirnov A.V., Panshin N.G., Iezhitsa I.N. 29

Correction of isoproterenol-induced myocardial injury with magnesium salts in magnesium-deficient rats

36 Esaulenko E.E., Khilchuk M.A., Bykov I.M. 36

The effect of carbon tetrachloride poisoning on the activity of digestive proteases in rats and correction of the violations with vegetable oils

41 Myasoedov N.F., Shubina T.A., Obergan T.Yu., Grigorieva M.E., Andreeva L.A., Lyapina L.A. 41

Cholesterol-lowering effect of the regulatory peptide Pro-Gly-Pro-Leu

46 Semenchenko I.Yu., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Alexeeva R.I., Sentsova T.B., Vorozhko I.V. 46

Markers of immune inflammation in patients with type 2 diabetes and obesity

DIET TREATMENT

51 Sinyavsky Yu.A., Kraysman V.A., Suleymenova Zh.M. 51

Using of a specialized fermented milk product on the basis of soybeans in cardiology practice

HYGIENE OF NUTRITION

58 Smagulova I.E., Sharmanov T.Sh., Balgimbekov Sh.A. 58

The prevalence of anemia among children and women of reproductive age in Kazakhstan and basis of its prevention

64 Burtseva T.I., Golubkina N.A., Miroshnikov S.A., Skalny A.V. 64

Selenium content in meat and poultry in Orenburg Region

68 Myasishcheva N.V., Artyomova E.N. 68

Biologically active substances of black currant of new varieties

Для корреспонденции

Васильев Андрей Валериевич – доктор биологических наук,
заведующий лабораторией обмена веществ и энергии
ФГБУ «НИИ питания» РАМН
Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский пр., д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-90
E-mail: mednutrition@mail.ru

А.В. Васильев, Н.Э. Шаранова

Нутриметаболомика – новый этап развития биохимии питания. Роль нутрипротеомных исследований

Nutrimetabolomics – a new stage of biochemistry of nutrition. The role of nutriproteomic analysis

A.V. Vasilyev, N.E. Sharanova

Nutrition is one of the most critical aspects of human health and longevity. The idea of balanced nutrition supposes adequate supply of energy, macro- and micronutrients and furthermore normal functioning of specific mechanisms of nutrition. Contemporary biochemistry based on high performance methods, which assume increasing biological information. Developing of proteomic and metabolomic methods gives an opportunity to investigation macro- and micronutrients mechanisms of action. This was an incitement to formation new directions in biochemistry of nutrition: nutriproteomics and nutrimetabolomics.

Key words: biochemistry, nutrition, nutrimetabolomics, nutriproteomics

ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва
Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Питание является одним из решающих факторов, определяющих здоровье и долголетие человека. Согласно концепции сбалансированного питания, обеспечение нормальной жизнедеятельности возможно не только при условии снабжения организма адекватными количествами энергии, макро- и микронутриентов, но и при соблюдении достаточно сложных взаимоотношений между многочисленными незаменимыми факторами питания, причем каждому из них в обмене веществ принадлежит специфическая роль. Исследования современной биохимии основаны на использовании высокопроизводительных методов анализа, которые постепенно увеличивают объем биологической информации. Так, развитие протеомных и метаболомных методов исследования открыло новые возможности для изучения последовательных механизмов действия пластических, энергетических компонентов пищи и исключительно обширного перечня входящих в ее состав микронутриентов. Это дало толчок к формированию новых соответствующих научных направлений в области биохимии питания: нутрипротеомики и нутриметаболомики.

Ключевые слова: биохимия, питание, нутриметаболомика, нутрипротеомика

Современное учение о потребностях человека в пище получило выражение в постулированной 40 лет назад концепции сбалансированного питания, согласно которой для обеспечения нормальной жизнедеятельности необходимо не только снабжение организма адекватными количествами энергии и макронутриентов, но и соблюдение достаточно сложных взаимоотношений между многочисленными незаменимыми факторами питания, причем каждому из них в обмене веществ принадлежит специфическая роль. В свою очередь качественные и количественные характеристики формулы сбалансированного питания в большой степени зависят от метаболических особенностей каждого биологического вида, выработанных в процессе длительной эволюции, индивидуальных особенностей обменных процессов, определяемых функциональным состоянием «метабо-

лического конвейера» и соответствием «ферментных констелляций» различных типов клеток и их субклеточных структур химическому составу пищи [8]. Нельзя не подчеркнуть, что выдающиеся успехи биохимии в области расшифровки путей метаболизма отдельных веществ в организме оказали решающее влияние на развитие науки о питании [21].

Концепция сбалансированного питания предопределяет необходимость глубокого понимания действия биологически активных веществ, а также доказательств их эффективности. Все принципиальные успехи современной биохимии в постгеномную эру базируются на общем фундаменте – высокопроизводительных методах анализа и, соответственно, на все возрастающем объеме биологической информации: будь то секвенирование и анализ генома (геномика), экспрессия генов (транскриптомика), характеристика белков (протеомика), клеточных метаболитов (метаболомика, флаксомика) и прочих направлениях исследований в данной области, в совокупности объединенных общим понятием «метаболомика» и называемых общепринято «Омиками». Основные задачи «Омик» в биохимии питания до сих пор еще только предстоит решать. В то же время некоторые дисциплины «Омик» могут быть использованы в контексте своего классического применения, другие требуют специфического подхода, ориентированного на проблемы питания. Структурно-пластические и биологически активные компоненты пищи напрямую или косвенно могут вызывать генную экспрессию. Данное утверждение имеет принципиальное значения для вопросов биологической ценности пищевых продуктов [27, 28, 31], а обобщенные результаты исследований, характеризующие мультиметаболические изменения при воздействии нутриентов, определяют понятием «нутриметаболомика» (рис. 1) [1].

Несбалансированное потребление любого из 3 основных макронутриентов (белков, жиров, углеводов) способствует инициации, развитию, прогрессу и/или усугублению хронических заболеваний [20]. На клеточном уровне отдельные нутриенты могут непосредственно выступать как лиганды рецепторов фактора транскрипции [19], при обменных процессах в качестве промежуточных метаболитов могут изменять концентрацию субстратов и промежуточных продуктов [21], оказывать воздействие на сигнальные пути [11]. В свою очередь метаболические превращения компонентов пищи и их метаболитов также служат контрольным механизмом генной экспрессии. В частности, уровень стероидных гормонов, в конечном счете образующихся из холестерина, регулируется каскадом ферментов в многошаговом пути биосинтеза стероидов. Следовательно, специфическая комбинация аллелей для данных ферментных

этапов будет влиять на концентрацию лигандов [23]. В попытках исследовать потребление белка и его последствия для организма на молекулярном уровне используется отдельное направление нутриметаболомики – нутриметабономика – как инструмент для оценки эффективности и безопасности потребления аминокислот [25]. Метабономика – новая технология количественного измерения динамического мультипараметрического метаболического ответа живых систем при патофизиологических или генетических изменениях [24]. Изучение *in vivo* динамического равновесия профиля метаболитов, зависящего от времени, уже сегодня приносит полезную диагностическую информацию. Токсические эффекты, генетические и соматические заболевания могут проявляться нарушением синтеза некоторых белков. Однако в конечном счете происходит изменение управления биохимическими процессами, что отражается на соотношении концентраций многих эндогенных веществ в различных биологических жидкостях [29]. Нарушение динамического равновесия в биологических жидкостях организма, вызванное заболеванием или интоксикацией, изменяет их качественный и/или количественный состав. Для установления факта происходящих изменений необходимо одновременно определить множество метаболитов в широком диапазоне концентраций в плазме крови, моче или желчи. При этом используют образцы как послетиповой пробоподготовки, так и без предварительного выделения.

Биологической целью формирования протеома при воздействии различных нутриентов является организация системы специфических изменений в ответ на специфическое действие пищи. Протеом является биохимически логичным аналогом генома – это совокупность белков, экспрессируемых с мРНК, что включает понятие транскриптома. В то время как ДНК каждой клетки организма остается постоянной, протеом может значительно различаться в зависимости от типа клеток. Фактически по своему характеру протеом одновременно является как динамическим, так и позиционным понятием [14]. «Разочарование» от расшиф-

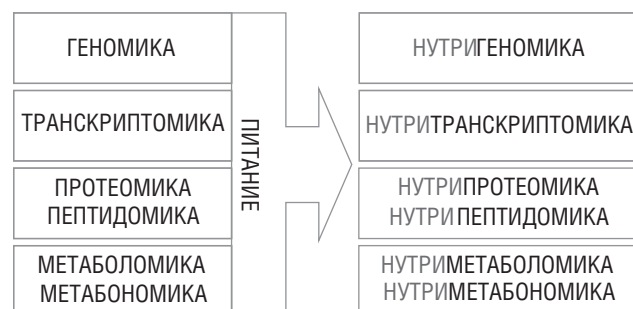


Рис. 1. Связь биохимии питания с дисциплинами «Омик»

ровки только 25 000–30 000 генов (вместо предсказываемых 80 000–100 000) в полной мере компенсировано избытком белков, являющихся результатом мРНК сплайс-вариантов, белковых превращений и посттрансляционных модификаций. В химии белков до сих пор не существует метода, эквивалентного ПЦР, и поэтому до сих пор актуальны трудоемкие методы 2D-электрофореза, последующего гидролиза белков из геля и масс-спектрометрии как для идентификации белка, так и для характеристики возможных посттрансляционных модификаций [2].

Протеомное картирование биологических жидкостей или органа-мишени (мозг, сердце, почки, печень и т.д.) – весьма сложный процесс, и хотя используемый для этого метод 2D-электрофореза позволяет воспроизводимо выявить порядка 2000 белковых пятен, это количество составляет менее 5% предполагаемого протеома [16]. Некоторые гипотезы о специфическом действии биологически активных веществ пищи на начальном этапе могут развиваться на основании функций белков с высокой степенью экспрессии (очевидно, что такие белки легко детектируются), но многие значительные протеомные изменения в организме остаются просто незаметными при попытке исследовать весь протеом.

Анализ протеома плазмы крови позволяет выявлять белковые биомаркеры, практическая значимость которых определяется перспективой их использования в сфере молекулярной диагностики и мониторинга эффективности лечения широкого спектра заболеваний. Основной сложностью работы с плазмой крови является очень широкий диапазон концентраций содержащихся в ней белков. На альбумин и иммуноглобулины приходится более 90% общего содержания белка в плазме [9]. Присутствующие в столь высокой концентрации мажорные (преобладающие) белки в результате мешают детектировать менее представленные, однако более диагностически значимые белки при персонализированной оценке пищевого статуса здорового и больного человека. Для преодоления этой трудности разработано множество методов очистки сыворотки от мажорных белков [17].

Белковые гидролизаты и пептиды, получаемые с пищей, представляют особый интерес как потенциальные компоненты для формирования функциональных пищевых продуктов. В начале 1980-х гг. стало понятно, что роль пептидов в биологии сильно недооценена – их функции много шире, чем всем известным нейрогормонам. Прежде всего обнаружилось, что пептидов в цитоплазме, межклеточной жидкости и тканевых экстрактах гораздо больше, чем считалось до того – как по массе, так и по числу разновидностей. Более того, состав пептидного пула в разных тканях и органах существенно отлича-

ется, и эти отличия сохраняются у разных особей. В результате многолетних исследований сформировалось частное направление протеомики – пептидомика [22].

Пептидомика в ее современном виде, являясь частью протеомики, имеет аналогичную или идентичную методическую базу, ее можно рассматривать как раздел протеомики, анализирующий белки малой массы (<10 кДа), а также весь набор продуктов их протеолитической деградации *in vivo* и *in vitro* [12]. Как и белки, пептиды часто имеют достаточно специфические функции, являясь гормонами, нейромедиаторами, цитокинами или факторами роста. Некоторые пептиды, будучи продуктами ферментативной деградации белков в организме, часто служат индикаторами нормальных или патологических процессов, что может быть использовано при выявлении новых маркеров ранних стадий заболеваний или медиаторов патологического процесса. В каком-то смысле цель современных технологий пептидомики и протеомики заключается в поиске отдельных индикаторных пептидов и белков и их идентификации, а также создании алгоритмов для выявления и последующего использования эффективных комбинаций различных маркеров белково-пептидной природы равно как для диагностики, так и для оценки влияния на организм человека отдельных и прежде всего биологически активных компонентов пищи. В последнем случае в целях детализации понятий используют определения «нутрипротеомика» и «нутрипептидомика» [13, 15]. Роль пептидомики заключается в изучении состава и функции белковых пулов, существующих в разных тканях и органах, а также в объяснении особенностей механизмов их синтеза, деградации и скорости обновления. К настоящему моменту экспериментальная пептидомика позволила сформулировать 3 основные закономерности, описывающие поведение совокупности формирующих глобальную систему биорегуляции и гомеостаза «теневых пептидов» в живых организмах. Прежде всего биологические ткани, жидкости и органы содержат большое число пептидов, образующих пептидные пулы, и роль их далеко не балластная. Эти пулы образуются как из специализированных белков-предшественников, так и из белков с иными, собственными функциями (ферментов, структурных и транспортных белков и др.). Во-вторых, состав пептидных пулов устойчиво воспроизводится при нормальных условиях и не обнаруживает индивидуальных отличий. Это значит, что у разных особей пептидомы мозга, сердца, легких, селезенки и других органов будут примерно совпадать, но между собой эти пулы будут достоверно различаться. У разных видов (по крайней мере среди млекопитающих) состав аналогичных пулов также весьма схож. И наконец, в-третьих, при развитии патоло-

гических процессов, а также в результате стрессов или применения фармакологических препаратов состав пептидных пулов меняется, иногда довольно существенно, что может использоваться для диагностики различных патологических состояний [18]. Точный состав пептидных пулов определить сложно, прежде всего потому, что число участников существенным образом будет зависеть от концентрации, которую можно считать значимой. При работе на уровне единиц и десятых долей наномоля это несколько сотен пептидов, однако при увеличении чувствительности методов до пикомолей это число возрастает до десятков тысяч. Каждая ткань и каждый орган обладают специфическим набором белков, совокупное действие которых обуславливает функционирование этого органа и, следовательно, организма в целом. Компоненты белкового пула постоянно синтезируются клетками, выполняют свои функции и затем элиминируются набором протеолитических ферментов. С этого момента на сцену выходят объекты пептидомиики. Результаты проведенных исследований позволяют утверждать, что внутриклеточная деградация белка не является хаотическим набором протеолитических процессов, преследующих цель только максимально быстрой утилизации белковых молекул в виде аминокислот, как это молчаливо принималось ранее, а представляет весьма сложную, но тем не менее упорядоченную систему взаимодействия расщепляемых белков-субстратов и специфического для каждой ткани набора протеолитических ферментов. Итогом этого взаимодействия является образование большой, но ограниченной по количеству компонентов группы веществ пептидной природы. Эта группа, которую можно назвать пептидным фоном или тканеспецифическим пептидным пулом, специфична для каждого органа как по компонентному составу, так и по уровню содержания отдельных пептидов [5].

Компоненты тканеспецифических пептидных пулов биологически активны. Реализация активности связана со способностью рассматриваемой группы пептидов взаимодействовать с широким кругом рецепторных молекул как снаружи, так и внутри клеток. Доказана способность некоторых веществ конкурировать с классическими регуляторными пептидами за места рецепторного связывания на мембранах клеток. Такое одностороннее действие классических регуляторных пептидов и эндогенных фрагментов протеолиза функциональных белков может и должно приводить к модуляции гормональных сигналов организма при изменении общего уровня локальной, т.е. тканеспецифической, эндогенной протеолитической активности. Поэтому при воздействии на одинаковые рецепторы высокий уровень содержания протеолитических фрагментов в значи-

тельной степени компенсирует сравнительно невысокие параметры лиганд-рецепторного взаимодействия, а в случае наличия внутриклеточной мишени способствует проникновению пептидов внутрь клеток [26, 30].

Известно, что интенсивность протеолитических процессов в ткани, приводящих к формированию тканеспецифического пептидного пула, зависит от такого сравнительно устойчивого параметра, как общее состояние метаболизма. Можно предположить, что тканеспецифичный пептидный пул регулирует долговременные процессы, т.е. отвечает прежде всего за поддержание гомеостатического равновесия. Гомеостаз ткани предусматривает контроль дифференцировки, пролиферации, элиминирования и предупреждения трансформации составляющих ее клеток [5].

В настоящее время установлена роль эндогенных пептидов в формировании компенсаторно-приспособительных реакций организма в ответ на стресс и нарушение гомеостаза. Система пептидов рассматривается в качестве универсальной при нейроиммуноэндокринных взаимодействиях [7]. Нарушение пептидной регуляции и, следовательно, переноса информационных молекул между клетками неизбежно ведет к развитию патологии, сопровождающейся снижением устойчивости организма к дестабилизирующим факторам внешней и внутренней среды. Система биорегуляции организма действует посредством клеточных медиаторов, представляющих олигопептиды, функцией которых является селективная передача информации при взаимодействии клеток иммунной, нервной и других систем, и образующихся в реакциях ограниченного протеолиза из белков предшественников (цитокинов, ростовых и тимусных факторов, иммуноглобулинов и др.) в непосредственной близости от соответствующих рецептивных систем. Общий принцип организации белковой молекулы заключается в том, что структуры высшего порядка определяются непосредственно структурой низшего порядка. Это определяет и формирует специфичность первичной аминокислотной последовательности, необходимой для образования белка. Таким образом, для воздействия на физиологические процессы необязательно наличие целой молекулы. Более того, в некоторых случаях формирование фрагментов, состоящих всего из 3–4 аминокислотных остатков, эффективнее, чем нативных соединений белковой структуры. Иными словами, регуляция и координирование функций организма могут осуществляться за счет процессинга полипептидов, при котором от достаточно длинных цепочек в зависимости от потребностей организма отщепляются фрагменты, обладающие той или иной степенью активности, специфичности и направленности воздействия на определенные физиологические системы. Процессинговая

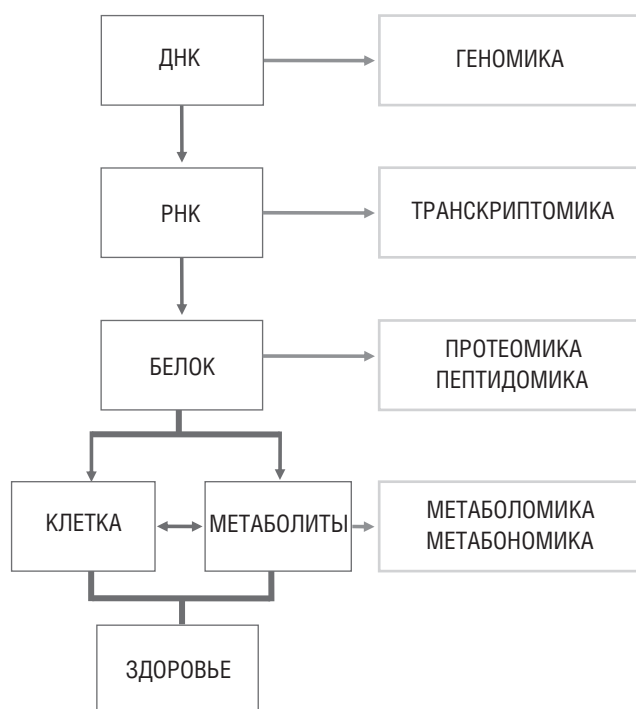


Рис. 2. Связь биохимии питания с дисциплинами «Омик»

регуляция характеризуется значительно большей гибкостью и позволяет в короткие сроки путем активации соответствующих пептидаз образовывать в нужном месте требуемые регуляторы из уже готового предшественника [3]. Предполагают, что на уровне олигопептидов существует единая система регуляции как эмбрионального, ростового, регенерационного типов, так и функционирования сформированного организма [4].

Кроме того, пептиды проявляют свою активность путем хелатирования прооксидантных переходных металлов (Fe^{2+} , Cu^{2+}), восстановления иона железа, ингибируя окисление биологических макромолекул (ненасыщенные жирные кислоты),

и путем клеточного регулирования генной экспрессии антиоксидантных белков (гемоксигеназа-1, ферритин) [10]. Оценка антиоксидантной активности свободных аминокислот позволила выявить ряд аминокислот, определяющих антиоксидантную активность природных пептидов. Этот ряд включает такие аминокислоты, как Trp, Tyr, Met, Cys, His, Phe и Pro. И хотя некоторые исследования относят антиоксидантные свойства ряда пептидов пищевых продуктов к данным аминокислотам, до сих пор химическая природа и механизм действия детально не изучены. В большинстве случаев пептиды проявляют большую антиоксидантную активность, чем составляющие их аминокислоты, возможно вследствие повышенной доступности функциональной R-группы, однако ряд исследований показал, что некоторые аминокислоты все же более активны, чем пептиды [6].

На данном этапе развития биохимии работу живого организма можно представить как многомерную систему взаимодействия «Омик» (рис. 2). При этом функциональное состояние такой системы напрямую зависит от внешних факторов, причем главную роль играет питание. Развитие протеомных и метаболомных методов исследования открыло новые возможности для изучения последовательных механизмов действия пластических, энергетических компонентов пищи и исключительно обширного перечня входящих в ее состав микронутриентов. Это дало толчок к формированию новых соответствующих научных направлений в области биохимии питания: нутрипротеомики и нутриметабомики, что раскрывает принципиально новые подходы к установлению прогностически значимых маркеров для диагностики алиментарных заболеваний, персонализированной оценке пищевого статуса и выбора соответствующей индивидуализированной диетотерапии.

Сведения об авторах

Васильев Андрей Валериевич – доктор биологических наук, заведующий лабораторией обмена веществ и энергии ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

E-mail: mednutrition@mail.ru

Шаранова Наталья Эдуардовна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории обмена веществ и энергии ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

E-mail: sharanova@ion.ru

Литература

1. *Васильев А.В., Хрущева Ю.В.* // Вестн. С.-Петерб. гос. акад. им. И.И. Мечникова. – 2007. – № 2. – С. 5–12.
2. *Говорун В.М., Иванов В.Т.* // Биоорг. химия. – 2011. – Т. 37, № 2. – С. 199–215.
3. *Ерошенко Т.М., Титов С.А., Лукьянова Л.Л.* Каскадные эффекты регуляторных пептидов. – М.: Физиология человека и животных ВИНТИ, 1991. – 204 с.
4. *Замятнин А.А.* // Физиол. журн. – 1992. – Т. 78, № 9. – С. 39–45.

5. Карелин А.А., Иванов В.Т. // Вестн. РАН. – 2005. – Т. 75, № 2. – С. 139–156.
6. Козина Л.С., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. и др. // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии. – 2008. – № 6. – С. 31–36.
7. Корневая Е.А. Иммунофизиология. – СПб.: Наука, 1993. – 684 с.
8. Покровский А.А. Роль биохимии в развитии науки о питании. – М.: Наука, 1974. – 128 с.
9. Anderson N.L., Anderson N.G. // Mol. Cell. Proteom. – 2002. – Vol. 1, N 11. – P. 845–867.
10. Borch-Iohnsen B., Hagve T.A., Hauge A. et al. // Tid. Laeg. – 2009. – Vol. 129, N 9. – P. 858–862.
11. Clarke S.D., Thuillier P., Baillie R.A. et al. // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 70, N 4. – P. 566–571.
12. Deutsch E.W., Lam H., Aebersold R. // EMBO Rep. – 2008. – Vol. 9. – P. 429–434.
13. Ferguson L.R. // Mol. Diagn. Ther. – 2006. – Vol. 10. – P. 101–108.
14. Frenkel-Morgenstern M., Cohen A.A., Geva-Zatorsky N. et al. // Nucleic Acids Res. – 2010. – Vol. 38. – P. 508–512.
15. Go V., Nguyen C., Harris D., Lee W. // J. Nutr. – 2005. – Vol. 135. – P. 3016S–3020S.
16. Gygi S.P., Corthals G.L., Zhang Y. // P.N.A.S. USA. – 2000. – Vol. 97, N 17. – P. 9390–9395.
17. Huang L., Harvie G., Feitelson J.S. et al. // Proteomics. – 2005. – Vol. 5, N 13. – P. 3314–3328.
18. Ivanov V.T., Yatskin O.N. // Expert. Rev. Proteomics. – 2005. – Vol. 2, N 4. – P. 463–473.
19. Jacobs M.N., Lewis D.F. // Proc. Nutr. Soc. – 2002. – Vol. 61, N 1. – P. 105–122.
20. Kaput J. // Nutrition. – 2004. – Vol. 20, N 1. – P. 26–31.
21. Kaput J., Rodriguez R.L. // Physiol. Genomics. – 2004. – Vol. 16, N 2. – P. 166–177.
22. Karelin A.A., Blishchenko E., Ivanov V.T. // FEBS Lett. – 1998. – Vol. 428. – P. 7–12.
23. Lodge J.K. // Proc. Nutr. Soc. – 2010. – Vol. 69, N 1. – P. 95–102.
24. Mitchell S., Holmes E., Carmichael P. // Biologist. – 2002. – Vol. 49, N 5. – P. 217–221.
25. Noguchi Y., Sakai R., Kimura T. // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133, N 6. – P. 2097S–2100S.
26. Nyberg F., Sanderson K., Glamsta E.L. // Biopolymers. – 1997. – Vol. 43, N 2. – P. 147–156.
27. Ommen B., Stierum R. // Curr. Opin. Biotechnol. – 2002. – Vol. 13, N 5. – P. 517–521.
28. Penn L., Boeing H., Boushey C. J. et al. // Genes Nutr. – 2010. – Vol. 5. – P. 205–213.
29. Waterman D.S., Bonner F.W., Lindon J.C. // Bioanalysis. – 2009. – Vol. 1, N 9. – P. 1559–1578.
30. Zhao Q., Garreau I., Sannier F. // Biopolymers. – 1997. – Vol. 43, N 2. – P. 75–98.
31. Zivkovic A.M., German J.B. // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. – 2009. – Vol. 12, N 5. – P. 501–507.

Для корреспонденции

Морозов Сергей Владимирович – старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии
ФГБУ «НИИ питания» РАМН

Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21

Телефон: (499) 613-10-91

E-mail: morozov_sv@mail15.com

С.В. Морозов

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: роль факторов питания в патогенезе и лечении

Gastroesophageal reflux
disease: the role of nutritional
patterns in pathogenesis
and treatment

S.V. Morozov

ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва

Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – одно из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. В комплексном лечении заболевания используются в том числе и диетические рекомендации, однако большинство из них основано на эмпирическом опыте. Цель настоящего обзора – осветить имеющиеся в научной литературе данные о влиянии факторов питания на проявления заболевания.

Проведен поиск в системе PubMed/Medline с ключевыми словами для поиска «food», «dietary patterns», «nutrients», «nutrition», «fat», «proteins», «carbohydrates», «beverages», «salt», «fiber» в комбинации с «gastroesophageal reflux», «GERD». Выявлено 197 статей, из них выбраны исследования, удовлетворяющие следующим условиям: публикация должна содержать результаты клинического наблюдения или быть результатом метаанализа, при этом необходимыми условиями были наличие характеристики группы наблюдения, применявшихся методов и полученных результатов. В результате конечному анализу стали доступны 54 работы. В обзоре приводятся данные о влиянии белка, жиров, углеводов, пищевых волокон, газированных напитков, пряностей на течение ГЭРБ. Противоречивость данных научных исследований не позволяет подготовить обоснованные рекомендации по изменению диеты для больных ГЭРБ. Необходимы дополнительные проспективные исследования о влиянии коррекции рациона на течение заболевания.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальный рефлюкс, ГЭРБ, диета, белки, жиры, углеводы, пряности, кофе, газированные напитки, алкоголь*

GERD is a common gastrointestinal disorder which has a great impact on patient's quality of life. Despite of the fact that this disease depends on patient's diet there is no evidence-based recommendations for patients experiencing GERD symptoms. The aim of the study was to evaluate the impact of diet on disease's manifestations and progression. Systematic review in PubMed/Medline databases was performed with keywords food, dietary patterns, nutrients, nutrition, fat, proteins, carbohydrates, beverages, salt, fiber в комбинации с gastroesophageal reflux, GERD. 197 publications were found, 54 selected according to the following criteria: the article should contain data of clinical

observations, or to be a meta-analysis; group characteristics, study design, and results be available for the analysis. The review contains data concerning influence of protein, fat, carbohydrate intake, some beverages and carminatives on clinical manifestations of GERD. The literature data about impact of diet on the manifestations of GERD are controversial, that makes impossible to produce the evidence-based recommendations concerning diet modifications for GERD patients. There is a need for prospective studies evaluating correction of diet on the course of the disease.

Key words: *gastroesophageal reflux disease, GERD, diet, protein, fats, carbohydrates, spices, coffee, carbonated drinks, alcohol*

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) – хроническое заболевание, которое за счет характерных симптомов (изжоги и регургитации) характеризуется существенным снижением качества жизни пациентов [47]. Не менее 20% взрослого населения испытывают симптомы этого заболевания с частотой 1 раз в неделю и чаще [3, 20, 31]. Высокая социальная значимость ГЭРБ обусловлена возможностью развития осложнений – кровотечений из эрозий и язв пищевода, формирование пептических стриктур, пищевода Баррета и в ряде случаев аденокарциномы пищевода. Эти же факторы обуславливают инвалидизацию и смертность больных [17, 31]. В основе патогенеза заболевания лежат нарушения моторики гастроэзофагеальной зоны с развитием регулярно повторяющихся забросов в пищевод желудочного содержимого и воздействием его на слизистую оболочку пищевода [19]. К таким нарушениям относят увеличение числа кратковременных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера (КРНПС) и грыжу пищеводного отверстия диафрагмы. Кроме того, важную роль играют увеличение продукции соляной кислоты в желудке, замедление эвакуации содержимого из желудка и увеличение внутрижелудочного и внутрибрюшного давления [18, 33]. Все эти факторы могут зависеть от особенностей питания, кроме того, для ГЭРБ характерно возникновение симптомов после приема пищи, поэтому основу терапии ГЭРБ традиционно составляют рекомендации по модификации образа жизни и диеты [17]. Как правило, таким больным рекомендуют исключить переизбыток, перекусывание в ночное время, лежание после еды, ограничить употребление продуктов, богатых жиром, жареных, напитков, содержащих кофеин и мяту, а также шипучих и газированных напитков, цитрусовых, томатов, лука и чеснока; рекомендуется 3–4-разовое питание, рацион с повышенным количеством белка, последний прием пищи – не менее чем за 2–3 ч до сна [1]. Однако большая часть рекомендаций основывается на эмпири-

ческом опыте, они не подтверждены детальным изучением нарушений пищевого статуса у больных ГЭРБ.

Цель настоящей публикации – осветить результаты доступных исследований, касающихся влияния особенностей питания на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Для этого проведен поиск в системе PubMed/Medline с ключевыми словами для поиска «food», «dietary patterns», «nutrients», «nutrition», «fat», «proteins», «carbohydrates», «beverages», «salt», «fiber» в комбинации с «gastroesophageal reflux», «GERD». Выявлены 197 статей, из них выбраны исследования, удовлетворяющие следующим условиям: публикация должна содержать результаты клинического наблюдения или быть результатом метаанализа, при этом необходимыми условиями были наличие характеристики группы наблюдения, применявшихся методов и полученных результатов. Работы, бывшие частью цитируемых метаанализов, самостоятельно не рассматривались. В результате конечному анализу стали доступны 54 работы, обзор которых приводится ниже. Данная публикация является второй частью обзорной работы, посвященной влиянию факторов питания на течение ГЭРБ (первая часть опубликована: *Вопр. питания. – 2012. – № 4. – С. 42–47*).

Влияние потребления белка на развитие проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Существующие рекомендации по потреблению белковых блюд при ГЭРБ противоречивы. С одной стороны, рекомендации включают повышенное потребление белка (100–120 г) для стимуляции репаративных процессов слизистой оболочки, снижения агрессивности желудочного сока за счет связывания соляной кислоты и пепсина (буферного действия пищи). С другой стороны, мясные, рыбные бульоны, а также тушеные в собственном соку мясо и рыба относятся к про-

дуктам, сильно стимулирующим желудочную секрецию [2]. Исследований, посвященных изучению влияния белковой пищи на развитие проявлений и течение ГЭРБ, нами не выявлено. В поперечном исследовании количество общего белка в рационе пациентов с наличием симптомов заболевания ($n=103$) и лиц, у которых симптомов ГЭРБ не выявлено ($n=268$), не различалось: 67 ± 31 по сравнению с 63 ± 32 г/сут соответственно ($p=0,21$) [21]. Также не выявлено взаимосвязи между количеством потребляемых белковых блюд и риском возникновения изжоги: отношение шансов (ОШ) развития симптома составило 1,08 (95% ДИ 0,82–1,42), $p=0,58$. В то же время пациенты с эрозивным эзофагитом ($n=40$) потребляли гораздо большее количество белка по сравнению с теми, у которых по данным эндоскопического исследования повреждений слизистой оболочки пищевода не выявлено ($n=124$): 73 ± 33 по сравнению с 61 ± 28 г/сут ($p=0,027$). Количество белковых блюд в суточном рационе больных с эзофагитом также было больше: $2,4\pm 1,3$ по сравнению с $2,0\pm 1,1$ в группе без данной патологии ($p=0,012$).

В работе [62] у монозиготных близнецов (4083 человека, в том числе 869 пар близнецов, дискордантных по наличию ГЭРБ) и контрольной группы ($n=21\ 383$) различий по риску возникновения симптомов ГЭРБ в зависимости от состава рациона не выявлено.

Таким образом, данных о влиянии белка в рационе больных ГЭРБ на течение заболевания недостаточно для составления научно обоснованных рекомендаций по коррекции этого компонента в составе диеты. В связи с этим, вероятно, наиболее целесообразно использовать рационы, содержащие количество белка с учетом физиологических потребностей пациента.

Влияние потребления жира на развитие проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Ограничить употребление жирной пищи – одно из основных рекомендаций больным ГЭРБ. Такие рекомендации обосновывают результаты исследований, в которых было показано, что при употреблении жирной пищи уменьшаются тонус нижнего пищеводного сфинктера и количество спонтанных кратковременных его расслаблений [37, 53]. Кроме того, эвакуация из желудка жирной пищи происходит медленнее, что создает предпосылки к увеличению риска гастроэзофагеального рефлюкса [25].

В табл. 1 приведены результаты исследований, посвященных изучению влияния пищевого жира на моторную функцию пищевода (тонус нижнего пищеводного сфинктера, количество КРНПС, уровни закисления пищевода), а также

данные популяционных исследований. Интересно, что негативный эффект на количество гастроэзофагеальных рефлюксов был отмечен лишь в части экспериментальных работ [9, 26]. В одном из этих исследований увеличение количества рефлюксов наблюдалось только в вертикальном положении тела [26], в то время как во втором – только в горизонтальном положении [9]. Напротив, в других клинических исследованиях не выявлено негативного влияния приема жирной пищи ни на тонус нижнего пищеводного сфинктера, ни на количество КРНПС как у здоровых добровольцев [41, 43], так и у больных ГЭРБ [43] в сравнении с приемом изокалорийной, равной по объему пищи. Эпидемиологические и популяционные исследования также не смогли выявить взаимосвязь между потреблением жира и симптомами ГЭРБ [36, 49, 55]. В то же время авторы исследований предполагали, что на результатах исследования могло сказаться самостоятельное ограничение потребления жира больными ГЭРБ, поскольку жирные продукты могли провоцировать у них симптомы заболевания [36, 55]. Хотя в поперечном исследовании определялось увеличение риска симптомов ГЭРБ и наличия эрозивного эзофагита при увеличении количества потребляемого общего жира и насыщенных жирных кислот, при упорядочении результатов в зависимости от индекса массы тела данная взаимосвязь проявлялась лишь у тучных лиц (ИМТ > 25 кг/м²) [21].

Влияние потребления углеводов на развитие проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Предполагается, что, хотя непосредственно употребление углеводов не влияет на возникновение симптомов ГЭРБ, большее их потребление (особенно простых углеводов) может влиять на развитие проявлений заболевания опосредованно, за счет увеличения калорийности рациона. Однако данных, подтверждающих данную теорию, нами не выявлено. В частности в кросс-секционном исследовании [21] общее количество углеводов в рационе существенно не отличалось между группой пациентов, испытывавших симптомы ГЭРБ (оценивалось наличие изжоги и отрыжки кислым) и лицами, у которых эти симптомы отсутствовали (245 ± 105 против 226 ± 104 г/сут, $p=0,123$). Также не выявлено отличий по потребляемому количеству углеводов в группах с эрозивным эзофагитом и без него: 241 ± 101 по сравнению с 222 ± 91 г/сут ($p=0,263$). Риск развития симптомов ГЭРБ хотя и был выше у лиц, потреблявших большее количество углеводов, не имел достоверных отличий: ОШ=1,24 (95% ДИ 0,94–1,64), $p=0,12$ [21].

Таблица 1. Результаты исследований, посвященных изучению влияния потребления жира на моторику пищевода и проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Автор, год	Дизайн	n	Метод	Результаты
Iwakiri K. et al., 1996 [26]	Здоровые добровольцы, кросс-оверный дизайн с пробными стандартными завтраками	20	Пищеводная рН-метрия	Увеличение длительности закисления пищевода в течение 3 ч после приема пищи в горизонтальном положении тела: $7,6 \pm 3,0\%$ при приеме жирной пищи по сравнению с $0,7 \pm 0,5\%$ при приеме нежирной пищи; $p < 0,05$
Becker K. et al., 1989 [9]	Контролируемое исследование (10 больных ГЭРБ, 10 здоровых добровольцев) со стандартными завтраками	20	Пищеводная рН-метрия	Большая выраженность закисления пищевода при приеме жирной пищи, чем при употреблении пищи, сходной по калорийности, объему и содержанию белка в вертикальном положении тела ($M \pm s$ $6,2 \pm 2,1$ по сравнению с $1,5 \pm 0,5\%$).
El-Serag H.B. et al., 2005 [21]	Кросс-секционное исследование. Сотрудники медицинского центра	371	Диетологический и симптомный вопросыники, эндоскопия	В рационе группы, испытывавшей симптомы ГЭРБ, было больше общего жира ($M \pm m$: 77 ± 40 по сравнению с 68 ± 36 г/сут, $p = 0,038$) и насыщенных жиров (23 ± 12 по сравнению с 20 ± 11 г/сут, $p = 0,017$). У пациентов с эзофагитом по сравнению с группой без повреждения слизистой пищевода в рационе по сравнению с группой без эзофагита было больше общего жира (84 ± 48 против 68 ± 31 , $p = 0,017$) и насыщенных жиров (24 ± 14 против 20 ± 10 г/сут, $p = 0,065$). В группе с частыми симптомами ГЭРБ по сравнению с группой без симптомов выявлены статистически значимые различия по потреблению холестерина ($252,4 \pm 141,3$ по сравнению с $210,1 \pm 119,7$ мг/сут, $p = 0,018$) и жирных закусок ($3,6 \pm 1,7$ по сравнению с $3,1 \pm 1,6$ раз/сут, $p = 0,029$) лишь у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м ²)
Shapiro M. et al., 2007 [50]	Серия случаев, больные с симптомами ГЭРБ	50	Пищеводная рН-метрия, эндоскопия, диетологические вопросыники (частотный анализ потребления, пищевой дневник, суточный рацион)	ОШ наличия симптомов, обусловленных рефлюксом при употреблении пищи, содержащей холестерин, по сравнению с пищей, не содержащей холестерин, составило 2,8 (95% ДИ 1,2–6,5), аналогично в отношении общего жира ОШ=1,4 (95% ДИ 0,61–1,0), насыщенных жирных кислот ОШ=1,4 (95% ДИ 0,6–3,2), мононенасыщенных жирных кислот ОШ=1,2 (0,53–2,8), полиненасыщенных жирных кислот ОШ=0,8 (0,36–1,8)
Pehl C. et al., 1999 [41]	Двойное слепое рандомизированное исследование с участием здоровых добровольцев; использовались пробные изокалорийные завтраки с одинаковым объемом с низким (10%) и высоким (50%) содержанием жира	12	Манометрия пищевода, пищеводная рН-метрия	Отсутствие достоверных различий между двумя группами, употреблявшими пробный завтрак с низким и высоким содержанием жира по давлению нижнего пищеводного сфинктера, количеством кратковременных расслаблений нижнего пищеводного сфинктера и проценту времени с рН<4 в нижней трети пищевода в постпрандиальный период (3 ч)
Colombo P. et al., 2002 [15]	Рандомизированное исследование с кросс-оверным дизайном с участием здоровых добровольцев, использовались пробные завтраки с высоким содержанием жира (58% жира, 2,8 МДж), сбалансированные (23% жира, 2,8 МДж) и сбалансированные с низкой калорийностью (25% жира, 1,6 МДж) со сходными осмолярностью и объемом	13	Пищеводная рН-метрия в течение 6 ч после приема пробного завтрака	В среднем время с рН<4 и число рефлюксов после приема пробного завтрака с 23% жира и калорийностью 2,8 МДж были больше (% t с рН<4=3,0%, n рефлюксов = 11,5), чем после приема низкокалорийного завтрака со сходным количеством жира (% t с рН<4=1,6% и n рефлюксов = 7,2), $p < 0,05$, и не отличались от таковых при приеме завтрака с высоким содержанием жира (% t с рН<4=2,5; n рефлюксов = 9,3)

Автор, год	Дизайн	n	Метод	Результаты
Ruhl C. et al., 1999 [49]	Эпидемиологическое проспективное (средний период наблюдения – 18,5 лет) исследование, оценивавшее риск госпитализации по поводу ГЭРБ	12 349	Эндоскопия, антропометрия (ИМТ), диетологические вопросники	Мультивариантный анализ выявил повышение относительного риска госпитализации по поводу ГЭРБ при избыточном весе (увеличение ИМТ на 5 кг/м ² (OR=1,22, 95% ДИ 1,13–1,22), но взаимосвязь с количеством приемов пищи с высоким содержанием жира за сутки отсутствовала
Nandurkar S. et al., 2004 [36]	Популяционное исследование, по типу «случай–контроль», оценивавшее частоту симптомов ГЭРБ, связь с физической активностью, основными пищевыми факторами, наличием вредных привычек и антропометрическими показателями	211	Симптомный вопросник, частотный анализ потребления пищевых продуктов, антропометрия, оценка физической активности	Между группами, употреблявших более 58 г/сут общего жира с пищей и менее этого количества, не было различий по наличию частых (≥ 1 раз/неделю) (9,2% при употреблении жирной пищи по сравнению с 5,9% при употреблении нежирной пищи, $p=0,3$), редких симптомов (≤ 1 раз/месяц) (33,9% по сравнению с 41,2% соответственно, $p=0,2$) ГЭРБ, а также по отсутствию симптомов заболевания (56,9% по сравнению с 52,9% соответственно, $p=0,56$). ОШ наличия нечастых симптомов при употреблении 58 и более г/сут общего жира по сравнению с меньшим количеством =1,5 (95% ДИ 0,9–2,5), аналогично ОШ в отношении частых симптомов ГЭРБ 1,0 (95% ДИ 0,3–2,7)
Terry P. et al., 2000 [55]	Популяционное исследование, «случай–контроль», анализ потребления потенциально рефлюксогенных пищевых продуктов у пациентов с аденокарциномой пищевода ($n=185$) и кардии ($n=258$) по сравнению с контрольной группой ($n=815$)	1258	Частотный анализ потребления пищевых продуктов	Отсутствие взаимосвязи между приемом потенциально рефлюксогенных пищевых факторов (в том числе жира) и симптомами ГЭРБ. Отсутствие взаимосвязи между пищевыми факторами и развитием аденокарциномы кардии и пищевода
Nebel O.T., Castell D.O., 1973 [37]	Исследование с участием здоровых добровольцев – мужчин, получавших 3 вида изокалорийных (150 кКал) пробных завтраков одинакового объема (150 мл) с высоким содержанием белка (1), жира (2) или со смешанным содержанием (3)	10	Манометрия пищевода	Увеличение пикового сокращения нижнего пищеводного сфинктера при употреблении белкового завтрака (в среднем на $31 \pm 8\%$ от базального уровня, $p < 0,02$), при употреблении жира (кукурузное масло) наблюдалось снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера на $40,2 \pm 12,1\%$ по сравнению с базальным уровнем, $p < 0,05$), снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера при употреблении завтрака со смешанным содержанием (в среднем на $19 \pm 13\%$; от базального уровня, $p < 0,01$)
Penagini R. et al., 1998 [43]	Контролируемое исследование с участием 13 здоровых добровольцев и 14 больных ГЭРБ с использованием изокалорийных (3,18 МДж) завтраков с высоким (52%) и низким (24%) содержанием жира	27	pH-метрия, манометрия пищевода	Прием завтраков с высоким содержанием жира не приводил к значимому увеличению количества гастроэзофагеальных рефлюксов, уровня закисления пищевода по сравнению с исходным состоянием ни в одной группе наблюдения ни в положении лежа, ни в положении сидя. Количество КРНПС и тонус нижнего пищеводного сфинктера также не изменялись

В другой публикации у пациентов с ГЭРБ ($n=58$) при проведении 24-часового мониторинга pH в пищеводе и анализе суточного рациона количество потребляемых углеводов не было связано с развитием рефлюкса (корреляционный коэффициент r по Спирмену составил – 0,07, $p > 0,05$) [50].

По данным экспериментальных исследований, при введении в проксимальные отделы толстой кишки лактозы здоровым добровольцам у них увеличивалось количество КРНПС (с $2,0 \pm 0,2$ до $15 \pm 0,4$, $p < 0,05$) по данным манометрии пищевода, а также снижались значения pH в пищеводе по данным суточной pH-метрии (% времени

суток с рН<4 составил $3,7 \pm 0,9$ до воздействия и $7,2 \pm 3,3$ после него) [45]. Аналогичные данные были получены при употреблении фруктоолигосахаридов [44], которые обычно плохо всасываются в тонкой кишке, однако подвергаются практически полной ферментации в толстой. Выказывалось мнение, что образование в процессе ферментации неусвоенных углеводов бактериями в толстой кишке жирных кислот с короткой углеродной цепью частично обуславливает влияние на моторную функцию пищевода, что подтверждалось тем фактом, что введение фруктоолигосахаридов в ободочную кишку сопровождалось аналогичным действием на показатели манометрии пищевода, что и при приеме внутрь [44].

В единственном выявленном в ходе подготовки настоящего обзора проспективном исследовании, в котором оценивалось влияние модификации диеты у больных ГЭРБ с ожирением ($n=8$, все женщины, ИМТ= $43,5 \pm 9,2$ кг/м²), при назначении диеты, содержащей не более 20 г/сут углеводов (количество белков и жиров не ограничивалось), выявлено снижение индекса де Меестер по данным рН-метрии с $34,7 \pm 10,1$ до назначения диеты до $14,0 \pm 3,7$ к 6-му дню лечения ($p=0,023$). Аналогично снижалась доля времени суток, в течение которой рН в нижней трети пищевода не превышала 4: с $5,1 \pm 1,3$ исходно до $2,5 \pm 0,6\%$ на фоне диеты ($p=0,022$). Соответственно, значения опросника GSAS-ds (который отражает наличие и тяжесть 15 связанных с ГЭРБ симптомов в течение предшествующих опросу 7 дней) также уменьшились с $1,28 \pm 0,15$ до назначения диеты до $0,72 \pm 0,12$ ($p=0,0004$) [41]. Однако в этой работе были существенные недостатки: включено небольшое число пациентов одного пола, к тому же не ясны реальный состав рациона обследованных и его калорийность. Кроме того, на полученные результаты могло повлиять и снижение веса, наблюдавшееся у пациенток: в среднем редукция массы тела за время исследования составила $1,7 \pm 2,1$ кг. По-видимому, требуются дополнительные проспективные исследования, в которых бы оценивалось влияние модификации рациона больных ГЭРБ за счет углеводного состава на показатели суточной рН-метрии, а также симптомы заболевания.

Роль пищевых волокон в развитии проявлений и течения заболевания

Теоретическими предпосылками положительного влияния пищевых волокон на течение ГЭРБ может являться то, что пищевые волокна связывают содержащийся в пище оксид азота (NO), который, в свою очередь, обладает расслабляющим влиянием на нижний пищеводный сфинктер [28, 56]. Кроме того, недостаток волокон в пище был ассоциирован с повышением шансов развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы, наличие которой связано с большим риском развития проявлений заболевания [13]. По-видимому, это обусловлено ослаблением моторики желудка, замедлением эвакуации содержимого и его перерастяжению, что способствует увеличению риска развития грыжи пищеводного отверстия диафрагмы и непосредственно самого рефлюкса.

В исследовании, проведенном в Швеции с участием 65 363 человек старше 20 лет, ответивших на вопросник, касавшийся, в том числе, диетических привычек и наличия изжоги, выявлена линейная корреляция между частотой изжоги и потреблением пищевых волокон. Оказалось, что респонденты, употреблявшие хлеб, в котором содержание пищевых волокон превышало 7% в пересчете на сухую массу, испытывали изжогу практически в 2 раза реже по сравнению с использовавшими в пищу преимущественно белый хлеб, в котором количество пищевых волокон не превышало 2%: ОШ 0,5; 95% ДИ 0,4–0,7 (табл. 2) [39].

В исследовании [21] ОШ наличия симптомов ГЭРБ в группе с большим потреблением пищевых волокон по сравнению с теми, у которых количество пищевых волокон в рационе было небольшим, составило 0,72, 95% ДИ 0,53–0,99, $p=0,04$. Авторы не выявили достоверных отличий по потреблению пищевых волокон между группами обследованных, имевших симптомы ГЭРБ, и с отсутствием таковых: $8,5 \pm 3,2$ по сравнению с $9,2 \pm 4,0$ г/1000 ккал соответственно ($p=0,097$). Также в этом исследовании не выявлено различий по количеству пищевых волокон в рационах групп с эрозивным эзофагитом и без повреждений слизистой пищевода: $9,0 \pm 3,1$ по сравнению с $9,0 \pm 4,0$ г/1000 ккал ($p=0,962$) [21].

Таблица 2. Количество потребляемых пищевых волокон и риск развития симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (цит. по [39])

Сухой вес (%) пищевых волокон в хлебе	Отношение шансов развития симптомов ГЭРБ (границы 95% ДИ)
1–2 (белый, мало волокон)	1,0 (группа сравнения)
4–7 (умеренное количество волокон)	0,7 (0,6–0,9)
6–10 (много волокон)	0,5 (0,4–0,7)
14–16 (твердый хлеб)	0,5 (0,4–0,7)
p для тренда <0,0001	

Работ, в которых оценивалось влияние модификации диеты с увеличением количества пищевых волокон на течение заболевания у больных ГЭРБ, нами не найдено. В то же время, несмотря на имеющиеся противоречия, выявленные данные свидетельствуют о том, что увеличение количества пищевых волокон в рационе может способствовать уменьшению частоты возникновения симптомов у этой группы больных.

Влияние потребления овощей и фруктов на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Оценка влияния фруктов и овощей на течение ГЭРБ сложна в связи с неоднородностью этой группы пищевых продуктов. Традиционно кислые фрукты и ягоды, а также ряд стимулирующих желудочную секрецию овощей (например, капуста и томаты) исключаются из рациона пациентов с этим заболеванием. В то же время содержащиеся в овощах и фруктах пищевые волокна и пектины могут способствовать урежению симптомов и меньшему риску возникновения повреждений слизистой пищевода за счет связывания поступающего с пищей оксида азота, их буферных свойств и возможности нейтрализации соляной кислоты в желудке, а также стимуляции моторики гастродуоденальной зоны. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что риск возникновения таких осложнений ГЭРБ, как пищевод Баррета и аденокарцинома пищевода, пропорционально снижается в зависимости от увеличения количества потребляемых овощей и фруктов. В частности в популяционном исследовании ($n=913$) установлено, что у пациентов, в рационе которых количество овощных блюд было больше (8,3 порций в сут), риск возникновения пищевода Баррета был на 73% ниже по сравнению с теми, у кого количество овощных/фруктовых блюд в день не превышало 2 (ОШ выявления пищевода Баррета – 0,27; 95% ДИ 0,15–0,50) [29]. В этом же исследовании было выявлено, что каждая порция овощей и фруктов снижает риск возникновения пищевода Баррета на 14% (ОШ=0,86; 95% ДИ 0,80–0,93), а риск установления диагноза ГЭРБ снижался на 10% с каждой порцией овощей или фруктов в рационе.

В другом исследовании, проведенном в Ирландии, с включением 711 респондентов (224 больных с пищеводом Баррета, 226 – с аденокарциномой пищевода и 260 практически здоровых лиц) оказалось, что количество порций *овощей* в неделю было больше у практически здоровых лиц (в среднем 20), нежели у пациентов с пищеводом Баррета (в среднем 18,7, $p=0,04$). Также в рационе больных с пищеводом Баррета содержалось меньше *фруктов*, чем в рационе контрольной группы (11,9

по сравнению с 14,2 порций в неделю соответственно, $p<0,001$). В этой же работе авторами отмечено, что по сравнению с контрольной группой больные с аденокарциномой пищевода потребляли меньше фруктов (в среднем 11,2 порций в неделю, $p<0,001$), однако количество потребляемых овощей достоверно не отличалось (в среднем 20,6 порций в неделю, $p=0,348$) [6].

По данным кросс-секционного исследования не выявлено различий между группами с отсутствием или наличием симптомов ГЭРБ, а также между группами с наличием и отсутствием эзофагита по количеству порций овощей и фруктов, потребляемых в среднем за сутки [21].

Учитывая отсутствие достоверных данных, требуется проведение дополнительных исследований, оценивающих влияние как отдельных представителей этой группы пищевых факторов, так и их влияния в целом на течение ГЭРБ.

Влияние поваренной соли на возникновение симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и развитие рефлюкс-эзофагита

Традиционно считается, что поваренная соль и соленые блюда могут усиливать желудочную секрецию и за счет этого увеличивать частоту возникновения симптомов ГЭРБ. В то же время в небольшом по численности (включено 10 практически здоровых мужчин) плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании, в котором обследуемые получали капсулы с 5 г поваренной соли в сут или плацебо в течение одной недели, после чего их обследовали с использованием пищеводной манометрии и рН-импедансометрии, было выявлено, что уровни закисления пищевода достоверно не различались при использовании плацебо и хлорида натрия [медиана доли времени с рН менее 4 в пищеводе составила 11% (интерквартильный размах (ИКР) 3–36) и 9% (ИКР 1–36) соответственно]. Также в этом исследовании не выявлено различий как по общему количеству гастроэзофагеальных рефлюксов, так и по отдельным их физическим характеристикам (жидкий, газовый, смешанный) при употреблении соли или плацебо. В то же время, хотя количество КРНПС в обеих группах не различалось, тонус нижнего пищеводного сфинктера был достоверно ниже ($p<0,01$) при употреблении поваренной соли [4]. По-видимому, эти результаты свидетельствуют о том, что хлорид натрия может иметь и другие механизмы действия помимо стимуляции секреции желудка.

В работе [21] выявлено большее потребление натрия в составе рациона в группе с рефлюкс-эзофагитом по сравнению с теми, у кого повреждений пищевода при проведении эндоско-

пии не выявлено (в среднем 2721 ± 1395 по сравнению с 2252 ± 1020 мг/сут, $p=0,023$). Эти же авторы не выявили различий по потреблению натрия между группами с характерными для ГЭРБ жалобами, а также у пациентов без симптомов (2457 ± 1154 по сравнению с 2280 ± 1161 мг/сут, $p=0,188$) [21].

Другие авторы оценивали потребление поваренной соли по данным частоты использования в пищу блюд из соленых рыбы и мяса, а также на основании того, как часто респонденты досаливали готовую пищу [39]. Была выявлена прямая дозозависимая взаимосвязь между количеством потребляемых соленых мяса и рыбы и развитием симптомов ГЭРБ (p для линейной зависимости = $0,0007$). Риск развития изжоги у пациентов, которые употребляли соленую пищу 3 и более раз в неделю, возрастал на 50% по сравнению с теми, кто никогда ее не использовал (ОШ 1,5, 95% ДИ 1,2–1,8). Аналогично регулярное досаливание пищи пропорционально увеличивало риск развития симптомов ГЭРБ (уровень статистической значимости различий p для линейной зависимости составил $0,0001$). Риск возникновения изжоги возрастал на 70% среди лиц, досаливающих готовую пищу, по сравнению с теми, кто этого не делал (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,4–2,0) (табл. 3) [39].

Мы не нашли клинических исследований, в которых бы оценивалось влияние уменьшения потребления поваренной соли на частоту и выраженность изжоги и течение рефлюкс-эзофагита.

Влияние потребления шоколада на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Шоколад как продукт, изготавливаемый с использованием плодов какао и содержащий значительное количество жира (в среднем 35%), традиционно не рекомендуется больным ГЭРБ. В нескольких исследованиях была выявлена возможность шоколада снижать тонус нижнего пищеводного сфинктера, тем самым обуславливая развитие симптомов ГЭРБ. Так, при проведении мониторинга давления нижнего пищеводного сфинктера у 9 здоровых добровольцев было выявлено значительное снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера после употребления 120 мл шоколадного сиропа с базовых значений $14,6 \pm 1,1$ до $7,9 \pm 1,3$ мм рт.ст. ($p < 0,01$) [61]. В другом исследовании у 7 пациентов, испытывавших симптомы ГЭРБ, выявлено увеличение длительности закисления нижней трети пищевода после употребления шоколада по сравнению с тестовым напитком, эквивалентным по калорийности и осмолярности ($p=0,04$) [35]. Однако нами не найдено ни одной работы, в которой бы доказывалось положительное влия-

ние воздержания от употребления шоколада на частоту возникновения и интенсивность симптомов ГЭРБ.

Влияние потребления пряностей на течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

В доступной литературе найдено небольшое количество работ, оценивающих влияние пряностей на патогенетические факторы и течение ГЭРБ. Так, при опросе больных ГЭРБ ($n=1004$) выявлено, что пряности наряду с жареной пищей и алкоголем являются одним из наиболее часто провоцирующих изжогу факторов. При этом доля респондентов, отметивших пряности как основной фактор развития изжоги, составила 88% [38]. В другом контролируемом исследовании с перекрестным дизайном оценивалось влияние лука на показатели пищеводной pH-метрии у 16 больных ГЭРБ и 16 здоровых добровольцев [5]. Было выявлено, что добавление лука к стандартному завтраку у здоровых добровольцев не влияло на изучаемые показатели (количество гастроэзофагеальных рефлюксов, процент времени с $pH < 4$ в нижней трети пищевода, развитие изжоги и отрыжки), однако у больных ГЭРБ способствовало развитию достоверно большему числу рефлюксов ($p < 0,01$) и увеличению длительности закисления пищевода ($p < 0,05$) по сравнению со стандартным завтраком без лука, а также при сравнении с аналогичными показателями, наблюдающимися у добровольцев [5]. Эти данные в дальнейшем не были подтверждены в более крупных исследованиях.

Ментол, содержащийся в листьях и стеблях мяты перечной и мяты курчавой, широко использу-

Таблица 3. Взаимосвязь потребления поваренной соли и риска возникновения симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (цит. по [39])

Популяционное исследование случай (3153 чел.) – контроль (40 210 чел.)	
Соль	ОШ наличия симптомов
(95% ДИ) Соленая рыба или мясо	
никогда	1,0 (группа сравнения)
< 3/мес	1,0 (0,9–1,2)
1 раз/нед	1,1 (1,0–1,3)
2 раза/нед	1,3 (1,1–1,5)
> 2 раз/нед	1,5 (1,2–1,8)
	p для тренда = 0,0007
Досаливание пищи	
никогда	1,0 (группа сравнения)
эпизодически	1,1 (1,0–1,2)
часто	1,4 (1,2–1,6)
всегда	1,7 (1,4–2,0)
	p для тренда $< 0,0001$

ющийся в кондитерской практике и при приготовлении напитков, считается фактором, способным расслаблять нижний пищеводный сфинктер. В связи с этим больным ГЭРБ обычно рекомендуют избегать употребления пищи, содержащей части упомянутых растений и экстракты из них [24]. Однако данные о негативном влиянии ментола на гладкую мускулатуру, в том числе пищевода, были получены в экспериментах на животных. Нами выявлена лишь одна публикация с доступными результатами, в которой было оценено влияние мяты на функцию нижнего пищеводного сфинктера, возникновение кислого гастроэзофагеального рефлюкса и симптомы ГЭРБ [12]. В этом исследовании с двойным слепым плацебо-контролируемым перекрестным дизайном 21 здоровому добровольцу проводили рН- и манометрию пищевода до и после употребления раствора, содержащего 0,5 мг или 500 мг масла мяты перечной. Не выявлено влияния растворов масла мяты перечной на тонус нижнего пищеводного сфинктера и количество гастроэзофагеальных рефлюксов ни в высокой, ни в низкой концентрации. В то же время у 6 из 20 обследованных после употребления раствора с высокой концентрацией масла мяты возникали симптомы ГЭРБ (изжога, боли за грудиной, отрыжка кислым). При употреблении раствора с низкой концентрацией достоверных различий по количеству симптомов по сравнению с плацебо не выявлено [12].

Работ, в которых бы отражалось влияние модификации рациона с исключением пряностей на течение заболевания в ходе подготовки настоящей публикации нами не найдено. По-видимому, ограничение потребления пряностей может иметь положительное влияние на течение ГЭРБ, однако доказательная база в виде рандомизированных исследований по этому вопросу отсутствует.

Влияние употребления различных напитков на возникновение изжоги и течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Кислые соки, газированные напитки, кофе и алкоголь считаются факторами, способными провоцировать симптомы у больных ГЭРБ, поэтому обычно не рекомендуются им к употреблению. К настоящему времени опубликовано значительное количество работ, в которых изучалось влияние различных напитков на течение ГЭРБ.

Соки. Рекомендации по ограничению в рационе больных ГЭРБ соков обычно мотивируются кислотностью этих напитков. Однако у пациентов с положительным тестом Бернштейна томатный и апельсиновый соки продолжали вызывать изжогу даже после того, как рН напитков приводили к нейтральным значениям [46]. В связи с этим

была выдвинута теория о том, что влияние соков может быть обусловлено также их осмотической концентрацией [30]. Для ее подтверждения было проведено исследование с опросом 463 человек, в котором выявлено, что возникновение изжоги после употребления соков отметили 85% респондентов. После уточнения того, какие именно напитки провоцировали симптомы у респондентов, и лабораторного определения их физических и химических свойств (рН, титрационная кислотность и осмотическая концентрация) не выявлено четкой корреляции между тем, насколько часто опрошенные отмечали данный напиток как провоцирующий изжогу и его осмотической концентрацией. Например, томатный сок, имевший осмотическую концентрацию 604 мОсм/кг, рН 4,19 и титрационную кислотность 53,8 мг-экв/л, вызывал изжогу значительно чаще (у 69,5% респондентов), чем, например, виноградный (осмотическая плотность 1174 мОсм/кг, рН 3,35, титрационная кислотность 75,2 мг-экв/л, взаимосвязь с изжогой у 39,3% респондентов) или сливовый (осмотическая концентрация 1174 мОсм/кг, рН 3,81, титрационная кислотность 79,2 мг-экв/л, вызывал изжогу у 20,8% респондентов) [23]. В то же время в отношении одной и той же группы напитков (оценены 17 видов цитрусовых соков) прослеживалась четкая корреляция между титрационной кислотностью и частотой изжоги, вызываемой этим напитком у опрошенных ($n=394$, $r=0,64$, $p<0,01$). Определение титрационной кислотности в этом исследовании было мотивировано тем, что в состав сока могут входить пектины и белки, которые за счет своих буферных свойств способны частично нейтрализовать ту кислоту, которая содержится в напитке. Результаты исследования свидетельствуют о том, что помимо физических характеристик напитка определенную роль, по-видимому, могут играть свойства тех плодов, из которых изготавливается сок. В целом, наиболее часто изжогу вызывали грейпфрутовый (у 73% респондентов), апельсиновый (72,2%) и ананасовый (62,4%) соки, реже – яблочный (у 44,2% респондентов), абрикосовый (29,9%) и персиковый (26,2%), причем для последних двух напитков не выявлено достоверных различий по частоте провоцирования изжоги по сравнению с водой [23].

Газированные напитки. Негативное влияние газированных напитков на течение ГЭРБ может быть обусловлено рядом аспектов. В частности, углекислый газ, освобождающийся в желудке при их употреблении, может способствовать его растяжению и запускать рефлексорные механизмы, опосредованные блуждающим нервом: в дне и теле желудка были выявлены механорецепторы, которые активируются при растяжении желудка, затем возбуждение посредством афферентных волокон *n. vagus* передается в нервные центры,

расположенные в стволе мозга, а также в дорзальное ядро *n. vagus* в продолговатом мозге, что в свою очередь приводит к расслаблению нижнего пищеводного сфинктера посредством эфферентных волокон блуждающего нерва [7, 8, 27, 32]. Также возможно непосредственное влияние углекислого газа: его избыточное количество в желудке способствует растяжению дна последнего и нижнего пищеводного сфинктера. Кроме того, многочисленные химические соединения, входящие в состав напитков, могут воздействовать на слизистую пищевода непосредственно или за счет стимуляции желудочной секреции (что характерно, например, для кофеина). Другим возможным механизмом является непосредственное повреждение пищевода за счет высокой осмолярности и/или кислотности употребляемой жидкости.

Так, в уже упоминавшейся ранее работе все газированные напитки (тестировались 11 коммерчески доступных патентованных продуктов) имели достоверно ($p < 0,001$) большую частоту провоцирования изжоги у респондентов ($n=394$) по сравнению с контролем (чистая питьевая вода) с индексом изжоги, варьирующимся от 0,45 (7UP) до 0,77 (Pepsi). Надо отметить, что «диетические» варианты тех же напитков имели аналогичный эффект на провоцирование изжоги у респондентов. При этом выявлялась обратная зависимость ($r = -0,75$, $p < 0,01$) между pH напитков и количеством респондентов, у которых возникала изжога после их употребления: чем ниже pH напитка, тем большее количество респондентов испытывало симптом после его употребления. В то же время зависимость частоты положительного ответа на вопрос о провоцировании изжоги напитком от его осмолярности и титрационной кислотности не прослеживалась [23].

В одном из популяционных исследований ($n=3806$) в ходе многофакторного анализа установлено, что употребление газированных безалкогольных напитков является независимым фактором риска возникновения симптомов ГЭРБ в ночное время [22]. В другом небольшом по численности исследовании с участием здоровых добровольцев было выявлено эквивалентное снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера при употреблении колы, содержащей кофеин, декофеинированной колы и воды, обогащенной углекислым газом, по сравнению с использованием негазированной питьевой воды [16].

Кофе. В доступной литературе имеются противоречивые сведения о влиянии кофе на течение ГЭРБ. Первые данные о влиянии этого напитка на симптомы ГЭРБ относятся к 1970-м гг. когда, по данным работы [46], было выявлено, что интраэзофагеальная инфузия кофе добровольцам с чувствительным к кислоте пищеводом (по данным положительного теста Бернштейна)

в значительном числе случаев вызывала изжогу. Результаты этого исследования трактовались, с одной стороны, воздействием самого напитка, имеющего слабокислые значения pH (в среднем 5,14), а с другой – возможностью стимуляции кислотности за счет содержащегося в нем кофеина. В дальнейшем действие последнего фактора было подвергнуто сомнению, поскольку в исследовании с участием здоровых добровольцев было показано, что и кофе без кофеина, и обычный кофе сильно стимулировали желудочную секрецию, при этом выработка кислоты при употреблении кофе увеличивалась достоверно больше, нежели при введении раствора кофеина в чистом виде в дозе, соответствующей таковой, содержащейся в том же объеме обычного кофе: $16,5 \pm 2,6$ мг-экв/ч для декофеинированного кофе, $20,9 \pm 3,6$ мг-экв/ч для обычного кофе по сравнению с $8,4 \pm 1,3$ для кофеина (в обоих случаях $p < 0,05$) [14]. Интересно, что, по данным этих же авторов, кофеин в чистом виде не влиял на тонус нижнего пищеводного сфинктера, в то время как и обычный, и не содержащий кофеина кофе вызывали достоверное ($p < 0,05$) уменьшение его тонуса.

В контролируемом исследовании [10] с перекрестным дизайном не было выявлено значимых влияний кофе на тонус нижнего пищеводного сфинктера ни у больных ГЭРБ ($n=7$), ни у здоровых добровольцев ($n=8$). Авторы отмечали увеличение доли времени с $pH < 4$ в пищеводе после употребления кофе у больных ГЭРБ в том случае, если он употреблялся вместе с едой, однако у здоровых добровольцев данная закономерность не прослеживалась, что может косвенно свидетельствовать о возможности напитка уменьшать тонус нижнего пищеводного сфинктера лишь у предрасположенных к этому лиц [10].

Результаты эпидемиологических исследований, в которых оценивалось влияние потребления кофе на течение ГЭРБ, также оказались противоречивыми. При опросе лиц, испытывавших изжогу, кофе был назван одним из основных провоцирующих возникновение симптома факторов (доля респондентов, отметивших этот напиток как вызывающий изжогу, составила 67,7% по сравнению с питьевой водой, которая вызывала изжогу у 19,5% обследованных, $p < 0,001$) [23]. Однако в 2 других эпидемиологических исследованиях не выявлено взаимосвязи между употреблением кофе и развитием симптомов ГЭРБ [52, 59]. Более того, наблюдалось дозозависимое уменьшение риска развития симптомов ГЭРБ при возрастании количества потребляемых за день чашек кофе (табл. 4) [39]. Интересные данные были получены Z. Zheng и соавт. [62], показавшими, что употребление кофе может оказывать дозозависимый протективный эффект в отношении симптомов изжоги у мужчин (снижение шансов возникновения симп-

Таблица 4. Влияние частоты потребления кофе на риск развития симптомов гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [39]

Кофе, чашек в сутки	Случай/контроль (n/n)	ОШ	Границы 95% ДИ
Менее 1	299/3955	1,0	Группа сравнения
1–3	860/10729	0,7	0,6–0,9
4–7	1304/18106	0,5	0,4–0,6
Более 7	593/6368	0,6	0,4–0,7
$p < 0,0001$			

тома на 25% у лиц, употреблявших более 7 чашек кофе в сутки), но не у женщин – у них наблюдалась обратная зависимость: у тех, кто регулярно потреблял более 7 чашек кофе в день, шансы возникновения симптома возрастали на 45% (p для зависимости – 0,0127). Авторы объясняли полученные результаты различиями в скорости метаболизма кофеина у лиц разных полов: образование параксантина – путь, по которому протекает около 84% метаболизма кофеина у людей – значительно замедляется при приеме эстрогенов женщинами в качестве оральных контрацептивов или гормонозаместительной терапии в постменопаузальный период, что обуславливает большие плазменные концентрации кофеина и, вероятно, за счет этого большее проявление негативных влияний.

Кроме индивидуальной чувствительности к воздействию кофе противоречивость результатов исследований может быть обусловлена и различиями по химическому составу зерен кофе разных сортов и происхождения, а также вариативностью концентрации нескольких сотен химических соединений, образующихся при использовании многочисленных способов обжарки зерен и методов приготовления напитка [11, 18, 51, 57, 60].

Алкоголь. Употребление алкоголя может обострять симптомы ГЭРБ в силу различных причин: за счет непосредственного повреждающего действия алкоголя на слизистую оболочку пищевода, уменьшения его сократительной способности, снижения тонуса нижнего пищеводного сфинктера, за счет кислотности напитков (например, вина или пива), а также в ряде случаев за счет растяжения желудка газом, содержащимся в напитке (игристые вина, пиво).

Так, в исследовании с перекрестным дизайном у 7 из 17 здоровых добровольцев после употребления 120 мл виски наблюдалось развитие гастроэзофагеального рефлюкса длительностью в среднем 47,1 мин (от 23,2 до 91,8 мин), при этом при контрольном мониторинге pH в пищеводе признаков патологического гастроэзофагеального рефлюкса не выявлено [58]. В другой работе у 25 больных ГЭРБ (15 – с наличием рефлюкс-эзофагита, 10 – с неэрозивной формой ГЭРБ) выявлена большая длительность закисления пищевода после употребления 300 мл белого вина (в среднем доля времени с pH<4 в течение 3-часового перио-

да после употребления напитка составила 23% по сравнению с 12% при употреблении аналогичного количества воды, $p < 0,001$) или 500 мл пива (% времени с pH<4 за 3 ч составил 25%, по сравнению с 500 мл воды – 11%, $p < 0,05$). Авторы не выявили значимых различий по уровню закисления пищевода, вызываемому обоими напитками [42]. Этой же группой авторов в перекрестном исследовании установлено, что, по данным пищеводной манометрии, белое вино (300 мл) оказывало более значимое снижение тонуса нижнего пищеводного сфинктера у здоровых добровольцев по сравнению с употреблением аналогичных объемов красного вина и воды: давление нижнего пищеводного сфинктера после употребления белого вина составило в среднем 14,9 мм рт.ст. (от 5,6 до 19,5 мм рт.ст.), в то время как для красного вина – 20,4 мм рт.ст. (13,1–22,3 мм рт.ст.) ($p < 0,05$) и для воды – 19,5 мм рт.ст. (16,2–29,1 мм рт.ст.) ($p < 0,01$) [40].

Результаты эпидемиологических исследований, оценивавших влияние употребления алкоголя на течение ГЭРБ, разнородны. В частности, в английском исследовании, в котором были опрошены 1533 человека, в ходе многофакторного анализа причин возникновения симптомов ГЭРБ (изжога или отрыжка кислым, как минимум, 1 раз в неделю) выявлено, что у лиц, злоупотребляющих алкоголем (более 30 г этанола в нед для мужчин и более 20 г этанола в нед для женщин) ОШ наличия симптомов составило 2,96 (95% ДИ 1,45–6,06), $p < 0,0001$ по сравнению с не злоупотребляющими алкоголем [34]. Аналогичные данные были получены и в Китае (2560 опрошенных): у лиц, употреблявших алкоголь в количестве более 210 г этанола в неделю, отношение шансов наличия симптомов ГЭРБ составило 2,85 (95% ДИ 1,67–4,49), $p < 0,001$ по сравнению с основной популяцией [59]. Аналогично в США при проведении проспективного исследования с наблюдением 1000 человек было показано, что любое употребление алкоголя является независимым фактором риска наличия симптомов ГЭРБ (ОШ 2,42; 95% ДИ 1,11–5,23) и развития эрозивного эзофагита (ОШ 3,22; 95% ДИ 1,26–8,22) [48].

В уже упоминавшейся ранее работе [39] употребление алкоголя существенно не влияло на риск наличия изжоги и отрыжки кислым: ОШ наличия

этих симптомов даже у тех лиц, которые употребляли алкоголь практически ежедневно (более 10 алкогольных напитков за 2 нед), по сравнению с не употреблявшими алкоголь, по данным мультивариантного анализа составило 1,0 (95% ДИ 0,8–1,3), $p=0,54$ [39]. Следует отметить, что в данной работе не учитывалось количество употребляемого алкоголя, а также вид использовавшихся напитков. Аналогично в США при опросе 1644 человек выявлено, что ОШ наличия изжоги составило 0,9 (95% ДИ 0,6–1,6), $p>0,05$ у лиц, употреблявших алкогольные напитки более 3 раз в неделю, по сравнению с непьющими [54]. Вероятно, результаты эпидемиологических исследований могут быть объяснены тем фактом, что алкоголь обуславливает некоторое анестезирующее действие и восприимчивость рефлюкса на фоне его употребления уменьшается. Данное предположение подтверждается результатами исследования М. Shapiro и соавт. ($n=50$), в котором при оценке взаимосвязи возникновения симптомов ГЭРБ и компонентов суточного рациона (употреблявшегося в день проведения суточной пищеводной рН-метрии) обнаружено, что употребление алкоголя (среднее количество употребляемого алкоголя составило $4,1 \pm 1,8$ г/сут) существенно снижает риск возникновения симптомов при наличии рефлюкса: ОШ=0,26 (95% ДИ 0,05–1,3), $p \leq 0,005$ [50].

Заключение

Насколько нам известно, настоящая работа является первым в нашей стране систематическим обзором, в котором представлено влияние отдельных макронутриентов и групп пищевых продуктов на течение ГЭРБ. Ввиду многочисленности

причин, связанных с пищей, которые способны приводить к обострению заболевания, мы остановились лишь на основных. Как видно из представленных результатов, имеются значительные противоречия в вопросах влияния большинства факторов питания на возникновение симптомов ГЭРБ и ее более тяжелое течение.

Практически всем исследованиям присущи определенные недостатки, которые существенно снижают их доказательную ценность и возможность использования результатов при подготовке практических рекомендаций. В частности, нами не выявлено ни одной работы, в которой бы было оценено влияние модификации рациона у больных ГЭРБ на течение заболевания. Авторы ряда эпидемиологических исследований полагают, что результаты анкетирования больных ГЭРБ могут не вполне точно отражать реальную картину, поскольку больные ГЭРБ исключают из своего рациона продукты, которые могут провоцировать симптомы заболевания, и при ответе на вопросы анкеты не отмечают эти продукты как употребляемые в пищу. Группы наблюдения в инструментальных исследованиях обычно невелики, что обуславливает недостаточную статистическую мощьность этих работ.

На наш взгляд, противоречивость результатов, полученных разными авторами, может объясняться еще и индивидуальной чувствительностью слизистой оболочки пищевода к внешним воздействиям, а также особенностями метаболизма у пациентов. Однако эти факторы оценить достаточно сложно. Очевидно, требуется проведение дополнительных проспективных исследований по оценке влияния факторов питания на течение ГЭРБ для составления научно обоснованных рекомендаций по питанию пациентов, страдающих этим заболеванием.

Литература

1. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь // Учеб.-метод. пособие / Под ред. И.В. Маева. – М.: ВУНМЦ, 2000. – 52 с.
2. Диетология: Руководство. 2-е изд. / Под ред. А.Ю. Барановского. – СПб.: Питер, 2006. – 960 с.
3. Исаков В.А., Морозов С.В., Ставраки Е.С. и др. // Экспер. и клин. гастроэнтерол. – 2008. – № 1. – С. 20–30.
4. Aanen M.C., Bredenoord A.J., Smout A.J. // Scand. J. Gastroenterol. – 2006. – Vol. 41, N 10. – P. 1141–1146.
5. Allen M.L., Mellow M.H., Robinson M.G. et al. // Am. J. Gastroenterol. – 1990. – Vol. 85. – P. 377–380.
6. Anderson L.A., Watson R.G.P., Murphy S.J. et al. // World J. Gastroenterol. – 2007. – March 14. – Vol. 13, N 10. – P. 1585–1594.
7. Andrews P.L.R., Grundy D., Scratcherd T. // J. Physiol. (Lond.). – 1980. – Vol. 298. – P. 513–524.
8. Barone F.C., Lombardi D.M., Ormsbee H.S. III. // Am. J. Physiol. – 1984. – Vol. 247. – P. G70–G78.
9. Becker D.J., Sinclair J., Castell D.O., Wu W.C. // Am. J. Gastroenterol. – 1989. – Vol. 7. – P. 782–786.
10. Boekema P.J., Samsom M., Smout A.J. // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. – 1999. – Vol. 11. – P. 1271–127.
11. Brazer S.R., Onken J.E., Dalton C.B. et al. // Physiol. Behav. – 1995. – Vol. 57. – P. 563–567.
12. Bulat R., Fachnie E., Chauhan U. et al. // Aliment. Pharmacol. Ther. – 1999. – Vol. 13. – P. 805–812.
13. Burkitt D.P., James P.A. // Lancet. – 1973. – Vol. 2. – P. 128–130.
14. Cohen S., Booth G.H. Jr. // N. Engl. J. Med. – 1975. – Vol. 293, N 18. – P. 897–899.
15. Colombo P., Mangano M., Bianchi P.A. et al. // Scand. J. Gastroenterol. – 2002. – Vol. 37, N 1. – P. 3–5.

16. Crookes P., Hamoui N., Thiesen J. et al. // *Gastroenterology*. – 1999. – Vol. 116. – P. G0608.
17. Dent J., Brun J., Fendrick A.M. et al. // *Gut*. – 1999. – Vol. 44 (Suppl. II). – P. S1–S16.
18. DiBaise J.K. // *Dig. Dis. Sci.* – 2003. – Vol. 48. – P. 652–656.
19. Dodds W.J., Dent J., Hogan W.J. et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 1547–1552.
20. El-Serag H.B., Petersen N.J., Carter J. et al. // *Gastroenterology*. – 2004. – Vol. 126. – P. 1692–1699.
21. El-Serag H.B., Satia J.A., Rabeneck L. // *Gut*. – 2005. – Vol. 54, N 1. – P. 11–17.
22. Fass R., Quan S.F., O'Connor G.T. et al. // *Chest*. – 2005. – Vol. 127. – P. 1658–1666.
23. Feldman M., Barnett C. // *Gastroenterology*. – 1995. – Vol. 108. – P. 125–131.
24. Feldman M., Friedman L.S., Sleisenger M.H. *Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management*. 7th ed. – Philadelphia, Pa: W.B. Saunders, 2002.
25. Hunt J.N., Stubbs D.F. // *J. Physiol.* – 1975. – Vol. 245, N 1. – P. 209–225.
26. Iwakiri K., Kobayashi M., Kotoyori M. et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 1996. – Vol. 41. – P. 926–930.
27. Kalia M., Mesulam M.-M. // *J. Comp. Neurol.* – 1980. – Vol. 193. – P. 467–508.
28. Karamanolis G., Tack J. // *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology*. – 2006. – Vol. 20, N 3. – P. 485–505.
29. Kubo A., Levin T.R., Block G. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 2008. – Vol. 103, N 7. – P. 1614–1623.
30. Lloyd D.A., Borda I.T. // *Gastroenterology*. – 1981. – Vol. 80. – P. 740–741.
31. Locke G.R., Talley N.J., Fett S.L. et al. // *Gastroenterology*. – 1997. – Vol. 112. – P. 5–12.
32. Miolan J.-P., Roman C. // *J. Physiol. (Paris)*. – 1974. – Vol. 68. – P. 693–704.
33. Mittal R.K., Balaban D.H. // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336. – P. 924–932.
34. Mohammed I., Nightingale P., Trudgill N.J. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2005. – Vol. 21, N 7. – P. 821–827.
35. Murphy D.W., Castell D.O. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1988. – Vol. 83, N 6. – P. 633–636.
36. Nandurkar S., Locke G.R. 3rd, Fett S. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2004. – Vol. 20, N 5. – P. 497–505.
37. Nebel O.T., Castell D.O. // *Gut*. – 1973. – Vol. 14, N 4. – P. 270–274.
38. Nebel O.T., Fornes M.F., Castell D.O. // *Am. J. Dig. Dis.* – 1976. – Vol. 21. – P. 953–956.
39. Nilsson M., Johnsen R., Ye W. et al. // *Gut*. – 2004. – Vol. 53. – P. 1730–1735.
40. Pehl C., Pfeiffer A., Wendl B. et al. // *Scand. J. Gastroenterol.* – 1998. – Vol. 33, N 2. – P. 118–122.
41. Pehl C., Waizenhoefer A., Wendl B. et al. // *Am. J. Gastroenterol.* – 1999. – Vol. 94, N 5. – P. 1192–1196.
42. Pehl C., Wendl B., Pfeiffer A. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23, N 11. – P. 1581–1586.
43. Penagini R., Mangano M., Bianchi P.A. // *Gut*. – 1998. – Vol. 42, N 3. – P. 330–333.
44. Piche T., des Varannes S.B., Sacher-Huvelin S. et al. // *Gastroenterology*. – 2003. – Vol. 124, N 4. – P. 894–902.
45. Piche T., Zerbib F., Varannes S.B. et al. // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2000. – Vol. 278, N 4. – P. G578–G584.
46. Price S.F., Smithson K.W., Castell D.O. // *Gastroenterology*. – 1978. – Vol. 75. – P. 240–243.
47. Ronkainen J., Aro P., Storskrubb T. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 23. – P. 1725–1733.
48. Rosaida M.S., Goh K.L. // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2004. – Vol. 16, N 5. – P. 495–501.
49. Ruhl C.E., Everhart J.E. // *Ann. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 9, N 7. – P. 424–435.
50. Shapiro M., Green C., Bautista J.M. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2007. – Vol. 25, N 1. – P. 93–101.
51. Spiller M.A. *The Methylxanthine Beverages and Foods: Chemistry, Consumption and Health Effects* / Ed. M.A. Spiller. – New York: Allan R. Liss, 1984. – P. 74–90.
52. Stanghellini V. // *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* – 1999. – Vol. 231. – P. 29–37.
53. Sun X.H., Ke M.Y., Wang Z.F. et al. // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*. – 2004. – Vol. 26, N 6. – P. 628–633.
54. Talley N.J., Zinsmeister A.R., Schleck C.D. et al. // *Gut*. – 1994. – Vol. 35, N 5. – P. 619–624.
55. Terry P., Lagergren J., Wolk A. et al. // *Nutr. Cancer*. – 2000. – Vol. 38, N 2. – P. 186–191.
56. Terry P., Lagergren J., Ye W. et al. // *Gastroenterology*. – 2001. – Vol. 120. – P. 387–391.
57. Van Deventer G., Kamemoto E., Kuznicki J.T. et al. // *Dig. Dis. Sci.* – 1992. – Vol. 37. – P. 558–569.
58. Vitale G.C., Cheadle W.G., Patel B. et al. // *JAMA*. – 1987. – Vol. 258, N 15. – P. 2077–2079.
59. Wang J.H., Luo J.Y., Dong L. et al. // *World J. Gastroenterol.* – 2004. – Vol. 10. – P. 1647–1651.
60. Wendl B., Pfeiffer A., Pehl C. et al. // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 1994. – Vol. 8. – P. 283–287.
61. Wright L.E., Castell D.O. // *Am. J. Dig. Dis.* – 1975. – Vol. 20, N 8. – P. 703–707.
62. Zheng Z., Nordenstedt H., Pedersen N.L. et al. // *Gastroenterology*. – 2007. – Vol. 132. – P. 87–95.

Для корреспонденции

Насибулина Эмилия Сергеевна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49
 Телефон: (843) 238-83-71
 E-mail: jastspring@yandex.ru

Э.С. Насибулина¹, А.В. Борисова¹, И.И. Ахметов^{1, 2}

Изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с риском развития ожирения, жировой массой тела и физической активностью

Study on association of *FABP2* gene Ala54Thr polymorphism with risk of obesity, body fat mass and physical activity

E.S. Nasibulina¹, A.V. Borisova¹, I.I. Akhmetov^{1, 2}

¹ ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

² ФГБОУ ВПО «Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма», Казань

¹ Kazan State Medical University

² Volga Region State Academy of Physical Culture, Sport and Tourism, Kazan

Ожирение – это мультифакторное заболевание, развитие которого зависит от взаимодействия генома и окружающей среды. Установлено, что белок, связывающий жирные кислоты 2-го типа (FABP2), регулирует процессы всасывания и транспортировки липидов в кишечнике, а также их метаболизм. Цель исследования заключалась в выявлении взаимосвязи полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с индексом массы тела и с жировой массой тела, а также в изучении распределения частот генотипов и аллелей гена FABP2 у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом. В исследовании приняли участие 315 спортсменов различной специализации и квалификации и 612 человек контрольной группы (преимущественно студенты). Ala54Thr полиморфизм гена FABP2 анализировали с помощью полимеразной цепной реакции, состав тела – с помощью биоимпедансного метода. Результаты настоящего исследования не подтвердили ассоциацию полиморфизма Ala54Thr гена FABP2 с риском развития ожирения и жировой массой тела. Однако частота Thr54 аллеля среди стайеров (50,0%, $p=0,025$) и единоборцев (46,2%, $p=0,013$) высокой квалификации значимо превышала частоту Thr54 аллеля в контрольной группе (32,2%). Таким образом, полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 ассоциируется с предрасположенностью к занятиям видами спорта с преимущественным проявлением выносливости.

Ключевые слова: полиморфизм, ген, FABP2, ожирение, жировая масса тела, индекс массы тела, спорт, выносливость

Obesity is a multifactorial disease which depends on the interaction between genome and environment. Fatty acid-binding protein 2 (FABP2) regulates lipid transport, intestinal absorption and metabolism. The aim of the study was to

investigate the interrelation between the FABP2 gene Ala54Thr polymorphism, body mass index and body fat mass and to study distribution of genotypes and alleles frequencies of FABP2 gene in athletes and individuals who are not involved in sports. 315 athletes of different sport disciplines and levels and 612 controls (predominantly students) participated in the study. Genotyping for the FABP2 gene Ala54Thr polymorphism was performed by PCR. Body composition was analyzed by bioimpedance method. The study did not confirm the association of FABP2 gene Ala54Thr polymorphism with the risk of obesity and body fat mass. However, the frequency of the Thr54 allele was significantly higher in elite stayers (50,0%, p=0,025) and combat athletes (46,2%, p=0,013) in comparison with controls (32,2%). Thus, FABP2 gene Ala54Thr polymorphism is associated with the predisposition to endurance athletic performance.

Key words: polymorphism, gene, FABP2, obesity, body fat mass, body mass index, sport, endurance

Избыточный вес и ожирение относятся к числу 5 основных факторов риска смерти. Ежегодно по меньшей мере 2,6 млн взрослых людей умирают по причине избыточного веса или ожирения [2]. В России более 60% взрослого населения имеет избыточный вес, около 26% – ожирение. Ожирение – доказанный фактор риска развития сахарного диабета типа 2, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни, инсульта, рака и остеоартроза. Свыше 75% случаев диабета типа 2 ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением [1]. Возраст положительно коррелирует с риском развития ожирения в связи с понижением уровня метаболизма и уменьшением физической активности индивидов после 30 лет [19].

Ожирение – это мультифакторное заболевание, развитие которого зависит от взаимодействия генома и окружающей среды (питание, уровень физической активности, образ жизни и др.). В последние годы в развитии ожирения огромное значение придается роли наследственных факторов. Генетически детерминированные индивидуальные различия в снижении веса в ответ на физические нагрузки и диетотерапию обусловили актуальность изучения полиморфизмов (структурных изменений) генов, регулирующих метаболизм и пищевое поведение человека.

Диетотерапия при ожирении и избыточной массе тела может включать гипокалорийные диеты и диеты с различным содержанием макронутриентов в зависимости от того, как эти компоненты участвуют в регуляции экспрессии генов (нутригеномный аспект), а также усваиваются организмом (нутригенетический аспект). Описано множество научно обоснованных диет, приводящих к снижению веса (например, низкоуглеводная, низкожировая, сбалансированная средиземноморская

и др.), однако их эффективность зависит от генетического статуса индивида (для большинства наиболее оптимальная диета – низкоуглеводная) [8]. Кроме того, показано, что взаимодействие между последовательностью ДНК и факторами риска развития ожирения различается между индивидами, ведущими пассивный образ жизни, и физически активными лицами. Понимание особенностей метаболизма на молекулярном уровне является важным шагом в развитии эффективных терапевтических стратегий борьбы с избыточной массой тела.

На сегодняшний день известно множество однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) генов, связанных с регуляцией липидного и углеводного обменов, адипогенезом, терморегуляцией, циркадным ритмом и пищевым поведением [17]. Так, полиморфизм Ala54Thr (rs1799883 G/A) является одним из наиболее изученных полиморфизмов гена, кодирующего белок, связывающий жирные кислоты 2-го типа (fatty acid-binding protein 2 – FABP2). Установлено, что белок FABP2 вовлечен во внутриклеточный транспорт и метаболизм длинноцепочечных жирных кислот, а также он принимает участие в нескольких этапах всасывания и транспортировки липидов в кишечнике [5, 23]. Аминокислотная замена аланина на треонин в 54-м кодоне ассоциируется с высокой степенью абсорбции жирных кислот в кишечнике и их высоким уровнем окисления [4, 15]. Установлено, что полиморфизм Ala54Thr гена FABP2 ассоциируется с индексом массы тела [14], ожирением во многих возрастных группах [3, 13, 20, 25] и избыточным накоплением жировой ткани в области бедер [12]. На этих данных основаны рекомендации по соблюдению низкожировой диеты носителям мутантного 54Thr аллеля с целью снижения массы тела.

Вместе с тем недавний метаанализ, включивший 27 исследований и 10 974 участников, не выявил ассоциации полиморфизма гена *FABP2* Ala54Thr с индексом массы тела (ИМТ) [26].

В доступной литературе отсутствуют данные об изучении ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с ИМТ и ожирением в российской популяции. Кроме того, особый интерес представляет изучение ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с предрасположенностью к выполнению физических нагрузок у спортсменов, специализирующихся в разных видах спорта, которые предъявляют различные требования к энергообеспечению мышечной деятельности.

Цель настоящего исследования заключалась в выявлении взаимосвязи полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с ИМТ и с жировой массой тела, а также в изучении распределения частот генотипов и аллелей гена *FABP2* у спортсменов и лиц, не занимающихся спортом.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 315 спортсменов (222 мужчины, 93 женщины; возраст: $25,9 \pm 11,7$ лет) различной специализации и квалификации и 612 человек контрольной группы (преимущественно студенты; 180 мужчин, 432 женщины; возраст: $20,0 \pm 2,5$ лет). Главным условием для включения испытуемых в контрольную группу было отсутствие стажа регулярных занятий какими-либо видами спорта (по данным анкетирования респонденты не указывали на наличие спортивного разряда).

В соответствии с типом энергообеспечения тренировочной нагрузки мы разделили всех спортсменов на 4 группы: 1-я – спортсмены, специализирующиеся в видах спорта с преимущественным проявлением выносливости (бег на 800–5000 м, лыжные гонки, плавание на 400–1500 м, скоростной бег на коньках на 3000 м, академическая гребля); 2-я – спортсмены, специализирующиеся в единоборствах (бокс, тхэквондо, дзюдо, кендо, борьба, фехтование); 3-я – спортсмены, специализирующиеся в игровых видах спорта (футбол, волейбол, большой теннис, настольный теннис); 4-я – спортсмены, специализирующиеся в скоростно-силовых и силовых видах спорта (тяжелая атлетика, прыжки с шестом, прыжки в длину, бег на 60–400 м, плавание на 50–100 м, многоборье).

На момент получения биологического материала для генотипирования 5 спортсменов были заслуженными мастерами спорта (ЗМС), 18 – мастерами спорта международного класса (МСМК), 81 – мастерами спорта (МС), 99 – кандидатами в мастера спорта (КМС) и 69 спортсменов имели взрослый

разряд. Футболисты ($n=43$) выступали на уровне первого либо второго дивизиона.

Массу тела 555 обследованных измеряли с точностью до 0,1 кг с помощью напольных весов. Для измерения роста использовали фиксированный ростометр, калиброванный в сантиметрах. ИМТ определяли как массу тела, деленную на рост в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Испытуемые с ИМТ от $25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ и выше составили основную группу ($n=59$), с ИМТ менее $25,0 \text{ кг}/\text{м}^2$ – группу сравнения ($n=496$).

Диагностику состава тела проводили 347 студентам ($20,0 \pm 2,3$ лет) с помощью биоимпедансного анализатора «Диамант-АСТ». Определяли абсолютное и относительное содержание жировой массы тела.

Для молекулярно-генетического анализа использовали образцы ДНК испытуемых, выделенные сорбентным методом [в соответствии с прилагаемой инструкцией по применению к комплекту «ДНК-сорб-АМ» (Центральный НИИ эпидемиологии МЗ РФ)]. Полиморфизм Ala54Thr гена *FABP2* определяли методом полимеразной цепной реакции с использованием двухпраймерной системы [прямой праймер – 5'-CTACCGAGTTTTCTTCCCACC-3', обратный праймер – 5'-AATTAACCCATCCAATGAAATAGAGC-3' («ЛИТЕХ»)]. Рестрикцию ампликонов длиной 376 пар оснований проводили с использованием фермента BstHI («Сибэнзим»). Длины рестриционных продуктов анализировали электрофоретическим разделением в 8% полиакриламидном геле с последующей окраской бромистым этидием и визуализацией в проходящем ультрафиолетовом свете при помощи трансиллюминатора «ETS VilberLourmat» (Франция).

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета GraphPadInStat. Значимость различий в частоте аллелей и генотипов сравниваемых выборок определяли с использованием критерия χ^2 . Корреляционный анализ проводили с использованием критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Полиморфизм гена *FABP2* и риск развития ожирения

При анализе распределения частот генотипов и аллелей по полиморфизму Ala54Thr гена *FABP2* в группе сравнения (ИМТ $< 25 \text{ кг}/\text{м}^2$; $n=496$) были получены следующие результаты. Частота аллеля Thr54 составила 32,3%, при этом она значимо не отличалась между выборками мужчин и женщин ($p=0,712$). Наблюдаемое распределение генотипов Ala/Ala (48,8%), Ala/Thr (37,9%) и Thr/Thr

Таблица 1. Распределение частот генотипов и аллелей гена *FABP2* у людей с избыточной массой тела либо ожирением (основная группа) и в группе сравнения

Испытуемые	n	Генотип			p ₁	Аллель Thr54	
		Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr		%	p ₂
Основная группа	59	29	25	5	0,538	29,7	0,603
Группа сравнения	496	242	188	66	1,000	32,3	1,000

Примечание. Здесь и в табл. 2: p₁ – при сравнении частоты генотипов, p₂ – при сравнении частоты аллелей.

(13,3%) в данной выборке подчинялось равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=4,217$; $p=0,121$).

Частота Thr54 аллеля Ala54Thr полиморфизма гена *FABP2* в основной группе (ИМТ \geq 25 кг/м²; n=59) составила 29,7% и значимо не отличалась от частоты аллеля Thr54 в контрольной группе ($p=0,603$) (табл. 1). Распределение генотипов *FABP2* (Ala/Ala – 49,2%, Ala/Thr – 42,4%, Thr/Thr – 8,4%) в данной группе подчинялось равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0$; $p=1,000$) и также значимо не отличалось от распределения генотипов в контрольной выборке ($p=0,538$).

Взаимосвязь полиморфизма гена *FABP2* с жировой массой

Корреляционный анализ в группе индивидов (110 мужчин и 237 женщин) с разными значениями ИМТ не выявил ассоциации полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* и жировой массы тела ($p=0,800$, $r=-0,014$). Корреляционный анализ, проведенный отдельно для мужчин (рис. 1) и женщин (рис. 2), также не выявил взаимосвязь между полиморфизмом и жировой массой тела ($p=0,207$; $r=-0,121$ и $p=0,385$; $r=0,056$ соответственно).

Полиморфизм гена *FABP2* и предрасположенность к занятиям спортом

Частота Thr54 аллеля полиморфизма гена *FABP2* в контрольной группе (индивиды, не занимающиеся спортом) составила 32,2% (табл. 2). Распределение генотипов полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* (Ala/Ala – 49,4%, Ala/Thr – 36,9%, Thr/Thr – 13,7%) не подчинялось равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=6,899$, $df=2$; $p=0,032$).

Частота Thr54 аллеля полиморфизма гена *FABP2* среди всех спортсменов (n=315) значимо не отличалась от частоты Thr54 аллеля в контрольной группе (табл. 2). Распределение генотипов в общей выборке спортсменов также не соответствовало равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=11,490$, $df=2$; $p=0,0032$) и статистически значимо не отличалось от распределения генотипов в контрольной выборке ($p=0,232$).

При распределении спортсменов на 4 группы с учетом энергообеспечения соревновательной нагрузки и квалификации мы обнаружили статистически значимые различия в частоте Thr54 аллеля среди спортсменов 1-й и 2-й групп по сравнению с контрольной выборкой (табл. 2).

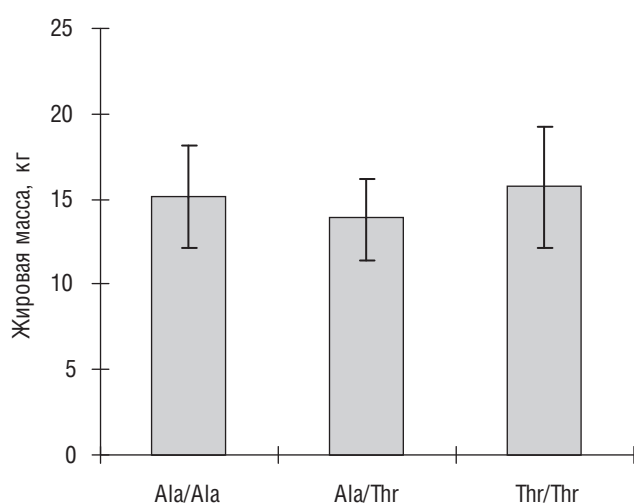


Рис. 1. Среднее значение жировой массы у мужчин, носителей разных генотипов гена *FABP2*

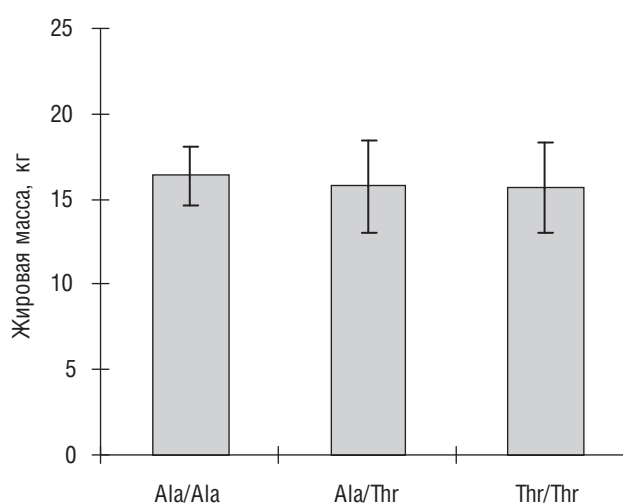


Рис. 2. Среднее значение жировой массы у женщин, носителей разных генотипов гена *FABP2*

Таблица 2. Распределение частот генотипов и аллелей гена *FABP2* у спортсменов разных видов спорта и различной квалификации и в контрольной выборке

Группа	Спортивная квалификация	n	Генотип			p_1	Аллель Thr54	
			Ala/Ala	Ala/Thr	Thr/Thr		%	p_2
I	Разрядники	31	15	12	4	0,985	32,3	0,989
	КМС	44	19	20	5	0,554	34,0	0,800
	МС и выше	20	6	8	6	0,072	50,0	0,025*
	Все	95	40	40	15	0,434	36,8	0,213
II	Разрядники	9	6	2	1	0,568	22,2	0,453
	МС и выше	39	15	12	12	0,013*	46,2	0,013*
	Все	52	24	14	14	0,025*	40,4	0,102
III	Все	88	51	28	9	0,302	26,1	0,118
IV	Разрядники	20	10	4	6	0,070	40,0	0,306
	КМС	22	14	4	4	0,188	27,3	0,622
	МС и выше	38	24	10	4	0,245	23,7	0,129
	Все	80	48	18	14	0,034*	28,8	0,417
Все спортсмены		315	163	100	52	0,231	32,4	0,958
Контрольная группа		612	302	226	84	1,000	32,2	1,000

* – $p < 0,05$, статистически значимые различия между спортсменами и контрольной группой.

Так, частота Thr54 аллеля среди стайеров и единоборцев высокой квалификации значимо (в 1,55 и 1,43 раза) превышала частоту Thr54 аллеля в контрольной выборке.

Результаты настоящего исследования не подтвердили ассоциацию полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с риском развития ожирения и жировой массой тела. Поскольку большинство участников исследования были студентами в возрасте до 30 лет, можно предположить, что их активный образ жизни мог оказать модифицирующее влияние на ассоциацию Ala54Thr полиморфизма гена *FABP2* со склонностью к ожирению. Для проверки данной гипотезы следует провести дополнительные исследования на российских выборках с участием разных возрастных групп.

Интересно проанализировать результаты в группе спортсменов. Частота Thr54 аллеля гена *FABP2* среди спортсменов высокой квалификации, в различной степени тренирующих выносливость (стайеры, средневики, единоборцы), была значимо выше, чем в контрольной группе. Хорошо известно, что углеводы и жиры утилизируются в различном соотношении и определенным способом (для углеводов – аэробное окисление либо анаэробный гликолиз) в зависимости от длительности и интенсивности физических нагрузок. Упражнения низкой и средней интенсивности вызывают увеличение окисления жиров, а с увеличением интенсивности физической нагрузки наибольший вклад

в энергообеспечение вносит гликогенолиз и гликолиз, однако и в последнем случае уровень окисления жиров остается значимым [6, 7, 11, 16]. Установлено, что при увеличении содержания жиров в рационе спортсмена его физическая работоспособность (выносливость) повышается за счет увеличения окисления жиров и, соответственно, экономии расхода гликогена [9, 10, 21, 22]. Многократные исследования показали, что спортсмены, в рационе которых отмечается высокое содержание жиров, значительно повысили свою выносливость по сравнению со спортсменами, придерживающимися низкожировой диеты [16, 18, 24]. На этом основании можно предположить, что наличие Thr54 аллеля гена *FABP2*, который повышает абсорбцию и окисление жирных кислот [4, 15], благоприятствует проявлению выносливости, а его преобладание в группе спортсменов, тренирующих выносливость, является результатом спортивного отбора.

Таким образом, результаты настоящего исследования демонстрируют ассоциацию полиморфизма Ala54Thr гена *FABP2* с предрасположенностью к занятиям видами спорта с преимущественным проявлением выносливости. В данной работе полиморфизм гена *FABP2* у спортсменов был изучен впервые, что требует проведения дальнейших исследований с использованием других методических подходов.

Сведения об авторах

Насибулина Эмилия Сергеевна – младший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: jastspring@yandex.ru

Борисова Алена Владимировна – аспирант ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: barbariska.86@inbox.ru

Ахметов Ильдус Ильясович – доктор медицинских наук, заведующий отделом молекулярной генетики Центральной научно-исследовательской лаборатории ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Учебно-научного центра ФГБОУ ВПО «Поволжская государственная академия физической культуры, спорта и туризма» (Казань)
E-mail: genoterra@mail.ru

Литература

1. Центр СМИ ВОЗ. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень № 311. Май 2012 г. – <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/index.html> (дата обращения: 14.04.13).
2. Центр СМИ ВОЗ. 10 фактов об ожирении. Март 2013 г. – <http://www.who.int/features/factfiles/obesity/ru>
3. *Albala C., Santos J.L., Cifuentes M. et al.* // *Obes. Res.* – 2004. – Vol. 12, N 2. – P. 340–345.
4. *Baier L.J., Sacchetti J.C., Knowler W.C. et al.* // *J. Clin. Invest.* – 1995. – Vol. 95. – P. 1281–1287.
5. *Besnard P.* // *Proc. Nutr. Soc.* – 1996. – Vol. 5. – P. 19–37.
6. *Brooks G.* // *Clin. Exer. Pharm. Physiol.* – 1997. – Vol. 124. – P. 889–895.
7. *Costill D.L.* // *Int. J. Sports. Med.* – 1988. – Vol. 9. – P. 1–18.
8. *Dansinger M.L., Gleason J.A., Griffith J.L. et al.* // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293. – P. 43–53.
9. *Despres J.P., Bouchard C., Savard R. et al.* // *Metabolism.* – 1984. – Vol. 33. – P. 235–239.
10. *Hickson R.C., Rennie M.J., Conlee R.K. et al.* // *J. Appl. Physiol.* – 1997. – Vol. 43. – P. 829–833.
11. *Horvath P.J., Eagan C.K., Leddy J.J. et al.* // *FASEB J.* – 1996. – Vol. 10. – P. 288.
12. *Kunsan X., Taisan Z., Weiping J. et al.* // *Chin. Med. Sci. J.* – 1999. – Vol. 14, N 1. – P. 46–51.
13. *Lara-Castro C., Hunter G.R., Lovejoy J.C.* // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2005. – Vol. 90, N 2. – P. 1196–1201.
14. *Lei H.H., Coresh J., Shuldiner A.R. et al.* // *Diabetes.* – 1999. – Vol. 48, N 9. – P. 1868–1872.
15. *Levy E., Menard D., Delvin E. et al.* // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol. 276. – P. 39679–39684.
16. *Muoio D.M., Leddy J.J., Horvath P.J. et al.* // *Med. Sci. Sports. Exerc.* – 1994. – Vol. 26. – P. 81–88.
17. *Rankinen T., Zuberi A., Chagnon Y.C. et al.* // *Obesity (Silver Spring).* – 2006. – Vol. 14, N 4. – P. 529–644.
18. *Simi B., Sempore B., Mayet M.H. et al.* // *J. Appl. Physiol.* – 1991. – Vol. 71. – P. 197–203.
19. *Starling R.D.* // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2001. – Vol. 11(Suppl.). – P. S208–S217.
20. *Takakura Y., Yoshioka K., Umekawa T. et al.* // *Diabetes Res. Clin. Pract.* – 2005. – Vol. 67, N 1. – P. 36–42.
21. *Treblay A., Plourde G., Despres J.P. et al.* // *Am. J. Clin. Nutr.* – 1989. – Vol. 49. – P. 799–805.
22. *Van Baak M.A., Mooij J.M.V., Wijnen J.A.* // *Int. J. Sports Med.* – 1993. – Vol. 14. – P. 2–8.
23. *Van Nieuwenhoven F.A., Var der Vusse G.J., Glatz J.F.C.* // *Lipids.* – 1996. – Vol. 30 (Suppl.). – P. S223–S227.
24. *Venkatraman J.T., Pendergast D.R.* // *Med. Sci. Sports Exerc.* – 1998. – Vol. 30, N 8. – P. 1198–1204.
25. *Yamada K., Yuan X., Ishiyama S. et al.* // *Diabetologia.* – 1997. – Vol. 40, N 6. – P. 706–710.
26. *Zhao T., Zhao J., Lv J. et al.* // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* – 2011. – Vol. 21, N 10. – P. 823–829.

Для корреспонденции

Харитоновна Мария Валериевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 400131, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1
 Телефон: (8442) 97-51-05
 E-mail: marykharitonova@yandex.ru

М.В. Харитоновна, А.А. Желтова, А.А. Спасов, А.В. Смирнов, Н.Г. Паньшин, И.Н. Иежица

Коррекция изопротеренолового повреждения миокарда у крыс разными формами магния в условиях его алиментарного дефицита

Correction
 of isoproterenol-induced
 myocardial injury
 with magnesium salts
 in magnesium-deficient rats

M.V. Kharitonova, A.A. Zheltova,
 A.A. Spasov, A.V. Smirnov,
 N.G. Panshin, I.N. Iezhitsa

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России
 Volgograd State Medical University

Проведено сравнительное изучение влияния 3-недельного введения магния L-аспарагината, магния хлорида и магния сульфата на интенсивность ишемии миокарда, вызванной подкожным введением изопротеренола (30 мг/кг, дважды с интервалом 24 ч), у животных с дефицитом магния. Дефицит магния вызывали у 28 крыс кормлением рационом с низким содержанием магния (<15 мг/кг) и использованием деминерализованной воды. Через 7 нед животные были рандомизированно разделены на 4 группы: животные 1-й группы продолжали получать магнийдефицитный рацион, животные 2-й группы на фоне дефицитного рациона получали per os MgSO₄, 3-й группы – Mg-L-Asp и 4-й группы – MgCl₂ (50 мг магния на кг массы тела). Животные контрольной группы в течение 10 нед получали полноценный рацион (содержание магния составило 500 мг/кг) и воду (20 мг/л). На 70-й день эксперимента у крыс, получавших магнийдефицитную диету, концентрация магния в плазме крови и эритроцитах была на 47 и 45% ниже, чем у животных, получавших магнийсбалансированный рацион (p<0,05). Изопротеренол вызывал у магнийдефицитных животных более выраженное повышение уровня активности креатининкиназы (в 3,06 раза против 1,91 у интактных) и аспаратаминотрансферазы (в 4,67 раза против 3,92 у интактных). После введения изопротеренола объемная плотность фуксинофильных кардиомиоцитов в группе, получавшей магнийдефицитную диету, возросла до 54,2±1,7%, тогда как в группе, получавшей магнийсбалансированный рацион, она составила 38,9±1,9% (p<0,05). Магния хлорид, магния сульфат, магния L-аспарагинат, вводимые профилактически в течение 21 сут, уменьшали чувствительность миокарда к повреждающему действию изопротеренола.

Ключевые слова: изопротеренол, алиментарный дефицит магния, ишемия миокарда, магния L-аспарагинат, магния сульфат, магния хлорид

The effect of Mg L-asparaginate (Mg-L-Asp), Mg chloride (MgCl₂) and Mg sulfate (MgSO₄) on the severity of isoproterenol-induced myocardial injury in Mg-deficient rats has been evaluated. To induce Mg deficiency, twenty-eight rats were placed on a low Mg diet (Mg content < 15 mg/kg) and demineralized water for 10 weeks. Twelve control rats were fed a basal control diet (Mg content = 500 mg/kg) and water (with Mg content 20 mg/l) for equal duration. On day 49 of low Mg diet, Mg-deficient rats were randomly divided into four groups: 1) group that continued to receive low Mg diet; 2) low Mg diet plus oral MgSO₄; 3) low Mg diet plus oral Mg-L-Asp and 4) low Mg diet plus oral MgCl₂ (50 mg of Mg per kg of body weight). Isoproterenol was injected subcutaneously (30 mg/kg BW, twice, at an interval of 24 hours) on the day 70 of the study, when plasma and erythrocyte Mg level in rats fed a low Mg diet were significantly decreased by 47% and 45% compared to intact animals. Twenty-four hours after second injection of isoproterenol, tests for activities of creatine kinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH) and aspartate aminotransferase (AST) were run and histopathological study was carried out. Administration of isoproterenol to rats resulted in significantly elevated plasma CK, LDH and AST, however, analyses in Mg deficient group demonstrated more dramatically increased activity of CK and AST compared to control rats (3,06 and 4,67 fold in Mg-deficient group vs. 1,91 and 3,92 fold in intact group). Increased leakage of cardiac injury markers was concomitant to increased volume of fuchsinophilic cardiomyocytes (54,2±1,7% in Mg-deficient group and 38,9±1,9% in intact group, p<0,05). However, pretreatment with of MgCl₂, MgSO₄ and Mg-L-Asp during 21 days favorably decreased sensitivity of myocardium to isoproterenol-induced ischemic injury. All evaluated salts significantly decreased myocyte marker enzymes as well as protected myocardium against isoproterenol-induced histopathological perturbations.

Key words: *isoproterenol, alimentary magnesium deficiency, myocardial ischemia, magnesium L-asparaginate, magnesium sulfate, magnesium chloride*

За последние 50 лет поступление магния в организм снизилось – в развитых странах 61% населения не получает рекомендуемого количества магния с пищей [12]. Основными причинами этого является характер питания (активное внедрение системы фаст фуд, современные технологии обработки зерна, в ходе которой теряется до 97% магния [15], изменение экологической обстановки, уменьшение содержания магния в экосистеме в целом, а также применение различных лекарственных препаратов (диуретиков, сердечных гликозидов, антибиотиков, противоопухолевых средств) [11]. Кроме того, важным фактором в формировании алиментарного дефицита магния служит снижение его содержания в питьевой воде, равно как и рост соотношения кальций/магний, что сопровождается возрастающим риском развития ишемической болезни сердца [19, 22].

Соединения магния широко применяются в терапии сердечно-сосудистых заболеваний [9, 26]. Ранее было проведено большое количество исследований по изучению влияния дефицита магния и его соединений на формирование очага ишемии миокарда. Например, D.M. Demaria и соавт. в исследованиях на изолированном сердце показа-

ли, что магния хлорид, вводимый перед ишемией или в период реперфузии, способствует уменьшению площади инфаркта до 4,5 и 18% соответственно (в группе экспериментальной патологии, не получавшей лечения, площадь некроза составила 44%) [10]. Вместе с тем результаты клинических исследований эффективности препаратов магния, в основном магния сульфата, в условиях миокардиальной ишемии неоднозначны. Так, в исследовании LIMIT-2 магния сульфат снижал смертность больных инфарктом миокарда в течение первых 4 нед на 24%. В то же время в исследовании ISIS-4 статистически значимого снижения смертности не выявлено [17, 23, 27]. Ранее при изучении скорости компенсации дефицита магния его различными солями было показано, что максимально быстрое восполнение дефицита магния достигалось при введении магния L-аспарагината и магния хлорида [6].

Одной из моделей ишемии миокарда вследствие повышенной симпатической стимуляции является индукция патологических изменений с помощью токсических доз изопроterenолола [18]. По данным A.H. Atrakchi и соавт., дефицит магния усугубляет течение ишемии при введении данного β- адре-

номиметика [8]. Вместе с тем вопрос о сравнительной эффективности различных солей магния в условиях данной патологии остается открытым.

Целью исследования было сравнительное изучение влияния магния L-аспарагината, магния хлорида и магния сульфата на интенсивность изопротеренол-индуцированной ишемии миокарда у животных с дефицитом магния.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 45 крысах-самцах массой 200–240 г. Животных содержали в условиях вивария, согласно правилам лабораторной практики при проведении доклинических исследований в РФ (ГОСТ Р 50258-92, ГОСТ З 51000.3-96 и 51000.4-96), с соблюдением Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997). Эксперименты были одобрены комитетом по этической экспертизе исследований Волгоградского государственного медицинского университета. Интактная группа животных составляла контроль ($n=6$). У 33 крыс вызывали магнидефицитное состояние, для моделирования которого использовали специальную магнидефицитную диету [5, 25], в состав которой входили казеин (20,0%), крахмал (70,0%), DL-метионин (0,3%), холина битартрат (0,2%), кукурузное масло (5%), витаминная смесь (1%) и минеральная смесь, не содержащая магний (3,5%), аналогичная минеральной смеси AIN-76 фирмы «MP Biomedicals» (США, Ohio). Весь рацион готовили на деионизированной воде, эту же воду в ходе эксперимента использовали в качестве питьевой воды для животных, находящихся на диете. Интактные животные получали полноценную диету, содержащую 0,84 г MgO на 1 кг диеты, что соответствовало 0,5 г элементарного магния на кг диеты.

Скорость и глубину развития гипомagneзиемии контролировали, определяя содержание магния в эритроцитах животных по цветной реакции с титановым желтым [2]. Снижение концентрации магния до уровня менее 1,4 ммоль/л в эритроцитах свидетельствовало о развитии у животных гипомagneзиемии средней тяжести. Через 7 нед части животных, получавших диету, ежедневно перорально вводили магния L-аспарагинат, магния хлорид или препарат сравнения магния сульфат в дозе 50 мг элементарного магния на кг массы тела.

На 70-й день эксперимента животным вводили изопротеренол в дозе 30 мг/кг подкожно, дважды с интервалом 24 ч [1]. Через 24 ч после второго введения изопротеренола проводили забор крови для определения ферментов – маркеров ишемического повреждения. Активность креатинкиназы (КК),

аспартатаминотрансферазы (АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) определяли с помощью коммерчески доступных наборов реактивов производства «Витал Диагностик» (Россия): «АСТ-01», «ЛДГ-01» и «Креатинкиназа-03». Также рассчитывали процент гибели животных. В последующем проводили морфологическую оценку срезов миокарда, окрашенных по стандартным методикам гематоксилином и эозином, гематоксилином-основным фуксином-пикриновой кислотой (ГОФП) по Лии [3].

Для изучения морфологического состояния сократительного аппарата кардиомиоцитов применяли метод поляризационной микроскопии. Для исследования в поляризационном свете использовали окрашенные гематоксилином и эозином срезы ткани миокарда. На срезах сердца с помощью системы анализа изображений и программы «Видеотест-Морфо-4» (Россия) определяли такой морфометрический показатель, как объемную плотность фуксинофильных кардиомиоцитов.

Вариационно-статистическую обработку данных проводили с использованием пакета анализа данных в программе Excel Microsoft Office XP и программы STATISTICA 6.0 (Statsoft, USA). При проведении дисперсионного анализа данных применяли критерий Манна–Уитни. Значимыми считали различия, если вероятность ошибки $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

На 70-й день эксперимента у крыс, получавших магнидефицитную диету, было зарегистрировано статистически значимое снижение концентрации магния в плазме крови и эритроцитах соответственно на 47 и 45% по сравнению с животными, получавшими магнийсбалансированный рацион. Изопротеренол вызывал у магнидефицитных животных более выраженное повышение активности КК (в 3,06 раза против 1,91 у интактных) и АСТ (в 4,67 раза против 3,92 у интактных) (табл. 1). Таким образом, можно заключить, что при дефиците магния развивалось более выраженное изопротеренол-индуцированное повреждение миокарда. Тем не менее степень повышения активности ЛДГ после воздействия изопротеренола оказалась сравнимой у интактных и магнидефицитных животных (в 2,35 и 2,21 раза соответственно). Повышенная чувствительность магнидефицитных животных к изопротеренолу в определенной степени подтверждалась тенденцией к более высокой смертности магнидефицитных животных (45%) в результате воздействия изопротеренола по сравнению с интактными животными (16,6%) (табл. 2).

После двукратного введения изопротеренола при морфологическом исследовании миокарда крыс (табл. 3), получавших магниеполноценную

Таблица 1. Влияние солей магния на активность креатинкиназы, лактатдегидрогеназы и аспаратаминотрансферазы после изопротереноловой интоксикации (30 мг/кг подкожно) ($M \pm m$)

Группа животных	Креатинкиназа, Ед/л при 25 °С	Лактатдегидрогеназа, Ед/л при 25 °С	Аспаратаминотрансфераза, ммоль/ч×л
Интактные	141,42±20,91	593,63±52,60	0,35±0,04
Интактные + ИЗО	270,46±13,73*	1395,04±110,05*	1,37±0,15*
Деф. Mg	199,75±16,88*,**	771,18±95,42**	0,45±0,07**
Деф. Mg + ИЗО	611,90±71,89*,**,#	1703,73±6,68*,**,#	2,10±0,09*,**,#
Деф. Mg + ИЗО + Магния хлорид	429,21±44,86*,**,#,#	1328,26±220,07*,**,#	1,12±0,12*,**,#
Деф. Mg + ИЗО + Магния сульфат	362,14±44,01*,**,#,#	1049,65±162,53*,**,#	1,10±0,07*,**,#
Деф. Mg + ИЗО + Магния L-аспарагинат	305,63±58,32*,**,#	1021,77±188,04*,**,#	1,31±0,03*,**,#

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – статистически значимые отличия от интактных животных ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни); ** – статистически значимые отличия от интактных животных + изопротеренол ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни); # – статистически значимые отличия от животных, содержащихся на магниидефицитной диете ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни); ## – статистически значимые отличия от магниидефицитных животных + изопротеренол ($p < 0,05$; критерий Манна–Уитни); ИЗО – изопротеренол; Деф. Mg – группа, получавшая магниидефицитную диету.

Таблица 2. Влияние солей магния на выживаемость (%) после изопротереноловой интоксикации (30 мг/кг подкожно)

Группа животных	Количество животных в группе	% выживших
Интактные	6	100
Интактные + ИЗО	6	83,4
Деф. Mg	6	100
Деф. Mg + ИЗО	9	55,6
Деф. Mg + ИЗО + Магния хлорид	6	66,7
Деф. Mg + ИЗО + Магния сульфат	6	66,7
Деф. Mg + ИЗО + Магния L-аспарагинат	6	50

Таблица 3. Влияние солей магния на объемную плотность фуксинофильных кардиомиоцитов после изопротереноловой интоксикации (30 мг/кг подкожно) ($M \pm m$)

Группа	Объемная плотность фуксинофильных кардиомиоцитов, %
Интактные	5,4±0,4
Интактные + ИЗО	38,9±1,9*
Деф. Mg	35,7±2,1*
Деф. Mg + ИЗО	54,2±1,7*,**,#
Деф. Mg + ИЗО + Магния сульфат	41,7±2,2*,**,#
Деф. Mg + ИЗО + Магния L-аспарагинат	43,2±1,8*,**,#
Деф. Mg + ИЗО + Магния хлорид	41,3±2,4*,**,#

диету, отмечалась дистрофия кардиомиоцитов. Мышечные клетки окрашивались эозином неравномерно, поперечной исчерченности во многих из них не было видно. Было отмечено увеличение объемной плотности кардиомиоцитов с фуксинофильной цитоплазмой при окраске по Лии до 38,9±1,9% по сравнению с интактной группой, не получавшей изопротеренол, где ишемические изменения практически не отмечались. В артериях среднего и мелкого калибра обнаруживались признаки спазма, плазматического пропитывания стенки и выраженного периваскулярного отека.

В капиллярах отмечались склеивание эритроцитов в столбики по 10–15 штук (сладж-феномен) и диапедез эритроцитов, периваскулярно определялась выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

В препаратах сердец крыс с дефицитом магния, не получавших изопротеренол, отмечались гетерогенность кардиомиоцитов по отношению к красителям (эозину и пикриновой кислоте) и деформация отдельных мышечных волокон. Обнаруживались эозинфильные мышечные сегменты с пикнотичными ядрами. В миокарде отмечались выраженное капиллярное и венозное полнокровие, периваскулярный и интерстициальный отек, дистрофия интрамуральных артерий миокарда, мелкие очаги периваскулярных кровоизлияний. Просвет сосудов был зачастую деформирован. В адвентиции сосудов и периваскулярно определялись гистиоциты. В периваскулярном пространстве и межпучковых прослойках соединительной ткани наблюдалось увеличенное количество соединительнотканых клеток, причем среди них преобладали фибробласты и макрофаги. Объемная плотность фуксинофильных кардиомиоцитов составила 35,7±2,1%, т.е. даже без действия повреждающего фактора в миокарде магниидефицитных животных были выявлены ишемические изменения, что согласуется с полученными ранее данными [4].

У животных с дефицитом магния после введения изопротеренола в препаратах миокарда обнаруживались дистрофические изменения кардиомиоцитов (вакуольная дистрофия). Отмечались умеренное венозное полнокровие, спазм интрамуральных артерий среднего и мелкого калибра, их плазматическое пропитывание и выраженный периваскулярный отек. Наблюдалось набухание эндотелия. Периваскулярно располагались рассеянные лимфогистиоцитарные инфильтраты. В межмышечных пространствах встречались мелкие очаги подобных инфильтратов, не связанных с сосудами. Обнаруживались признаки разрастания молодой соединительной ткани (периваскулярный склероз). Объемная плотность фуксинофильных кардиомиоцитов возросла до $54,2 \pm 1,7\%$, при этом она статистически значимо превосходила данный показатель в группах магнийдефицитных животных, получавших и не получавших (табл. 3) соли магния.

В группах животных, получавших соли магния в течение 3 нед, отмечалось повышение концентрации магния в плазме крови и эритроцитах до контрольных значений.

Соли магния при профилактическом введении приводили к небольшому снижению смертности, вызванной изопротеренолом. Тем не менее при оценке смертности не удалось обнаружить статистически значимых отличий ни в одном случае (табл. 2).

После повторного введения изопротеренола у животных, получавших магния хлорид и магния аспарагинат, активность АСТ была сравнима с таковой у интактных животных, а у животных, получавших магния сульфат, была достоверно ниже, чем в интактной группе. Уровень активности ЛДГ после инъекций изопротеренола был статистически не отличим у интактных животных и животных, получавших сульфат или хлорид магния, а у животных, получавших магния аспарагинат, был достоверно ниже на 27%. К понижению активности КК до уровня, сравнимого с группой интактных животных с интоксикацией изопротеренолом, приводило лишь применение магния сульфата и магния аспарагината. После инъекций изопротеренола у животных, получавших магния хлорид, повышение активности КК было большим, чем у интактных, но меньшим, чем у магнийдефицитных животных. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что магния сульфат и магния аспарагинат в наибольшей степени корригировали патологические изменения ферментного профиля, вызванные изопротеренолом у магнийдефицитных животных.

При морфологическом исследовании в группах животных, получавших соли магния, изопротеренол приводил к менее выраженным ишемическим изменениям в миокарде ($p < 0,05$) по сравне-

нию с группой, получавшей магнийдефицитный рацион. Так, объемная плотность фуксинофильных кардиомиоцитов уменьшилась по сравнению с группой магнийдефицитных животных на 21% в группе крыс, получавших магния L-аспарагинат, и на 23% – в группах крыс, получавших магния сульфат и магния хлорид (табл. 3).

Таким образом, дефицит магния приводит к достоверно более выраженному повышению активности ферментов после введения изопротеренола, что в совокупности с данными морфологического исследования свидетельствует о более интенсивном развитии ишемического повреждения миокарда. Данные результаты согласуются с полученными ранее данными А.Н. Atrakchi и соавт. [8]. Подъем активности АСТ и КК в ответ на введение изопротеренола магнийдефицитным животным был более выражен, чем в интактной группе, тогда как различия между приростом ЛДГ были мало выражены. Этот факт можно объяснить следующим образом: повышение активности КК в сыворотке крови как биомаркера инфаркта миокарда начинается через 4–6 ч от начала развития инфаркта и достигает своего пика к 18–24-му часам. Аналогично, но позднее реагирует активность АСТ. В то же время активность ЛДГ является самым поздним маркером некроза кардиомиоцита, поскольку ее повышение начинается не ранее 10-го часа от начала инфаркта и достигает пика в течение 2 сут после его развития. В наших экспериментах кровь для анализа брали через 24 ч после повторной инъекции изопротеренола, т.е. в ходе первых суток от возможного момента начала предполагаемого инфаркта миокарда. Таким образом, активности КК и АСТ уже могли приближаться к пиковым, и отличия между опытной и контрольной группами характеризовали различия в объеме ишемизированной ткани.

Как было показано ранее, дефицит магния снижает функциональные резервы миокарда, в том числе и в ответ на введение адреналина [24], что может объясняться нарушением энергетического баланса в миокарде при росте его потребности в кислороде [28]. При снижении уровня магния усиливается синтез эндотелина-1, являющегося мощным вазоконстрикторным фактором и стимулирующего симпатические окончания сердца [14], снижается активность эндотелиальной NO-синтазы [20]. Дефицит магния способствует перегрузке кальцием [21], что приводит к необратимой активации цистеиновых протеаз, в частности кальпаина, и служит одной из причин гибели кардиомиоцитов [16]. Окислительный стресс также вносит весомый вклад в патогенез ишемического повреждения, вызванного изопротеренолом при дефиците магния. Так, А.М. Freedman и соавт. показали, что α -токо-

ферол снижает выраженность ишемических изменений, вызванных изопротеренолом у магнидефицитных животных [13].

В нашем исследовании магния L-аспарагинат, магния сульфат и магния хлорид предотвращали выраженный рост активности ферментов – маркеров ишемии по сравнению с группой крыс, находившихся на магнидефицитной диете. При морфологическом исследовании было показано, что изучаемые соли примерно в равной степени обеспечивали кардиопротективный эффект. Это может быть связано с менее выраженной перегрузкой кальцием, возникающей при введении катехоламинов в условиях превентивной терапии препаратами магния, что согласуется с данными, полученными R. Alcalai и соавт., в исследованиях которых магний у крыс с отсутствием гена кальсеквестрина снижал активность кальциевых каналов L-типа и рианодиновых рецепторов [7]. При изучении скорости компенсации дефицита магния различными его соединениями было показано, что магния L-аспарагинат приводит к 100% восстанов-

лению уровня магния в эритроцитах на 10-е сут введения, магния хлорид – на 12-е, магния сульфат на 19-е [6]. Таким образом, по-видимому, к моменту введения изопротеренола на 21-е сут введения изучаемых соединений было достигнуто насыщение депо, восстановлен уровень магния в кардиомиоцитах, миоцитах сосудов и эндотелиоцитах, поэтому эффект разных солей оказался сопоставимым.

Заключение

Дефицит магния приводит к более выраженным ишемическим изменениям миокарда в условиях симпатической стимуляции, что подтверждается более интенсивной ферментемией и большим объемом ишемизированных кардиомиоцитов, выявленных при морфологическом исследовании. Магния L-аспарагинат, магния сульфат и магния хлорид в равной степени уменьшали выраженность ишемических изменений в условиях интоксикации изопротеренолом.

Сведения об авторах

ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России:

Харитоновна Мария Валериевна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии

E-mail: marykharitonova@yandex.ru

Желтова Анастасия Александровна – аспирант кафедры фармакологии

E-mail: ZheltovaA@yandex.ru

Спасов Александр Алексеевич – академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии

E-mail: aspasov@mail.ru

Смирнов Алексей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии

E-mail: alexey-smirnov@rambler.ru

Паньшин Николай Геннадьевич – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры патологической анатомии

E-mail: panshin.nickolay@gmail.com

Иежица Игорь Николаевич – доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории лекарственной безопасности НИИ фармакологии

E-mail: lezhitsa@yandex.ru

Литература

1. Гурова Н.А., Харитоновна М.В., Паньшин Н.Г. и др. // Волгогр. науч.-мед. журн. – 2012. – № 2. – С. 51–54.
2. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
3. Микроскопическая техника: Руководство для врачей и лаборантов / Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М., 1996. – 544 с.
4. Смирнов А.В., Паньшин Н.Г., Спасов А.А. и др. // Вестн. нов. мед. технол. – 2010. – Т. XVII, № 2. – С. 42.
5. Спасов А.А., Иежица И.Н., Харитоновна М.В. и др. // Экспер. и клин. фармакол. – 2008. – Т. 71, № 4. – С. 35–40.
6. Спасов А.А., Петров В.И., Иежица И.Н. и др. // Вестн. РАМН. – 2010. – № 2. – С. 29–37.
7. Alcalai R., Wakimoto H., Arad M. et al. // Cardiovasc. Electrophysiol. – 2011. – Vol. 22, N 3. – P. 316–324.
8. Atrakchi A.H., Bloom S., Dickens B.F. et al. // Cardiovasc. Pathol. – 1992. – Vol. 1, N 2. – P. 155–160.

9. Beckstrand R.L., Pickens J.S. // J. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. – 2011. – Vol. 16, N 3. – P. 181–189.
10. Datarна D.R.M., Cingolani H.E., Mosca S.M. // Exp. Clin. Cardiol. – 2003. – Vol. 8, N 1. – P. 17–20.
11. Fawsett W.J., Haxby E.J., Male D.A. // Br. J. Anaesth. – 1999. – Vol. 83. – P. 302–320.
12. Ford E.S., Mokdad A.H. // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133, N 9. – P. 2879–2882.
13. Freedman A.M., Atrakchi A.H., Cassidy M.M. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 1990. – Vol. 170, N 3. – P. 1102–1106.
14. Fu L.W., Guo Z.L., Longhurst J.C. // J. Physiol. – 2010. – Vol. 588 (Pt 13). – P. 2473–2486.
15. Hans C.P., Sialy R., Bansal D.D. // Curr. Sci. – 2002. – Vol. 83, N 12. – P. 25.
16. Hernando V., Inserte J., Sartorio C.L. et al. // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2010. – Vol. 49, N 2. – P. 271–279.
17. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group // Lancet. – 1995. – Vol. 18, N 345 (8951). – P. 669–685.
18. Kung H.F., Blau M. // J. Nucl. Med. – 1978. – Vol. 19, N 8. – P. 948–951.
19. Morii H., Matsumoto K., Endo G. et al. New perspectives in magnesium research: nutrition and health / Eds Y. Nishizawa, H. Morii, J. Durlach. – London: Springer-Verlag, 2007. – P. 11–18.
20. Paravicini T.M., Yogi A., Mazur A., Touyz R.M. // Hypertension. – 2009. – Vol. 53, N 2. – P. 423–429.
21. Rob P.M., Goebel Y., Lebeau A., Classen H.G. // Clin. Investig. – 1994. – Vol. 72, N 2. – P. 137.
22. Rylander R., Bonevik H., Rubenowitz E. // Scand. J. Work Environ. Health. – 1991. – Vol. 17. – P. 91–94.
23. Shechter M., Hod H., Rabinowitz B. et al. // Cardiology. – 2003. – Vol. 99, N 4. – P. 205–210.
24. Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kharitonova M.V. et al. // Микроэлементы в медицине. – 2010. Vol. 11, N 2. – P. 64.
25. Spasov A.A., Iezhitsa I.N., Kravchenko M.S. et al. // Neurosci. Behav. Physiol. – 2009. Vol. 39, N 7. – P. 645–653.
26. Ueshima K. // Magnes. Res. – 2005. – Vol. 18, N 4. – P. 275–284.
27. Woods K.L., Fletcher S., Roffe C., Haider Y. // Lancet. – 1992 – Vol. 27, N 339 (8809). – P. 1553–1558.
28. Yang W., Lee J.Y., Nowotny M. // Mol. Cell. – 2006. – Vol. 22. – P. 5–13.

Для корреспонденции

Быков Илья Михайлович – доктор медицинских наук,
 профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии
 ГБОУ ВПО «Кубанский государственный
 медицинский университет» Минздрава России
 Адрес: 350063, г. Краснодар, ул. Седина, д. 4
 Телефон: (861) 268-02-30
 E-mail: ilyamb@ksma.ru

Е.Е. Есауленко, М.А. Хильчук, И.М. Быков

Влияние интоксикации четыреххлористым углеродом на активность пищеварительных протеиназ у крыс и коррекция обнаруженных нарушений с помощью растительных масел

The effect of carbon tetrachloride poisoning on the activity of digestive proteases in rats and correction of the violations with vegetable oils

E.E. Esaulenko, M.A. Khilchuk, I.M. Bykov

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, Краснодар
 Kuban State Medical University, Krasnodar

В статье представлены результаты исследования активности пищеварительных протеиназ (пепсина, трипсина, химотрипсина) в гомогенатах желудка, поджелудочной железы и двенадцатиперстной кишки экспериментальных животных. Крысы, подвергнутые интоксикации четыреххлористым углеродом (введение подкожно 50% масляного раствора CCl_4 из расчета 0,5 мл на 100 г массы тела животного) в течение 3 дней, получали исследуемые масла (черного и грецкого ореха, льна) внутрижелудочно через зонд в дозе 0,2 мл/сут ежедневно на протяжении 23 дней. Содержание пепсина в гомогенатах слизистой оболочки желудка и активность химотрипсина в гомогенатах поджелудочной железы определяли методом Н.П. Пятницкого на основании способности ферментов свертывать молочно-ацетатную смесь соответственно при 25 и 35 °С. В гомогенатах поджелудочной железы определяли активность трипсина колориметрически методом Эрлангера–Шатерникова. Установлено, что при интоксикации CCl_4 происходит снижение образования протеолитических ферментов в желудке на 51% и в поджелудочной железе – на 70–78%. Введение в организм животных исследуемых растительных масел способствовало нормализации синтеза протеолитических ферментов. Сделан вывод о перспективности использования исследованных растительных масел, содержащих большое количество полиненасыщенных жирных кислот (ω -3 и ω -6), для коррекции обнаруженных биохимических нарушений.

Ключевые слова: интоксикация четыреххлористым углеродом, крысы, пищеварительные протеиназы, растительные масла

The results of the study of activity of digestive proteases (pepsin, trypsin, chymotrypsin) in homogenates of stomach, pancreas and duodenum in experimental animals have been presented. Rats were exposed to intoxication with carbon tetrachloride (subcutaneous administration of a 50% oil solution of CCl_4 in the

dose of 0,5 ml per 100 g body weight) for three days and then they were given analysed oils (black nut, walnut and flax oil) intragastrically by gavage at a dose of 0,2 ml per day within 23 days. Pepsin level in gastric mucosa homogenates and chymotrypsin activity in pancreatic homogenates were determined by method of N.P. Pyatnitskiy based on the ability of enzymes to coagulate dairy-acetate mixture, respectively, at 25 °C and 35 °C. Trypsin activity in homogenates of pancreatic was determined by method of Erlanger – Shaternikova colorimetrically. It has been established that intoxication with CCl₄ decreased the synthesis of proteolytic enzymes of the stomach (by 51%) and pancreas (by 70–78%). Injections of analysed vegetable oils to animals contributed to the normalization of proteolytic enzymes synthesis. The conclusion that there are prospects of using the analysed vegetable oils containing large quantity of polyunsaturated fatty acids (ω-3 and ω-6) for the correction of detected biochemical abnormalities has been done.

Key words: intoxication with carbon tetrachloride, rats, digestive proteases, vegetable oils

В настоящее время заболевания, связанные с токсическими поражениями печени, занимают ведущее место среди патологий, вызывающих необратимые нарушения в функционировании всех систем организма. Это связано с тем, что печень является не только органом, в котором протекают центральные звенья обмена белков, липидов и углеводов, но и барьером на пути всех чужеродных веществ, попадающих в организм человека [1, 4, 6].

Печень способна инактивировать ряд сильнодействующих чужеродных токсических веществ. Четыреххлористый углерод является одним из наиболее хорошо изученных гепатотропных ядов. Отравление экспериментальных животных четыреххлористым углеродом по биохимическим изменениям и морфологической характеристике близко к острым поражениям печени различной этиологии у человека [3, 7, 11, 21].

Гепатотоксический эффект CCl₄ обусловлен свободнорадикальным окислением микросомальных липидов, возникающим вследствие воздействия свободных радикалов, образуемых при метаболизме этого соединения в эндоплазматическом ретикулуме печени (CCl₄ → CCl₃[•] + Cl⁻) под влиянием микросомальных ферментных систем. Активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) ведет к распаду внутриклеточных мембран микросом, митохондрий и лизосом, высвобождению активных ферментов, денатурации белков с последующей гибелью клетки, в связи с чем воздействие CCl₄ на живой организм не ограничивается только повреждением печени [2, 9, 13, 15, 16, 22]. Гепатотоксичность является лишь основным проявлением действия тетрахлорметана, тогда как в условиях окислительного стресса образующиеся свободные радикалы способны оказывать повреждающий эффект и на другие органы пищеварительной системы, что особенно заметно

при пероральном поступлении CCl₄ в организм человека или животного. Повреждению желудка, кишечника и поджелудочной железы способствуют также нарушения взаимодействия между различными отделами пищеварительной системы, возникающие вторично на фоне формирования острой печеночной недостаточности [12].

В связи с этим изучение биохимических механизмов регуляции функциональной активности пищеварительных желез в условиях воздействия токсических агентов, а также разработка мер, направленных на устранение обнаруживаемых нарушений, в настоящее время остаются важными направлениями современной экспериментальной и клинической гепатологии.

Цели настоящего исследования – изучить изменение активности протеиназ желудочно-кишечного тракта крыс, подвергнутых воздействию четыреххлористого углерода, и определить возможность коррекции обнаруженных нарушений с помощью растительных масел.

Материал и методы

В экспериментах использовано 150 белых беспородных крыс-самцов с массой тела 150–200 г. В каждой опытной и контрольной группе животные были одного возраста и веса. Они содержались в стандартных условиях, с соблюдением всех правил и международных рекомендаций [10].

На основании результатов модельных экспериментов (оценка метаболической доступности, антиоксидантной и антирадикальной активности) для проведения исследований *in vivo* по влиянию на метаболические процессы и функцию печени крыс были выбраны 3 растительных масла: льняное, черного и грецкого орехов. В связи с этим опытные животные были распределены на следующие

группы. 1-я группа (25 крыс) – интактные животные, биохимические параметры у которых исследовали в 2 этапа: первая часть (12 крыс) на 7-е сутки после начала эксперимента вместе с животными 2-й группы, вторая часть (13 крыс) на 30-е сутки после начала эксперимента вместе с животными 3-й группы. 2-я группа (25 крыс) – животные с моделью токсического поражения печени, вызванного введением четыреххлористого углерода, биохимические параметры у которых исследовали на 7-е сутки после начала эксперимента. 3-я группа (25 крыс) – животные с моделью токсического поражения печени, вызванного введением четыреххлористого углерода, биохимические параметры у которых исследовали на 30-е сутки после начала эксперимента. 4-я группа (75 крыс) – животные с предварительно созданным экспериментальным токсическим гепатитом, которым по гастральному зонду вводили изучаемые масла: масло черного ореха – подгруппа IV^A ($n=25$), масло грецкого ореха – подгруппа IV^B ($n=25$), льняное масло – подгруппа IV^B ($n=25$). Растительные масла вводили с 7-е по 29-е сутки включительно после начала эксперимента в дозе 0,2 мл/сут.

Для создания модели острого токсического поражения печени крысам подкожно вводили 50% масляный раствор CCl_4 из расчета 0,5 мл на 100 г массы тела животного 1 раз в сутки в течение 3 сут [11, 21, 22]. Забор внутренних органов (желудка, кишечника, поджелудочной железы) для исследования у животных опытных и контрольной групп проводили на 7-е и на 30-е сутки эксперимента после декапитации под нембуталовым наркозом (35 мг/кг). Забой крыс проводили после их 14-часового голодания, в утренние часы, согласно принятым инструкциям и законодательным актам [10]. Органы животных промывали холодным физиологическим раствором. Участки слизистой желудка отделяли от серозной оболочки и тщательно измельчали. Отдельно измельчали двенадцатиперстную кишку и поджелудочную железу. Измельченные органы взвешивали, готовили из них 10% гомогенаты на дистиллированной воде и активировали их. Для этого в гомогенаты желудка добавляли 0,1 н раствор HCl в расчете 0,2 мл HCl на 1 мл гомогената. К гомогенатам поджелудочной железы добавляли гомогенаты двенадцатиперстной кишки (в соотношении 1:10). Все гомогенаты инкубировали в водяном термостате в течение 1 ч при температуре 37 °С. После этого их центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об./мин, отделяли надосадочную жидкость и определяли в ней активность ферментов. Все исследования выполняли в день забора внутренних органов.

Для определения активности пепсина в гомогенатах слизистой оболочки желудка использовали экспресс-метод [20], основанный на способнос-

ти пепсина створаживать забуференное молоко (молочно-ацетатную смесь) при pH 5,0 и температуре 25 °С. Время появления хлопьев казеина в пробирке находится в обратной зависимости от активности фермента. Данный метод позволяет определять количество пепсина не только в условных единицах, но, пользуясь эталонным раствором кристаллического пепсина, и в мг. Содержание фермента выражали в мг/г влажной ткани слизистой оболочки желудка [19, 20]. Активность трипсина в гомогенатах поджелудочной железы определяли методом Эрлангера–Шатерникова, основанным на способности трипсина расщеплять синтетический субстрат – бензоиларгинин-*l*-нитроанилид (БАПНА) с образованием окрашенного *l*-нитроанилида, количество которого, определяемого колориметрически ($\lambda=410$ нм), пропорционально активности фермента [17]. Содержание трипсина выражали в мг на 1 г влажной ткани поджелудочной железы. Активность химотрипсина в гомогенатах поджелудочной железы определяли по методу Н.П. Пятницкого [18], который имеет сходство с методом определения пепсина в желудочном соке и основан на способности фермента свертывать молочно-ацетатную смесь при температуре 35 °С. Активность химотрипсина выражали в условных единицах на 1 г влажной ткани поджелудочной железы [18].

Полученные экспериментальные данные были обработаны методами вариационной статистики с использованием *t*-критерия Стьюдента. Достоверным считали различие при $p<0,05$ [8].

Результаты и обсуждение

Как показали результаты исследования (см. таблицу), под действием CCl_4 в организме крыс наблюдалось снижение образования протеолитических ферментов желудка и поджелудочной железы.

На 7-е сутки от начала эксперимента содержание пепсина понизилось на 51,0% ($p<0,001$), трипсина – на 77,9% ($p<0,001$), активность химотрипсина уменьшилась на 69,9% ($p<0,001$) по сравнению с данными, полученными в контрольной группе. На 30-е сутки от начала эксперимента наблюдалось увеличение содержания и активности протеиназ по сравнению с данными, полученными во 2-й опытной группе. Так, содержание пепсина в 3-й группе было выше соответствующего параметра во 2-й группе на 62,6% ($p<0,001$), трипсина – на 54,2% ($p<0,001$), активность химотрипсина – на 114,6% ($p<0,001$). Однако количество и активность всех изучаемых протеаз в 3-й экспериментальной группе были ниже контрольных значений.

Введение в организм животных растительных масел (4-я группа) способствовало увеличению содержания протеолитических фер-

Активность и содержание протеолитических ферментов слизистой оболочки желудка и ткани поджелудочной железы крыс при острой интоксикации четыреххлористым углеродом и находящихся на лечении исследуемыми гепатопротекторами ($M \pm m$)

Группа крыс	<i>n</i>	Пепсин, мг/г	Трипсин, мг/г	Химотрипсин, ед/г
1-я (контрольная)	25	1,45±0,06	22,68±0,22	1,36±0,04
2-я (CCl ₄ , 7 сут от начала эксперимента)	25	0,71±0,02 <i>p</i> ₂₋₁ <0,001	5,02±0,08 <i>p</i> ₂₋₁ <0,001	0,41±0,01 <i>p</i> ₂₋₁ <0,001
3-я (CCl ₄ , 30 сут от начала эксперимента)	25	1,15±0,02 <i>p</i> ₃₋₁ <0,001 <i>p</i> ₃₋₂ <0,001	7,74±0,09 <i>p</i> ₃₋₁ <0,001 <i>p</i> ₃₋₂ <0,001	0,88±0,01 <i>p</i> ₃₋₁ <0,001 <i>p</i> ₃₋₂ <0,001
IV ^A (масло черного ореха)	25	1,33±0,02 <i>p</i> _{4A-3} <0,001 <i>p</i> _{4A-1} <0,5	18,67±0,13 <i>p</i> _{4A-3} <0,001 <i>p</i> _{4A-1} <0,001	1,27±0,01 <i>p</i> _{4A-3} <0,001 <i>p</i> _{4A-1} <0,05
IV ^B (масло грецкого ореха)	25	1,31±0,02 <i>p</i> _{4B-3} <0,001 <i>p</i> _{4B-1} <0,05	18,95±0,21 <i>p</i> _{4B-3} <0,001 <i>p</i> _{4B-1} <0,001	1,26±0,01 <i>p</i> _{4B-3} <0,001 <i>p</i> _{4B-1} <0,02
IV ^B (льняное масло)	25	1,36±0,01 <i>p</i> _{4B-3} <0,001 <i>p</i> _{4B-1} <0,5	19,47±0,17 <i>p</i> _{4B-3} <0,001 <i>p</i> _{4B-1} <0,001	1,29±0,17 <i>p</i> _{4B-3} <0,001 <i>p</i> _{4B-1} <0,5

ментов по сравнению с данными, полученными в 3-й группе (см. таблицу). В группах животных, в рацион питания которых были введены масла льна, черного и грецкого орехов, наблюдалась тенденция к увеличению содержания протеолитических ферментов: количество пепсина приблизилось к уровню этого показателя у интактных крыс, составив 90–94%, трипсина – 82–86%, а активность химотрипсина – 93–95%.

Таким образом, у крыс с моделью острого токсического поражения печени, вызванного воздействием четыреххлористого углерода, наблюдается снижение образования пищеварительных протеаз. Наиболее вероятной причиной данного явления, по нашему мнению, является свободнорадикальное повреждение указанных органов.

Применение исследованных липофильных продуктов для лечения животных с моделью острого токсического поражения печени характеризовалось тенденцией к восстановлению выработки пищеварительных протеиназ, что, по-видимому, связано с наличием в составе данной группы пищевых продуктов полиненасыщенных жирных кислот. Эти кислоты принимают участие в синтезе структурных компонентов клеточных мембран, отвечающих за нормальное функционирование последних и их устойчивость к повреждающим воздействиям токсических веществ. [5, 14]. Это также создает предпосылки для использования данных растительных масел в комплексном лечении патологических состояний, возникающих после попадания в организм различных токсических агентов.

Сведения об авторах

Есауленко Елена Евгеньевна – кандидат биологических наук, доцент кафедры фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар)

E-mail: esaulenkoel.ev@mail.ru

Хильчук Максим Александрович – аспирант кафедры фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар)

E-mail: 524645@rambler.ru

Быков Илья Михайлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры фундаментальной и клинической биохимии ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России (Краснодар)

E-mail: ilyamb@ksma.ru

Литература

1. Алексеева А.С., Белобородова Э.И., Рачковский М.И. и др. // Бюл. экспер. биол. – 2008. – Т. 146, № 11. – С. 512–514.
2. Белоногова В.Д., Корепанова Н.С., Олешко Г.И. и др. // Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии. – 2003. – № 4. – С. 16–20.
3. Бойчук С.В., Шаймарданов Р.Ш., Миннебаев М.М. и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2007. – Т. 17, № 6. – С. 32–36.
4. Бунятян Н.Д., Власов А.П., Литвиненко А.В. и др. // Бюл. экспер. биол. – 2004. – № 7. – С. 94.

5. *Викторова Е.В., Кулакова С.Н., Гаппаров М.М.* // *Вопр. питания.* – 2005. – Т. 74, № 2. – С. 36–38.
6. *Гарбузенко Д.В.* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 14–21.
7. *Гейвандова Н.И., Ягода А.В., Гудзовская Д.А. и др.* // *Там же.* – 2008. – Т. 18, № 6. – С. 38–42.
8. Герасимов А.Н. *Медицинская статистика: Учеб. пособие.* – М.: Мед. информ. Агентство, 2007. – 480 с.
9. *Гойкова Л.А., Зорян Е.В., Анисимова Е.Н. и др.* // *Вопр. биол. мед. и фармацевт. химии.* – 2004. – № 3. – С. 3–5.
10. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) ETS N 123.
11. *Забродский П.Ф., Древяко Б.И., Мандыч В.Г. и др.* // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2008. – Т. 71, № 6. – С. 42–44.
12. *Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П.* *Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения).* – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2007. – 768 с.
13. *Ивашкин В.Т., Буеверов А.О.* // *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* – 2008. – Т. 18, № 1. – С. 4–8.
14. *Королева Л.Р.* // *Рос. мед. журн.* – 2005. – № 2. – С. 35–37.
15. *Кушнерова Н.Ф., Спрыгин В.Г., Фоменко С.Е. и др.* // *Гиг. и сан.* – 2005. – № 5. – С. 17–21.
16. *Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др.* *Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания.* – Новосибирск: АРТА, 2008. – 284 с.
17. *Покровский А.А.* *Биохимические методы исследования в клинике.* – М., 1969. – С. 206–210.
18. *Пятницкий Н.П., Проскуряков М.Т.* *Материалы 17-й науч. конф. физиологов юга РСФСР.* – Ставрополь, 1969. – Т. 2. – С. 80–82.
19. *Пятницкий Н.П.* // *Клин. мед.* – 1955. – № 4. – С. 74–75.
20. *Пятницкий Н.П.* *Способ определения количества пепсина:* А. с. № 211030, 1968.
21. *Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Басченко Н.Ж. и др.* // *Бюл. exper. биол.* – 2008. – Т. 145, № 2. – С. 183–184.
22. *Сапожникова Т.А., Зарудий Ф.С., Басченко Н.Ж. и др.* // *Экспер. и клин. фармакол.* – 2007. – Т. 70, № 4. – С. 30–31.

Для корреспонденции

Ляпина Людмила Анисимовна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Адрес: 119992, г. Москва, Ленинские горы, д. 1, корп. 12

Телефон: (495) 939-26-08

E-mail: lyapinal@mail.ru

Н.Ф. Мясоедов¹, Т.А. Шубина², Т.Ю. Оберган², М.Е. Григорьева², Л.А. Андреева¹, Л.А. Ляпина²

Гипохолестеринемическое действие регуляторного пептида Pro-Gly-Pro-Leu

Cholesterol-lowering effect of the regulatory peptide Pro-Gly-Pro-Leu

N.F. Myasoedov¹, T.A. Shubina², T.Yu. Obergan², M.E. Grigorieva², L.A. Andreeva¹, L.A. Lyapina²

¹ ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН, Москва

² ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», биологический факультет

¹ Institute of Molecular Genetics, Moscow

² The Moscow State University named after M.V. Lomonosov, Moscow

В работе впервые установлены антикоагулянтно-фибринолитические эффекты пептида Pro-Gly-Pro-Leu в крови беспородных белых крыс-самцов с массой тела 370–500 г, постоянно употребляющих жирную пищу с избытком насыщенных жирных кислот (мука пшеничная и хлеб – 35%, сахар – 10%, маргарин с гидрогенизированными жирами, майонез, сыр – 35%, субпродукты – 10%, холестерин – 1%, сухой корм – 9%). Продолжительность содержания животных на рационе составила 15 сут. Животные опытной группы 11-кратно (ежедневно за исключением выходных дней) интраназально получали пептид (200 мкг/кг массы тела в объеме 0,02 мл из расчета на 200 г массы тела). Животные контрольной группы получали в те же сроки и в том же объеме интраназально вместо пептида его растворитель (0,85% раствор NaCl). Показано, что регуляторный тетрапептид при ежедневном интраназальном введении в организм на фоне поступления жирной пищи в течение всего периода проведения эксперимента оказывал позитивное действие на жировой обмен. Он предупреждал развитие алиментарной гиперхолестеринемии, прибавку в массе тела, нормализовал нарушенные при гиперхолестеринемии липидный профиль и уровень холестерина крови. Кроме того, он восстанавливал функциональное состояние противосвертывающей системы и снижал до нормальных значений повышенную степень коагуляции крови. Возможный механизм гипохолестеринемического действия пептида обусловлен его способностью взаимодействовать с рецепторами форменных элементов крови или мозга и через ряд опосредованных реакций снижать уровень холестерина крови. Благодаря антитромбоцитарной активности глипролин эффективно улучшает функциональное состояние эндотелия, снижает риск тромбообразования в сосудах, улучшая реологические свойства крови и препятствуя образованию атеросклеротических бляшек на сосудистой стенке.

Ключевые слова: пептид, гиперхолестеринемия, система гемостаза

In the present paper anticoagulant-fibrinolytic effects of the peptide Pro-Gly-Pro-Leu in rats (370–500 g body weight) who consumed fatty foods with excess of saturated fatty acids (wheat flour and bread – 35%, sugar – 10%, margarine hydrogenated fats, mayonnaise, cheese – 35% and offals – 10%, cholesterol – 1%, dry food – 9%) has been established. The duration of the animals on the diet was 15 days. The experimental animals intranasally obtained peptide (200 µg/kg body weight per volume of 0,02 ml per 200 g body weight) 11 times (daily except weekends). Animals from the control group intranasally received instead of peptide its vehicle (0,85% solution of NaCl) at the same time and in the same amount. It has been shown that daily nasal administration of the regulatory tetrapeptide under fatty food intake for the entire period of the experiment has a positive effect on lipid metabolism. It warned the development of alimentary hypercholesterolemia, an increase in body weight, normalized disturbed lipid profile, blood cholesterol level. In addition, its administration also restored functional status of anticoagulation system and decreased elevated degree of blood coagulation to normal values. Possible mechanism of hypocholesterolemic activity of peptide can be explained by its ability to interact with receptors of blood or brain cells, and through a series of reactions mediated to reduce blood cholesterol levels. Thanks to the anti-platelet activity glyprolines effectively improves endothelial function and reduces the risk of blood clots in the blood vessels, providing improved rheological properties of blood and preventing the formation of atherosclerotic plaques in the arterial wall.

Key words: peptides, hypercholesterolemia, system of a hemostasis

Гиперхолестеринемия – это повышение уровня холестерина в крови, которое может привести к развитию таких тяжелых заболеваний, как атеросклероз, атеротромбоз, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, ожирение, гипертония и другие. Причиной повышения уровня холестерина в крови может служить его избыточное поступление с пищей и недостаточный распад холестерина в организме [6, 12]. Холестерин откладывается в местах повреждений стенки сосудов и вызывает в последующем образование атеросклеротической бляшки [3], что приводит к развитию сосудистых заболеваний. При нарушении жирового обмена возникает гиперлипидемия [1]. Поскольку важным проявлением нарушения обмена липидов в организме человека является атеротромбоз, при ожирении наряду с другими мероприятиями проводят и антитромботическую терапию [11].

В комплексной терапии гиперхолестеринемии используются диеты, предусматривающие снижение поступления насыщенных жирных кислот, легкоусвояемых углеводов, увеличение в рационе полиненасыщенных жирных кислот, клетчатки. Считается, что основную часть рациона должны составлять фрукты и овощи, содержащие сложные углеводы и клетчатку [7].

Профилактические мероприятия с целью нормализации уровня холестерина в крови приводят к снижению риска развития ишемической болезни сердца. Прием таких аминокислот, как лизин, аргинин, валин, лейцин (в суточных дозах 1–2 г),

предотвращает отложение преатерогенных липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на стенках артерий; снижает риск развития атеротромбоза, сахарного диабета и атеросклероза [8, 10]. Лейцин стимулирует выработку инсулина поджелудочной железой, что приводит к нормализации уровня глюкозы в крови больных сахарным диабетом [9]. Нами показано, что при экспериментальном аллоксановом диабете у крыс препарат глипролина, содержащий лейцин с С-конца молекулы, – Pro-Gly-Pro-Leu, введенный животным интраназально многократно, обладает протекторным антидиабетогенным действием [5].

Цель настоящей работы заключалась в изучении корригирующего действия пептида Pro-Gly-Pro-Leu на липидный обмен, массу тела, уровень глюкозы крови и состояние системы гемостаза в условиях *in vivo* на модели крыс с экспериментальной гиперхолестеринемией.

Материал и методы

В работе применяли тетрапептид Pro-Gly-Pro-Leu (PGPL), синтезированный в Институте молекулярной генетики РАН (Москва).

В экспериментах использовали беспородных белых крыс-самцов с массой тела 370–500 г. Используемая в эксперименте высокожировая диета была обогащена насыщенными жирными кислотами и холестерином (мука пшеничная

и хлеб – 35%, сахар – 10%, маргарин с гидрогенизированными жирами, майонез, сыр – 35%, субпродукты – 10%, холестерин – 1%, сухой корм – 9%). Продолжительность содержания животных на рационе составила 15 сут.

Для выявления антилипидемического действия пептида животные были разделены на 2 группы. Животные (12 крыс) опытной группы 11-кратно (ежедневно, за исключением выходных дней) интраназально получали пептид PGPL в дозе 200 мкг/кг массы тела в объеме 0,02 мл из расчета на 200 г массы тела. Животные (11 крыс) контрольной группы получали в те же сроки и в том же объеме интраназально вместо пептида его растворитель (0,85% раствор NaCl).

Дополнительно в эксперименте использовали нормальных здоровых крыс, которые содержались на обычном лабораторном рационе и не получали никаких препаратов.

Через 1 ч после последнего введения пептида или физиологического раствора на фоне содержания животных на высокожировом рационе у них натошак брали кровь. Взятие крови осуществляли из *v. jugularis* в количестве 2 мл с использованием в качестве консерванта 3,8% раствора лимоннокислого натрия в соотношении кровь:консервант 9:1. Образцы крови центрифугировали при 3000g в течение 10–12 мин для получения бедной тромбоцитами плазмы.

Показатели жирового обмена в плазме крови исследовали энзиматическим колориметрическим методом с использованием набора реагентов фирмы «Ольвекс-Диагностикум» (Россия). При этом определяли концентрации общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Суммарную концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности вычисляли по формуле: $X_c(\text{ЛПНП}+\text{ЛПОНП}) = \text{ОХ} - X_c(\text{ЛПВП})$.

Концентрацию глюкозы в крови определяли на биохимическом анализаторе «One Touch Horizon» (США), используя специальные тест-полоски для данного прибора.

В плазме крови определяли следующие биохимические параметры гемостаза: суммарную (СФА), неферментативную (НФ) и ферментативную (ФФ) фибринолитическую активность [4], активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) [2]. Кроме того, регистрировали параметры коагулограммы [T_1 – начало образования сгустка, T_2 – конец образования сгустка, T – продолжительность свертывания в с/мин, A_{min} – плотность сгустка (усл.ед.)]. Параметры измеряли с помощью коагулографа «Н 334» (Россия).

Животных взвешивали до начала проведения эксперимента (соответственно до начала введения пептида или физиологического раствора на

фоне высокожировой диеты) и после 11-кратного введения пептида.

Все данные были обработаны статистически с использованием непараметрического критерия Вилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, интраназальное применение пептида PGPL на фоне жировой диеты в опытной группе крыс сопровождалось достоверным снижением уровня общего холестерина на 32%, уровня холестерина липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности – на 58%, уровня триглицеридов – на 18% по сравнению с соответствующими показателями в контрольной группе животных. Эти параметры соответствовали показателям, отмечаемым у здоровых нормальных животных (табл. 1).

При этом в опытной группе достоверно повысились АЧТВ на 50%, а также СФА, НФ и ФФ – соответственно на 88, 44 и 90% по сравнению с показателями контрольной группы (табл. 1). Таким образом, по сравнению с соответствующими значениями в контрольной группе крыс, параметры жирового обмена и гемостаза у опытных крыс, получавших пептид, приближаются или даже равнозначны тем же показателям у здоровых крыс (норма). Следовательно, на фоне холестериновой диеты введение пептида PGPL приводило к профилактическому нормохолестериновому действию и нормализации не только липидного профиля в плазме крови, но и антикоагулянтно-фибринолитических свойств крови.

По данным коагулограммы (табл. 2), установлено повышение показателей T_2 и T , что указывает на высокую степень антикоагулянтных свойств плазмы крыс опытной группы. Начало свертывания (показатель T_1) в опытных пробах удлинено и даже превышает начало свертывания у нормальных крыс, что свидетельствует о способности пептида нормализовать повышенную свертываемость крови. Плотность сгустка (A_{min}) не менялась у животных опытной группы по сравнению со значениями контрольных животных.

Уровень глюкозы крови животных опытной группы достигал значений, наблюдаемых у здоровых крыс (норма), и был значительно ниже его уровня у животных контрольной группы (табл. 2). Следовательно, лейцинсодержащий глипролин, как показано в более ранних исследованиях [4], проявляет в организме животных с гиперхолестеринемией гипогликемический эффект.

Как видно из табл. 3, крысы опытной группы на протяжении эксперимента незначительно (на 4–6%) увеличили массу тела, в то время

Таблица 1. Показатели гемостаза (СФА, НФ, ФФ, АЧТВ) и жирового обмена у крыс, получавших PGPL (опытная группа) или NaCl (контрольная группа) на фоне жировой диеты ($M \pm m$)

Группа крыс	СФА, мм ²	НФ, мм ²	ФФ, мм ²	АЧТВ, с	ОХ, ммоль/л	Хс (ЛПНП+ЛПОНП), ммоль/л	ТГ, ммоль/л
Контрольная (введение NaCl)	22,4±0,3	18,0±0,5	8,4±1,0	24,5±0,6	1,14±0,03	0,33±0,03	0,58 ±0,04
Опытная (введение PGPL)	42,2±1,1** (188%)	25,8±0,8** (144%)	16,4±1,0** (190%)	36,8±2,7** (150%)	0,76±0,04* (67%)	0,14±0,01** (42%)	0,46±0,029* (82%)
Норма	30,6±0,6	21,6±0,5	9,0±0,4	26,9±2,4	0,84±0,03	0,16±0,018	0,44±0,023

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: статистические показатели рассчитаны относительно соответствующих показателей контрольной группы: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$. В скобках указан процент от показателя контрольной группы, принятого за 100%.

Таблица 2. Данные коагулограммы и уровня глюкозы в плазме крови крыс, получавших PGPL (опытная группа) или NaCl (контрольная группа) на фоне жировой диеты ($M \pm m$)

Группа крыс	T ₁ – начало свертывания, мин	T ₂ – конец свертывания, мин	T – продолжительность свертывания, мин	A _{тпн} (плотность сгустка), усл.ед.	Уровень глюкозы в крови, ммоль/л
Контрольная	0,9±0,1	3,4±0,6	2,4±0,5	0,7±0,2	6,0±1,2
Опытная	2,6±0,3**	5,8±0,8**	3,3±0,4*	0,5±0,1	4,3±0,3*
Норма	2,0±0,1	4,7±0,7	3,0±0,01	0,1±0,01	3,75±0,15

Таблица 3. Масса тела крыс, получавших холестериную диету

Группа крыс	Исходная, г	Через 1 ч после 11-кратного интраназального введения, г	Привес крыс, г
Контрольная	414,0±0,8	465,0±18,3	51,0±4,8
Опытная	396,4±13,9	407,0±15,2**	11,4±1,4**

как животные контрольной группы поправились на 14–15%. Эти данные указывают на способность пептида сохранять первоначальную массу тела животных независимо от содержания их на преатерогенной жировой диете.

Таким образом, исследуемый пептид восстанавливал нормальные значения показателей холестерина даже при употреблении в пищу продуктов, приводящих к повышению уровня холестерина крови. Это, вероятно, связано с гипохолестериновым действием самого пептида, которое может обеспечиваться рядом опосредованных реакций через способность глипролина взаимодействовать с рецепторами форменных элементов крови или мозга [1]. В представленной работе впервые установлены антикоагулянтно-фибринолитические эффекты этого пептида в крови крыс, постоянно употребляющих жирную пищу с избытком насыщенных жирных кислот. Кроме того, известно,

что глипролины обладают антитромбоцитарным эффектом, улучшают функциональное состояние эндотелия, снижают риск тромбообразования [4], за счет чего обеспечивается снижение вязкости крови и улучшение ее реологических свойств. Вышеперечисленные факты позволяют говорить о способности исследуемого нами пептида препятствовать образованию атеросклеротических бляшек на сосудистой стенке.

В целом, на основании полученных данных можно сделать вывод о том, что пептид PGPL, многократно интраназально введенный крысам, содержащимся на высокожировом рационе, нормализует показатели холестерина, липидного профиля в крови и предотвращает прибавку массы тела, а также приводит к нормализации нарушенной при гиперхолестеринемии функции противосвертывающей системы и снижению до нормальных значений повышенной степени коагуляции.

Сведения об авторах

Мясоедов Николай Федорович – академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заместитель директора по научной части ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва)
E-mail: nfm@img.ras.ru

Шубина Татьяна Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова, кафедры физиологии человека

и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственного университета им. М.В. Ломоносова»

E-mail: shubina.74@mail.ru

Оберган Тамара Юрьевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова, кафедры физиологии человека и животных биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

E-mail: tobergan@mail.ru

Григорьева Марина Евгеньевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

E-mail: mgrigorjeva@mail.ru

Андреева Людмила Александровна – заведующая сектором ФГБУН «Институт молекулярной генетики» РАН (Москва)

E-mail: landr@img.ras.ru

Ляпина Людмила Анисимовна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией защитных систем крови им. проф. Б.А. Кудряшова биологического факультета ФГБОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

E-mail: lyapinal@mail.ru

Литература

1. *Ашмарин И.П.* Патологическая физиология и биохимия. Учебное пособие для вузов. – М.: Экзамен, 2005. – 478 с.
2. *Долгов В.В., Свирин П.В.* Лабораторная диагностика нарушений гемостаза. – М.: Изд-во мин-ва здравоохранения и соц. развития РФ, 2005. – 227 с.
3. *Ли Е.Д., Лазебник Л.Б., Коноплева Г.Е. и др.* // Междунар. мед. журн. – 2000. – № 3. – С. 265–268.
4. *Ляпина Л.А., Андреева Л.А., Ульянов А.М. и др.* // Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 2 (46). – С. 53–58.
5. *Ляпина Л.А., Григорьева М.Е., Оберган Т.Ю. и др.* Теоретические и практические вопросы изучения функционального состояния противосвертывающей системы крови. – М.: Адвансед Солюшнз, 2012. – 160 с.
6. *Марцевич С.Ю.* Атеросклероз. Клиническая значимость и возможность предупреждения. – М.: Сервиском, 2005. – С. 3–16.
7. *Погожева А.В.* // Практик. диетология. – 2012. – № 4. – С. 54–59.
8. *Cojocaru E., Zamfir C., Zamosteanu N. et al.* // Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi. – 2012. – Vol. 116, N 1. – P. 200–206.
9. *Goettsch C., Rauner M., Sinnigen K. et al.* // Endocrinology. – 2011. – Vol. 152 – P. 4915–4926.
10. *Suzuki Y., Kaneko R., Nomura M. et al.* // Nagoya J. Med. Sci. – 2013. – Vol. 75, N 1–2. – P. 57–71.
11. *Watson T., Arya A., Sulke N. et al.* // Chest. – 2010. – Vol. 137 – P. 869–876.
12. *Xiao C., Hsieh J., Adeli K. et al.* // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 301 – P. E429–E446.

Для корреспонденции

Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ клиники ФГБУ «НИИ питания» РАМН
 Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21
 Телефон: (499) 794-35-16
 E-mail: sharafandr@rambler.ru

И.Ю. Семенченко¹, Х.Х. Шарафетдинов^{1, 2}, О.А. Плотникова¹, Р.И. Алексеева¹,
 Т.Б. Сенцова¹, И.В. Ворожко¹

Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением

Markers of immune inflammation in patients with type 2 diabetes and obesity

I.Yu. Semenchenko¹,
 Kh.Kh. Sharafetdinov^{1, 2},
 O.A. Plotnikova¹, R.I. Alexeeva¹,
 T.B. Sentsova¹, I.V. Vorozhko¹

¹ ФГБУ «НИИ питания» РАМН, Москва
² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», Москва
¹ Institute of Nutrition of Russian Academy of Medical Sciences
² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель работы – изучение показателей цитокинового статуса у больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) в зависимости от степени ожирения. Обследовано 154 больных СД 2 (55,2% женщин, 44,8% мужчин). Все пациенты находились на стандартной сахароснижающей терапии. Средний возраст пациентов составил 46,1±0,8 лет, длительность заболевания – 7,2±1,4 года. В зависимости от степени ожирения пациенты разделены на 3 группы: 1-я группа – с ожирением I степени (n=50), 2-я группа – с ожирением II степени (n=51), 3-я группа – с ожирением III степени (n=53). Обследовано также 18 практически здоровых человек (38,9% мужчин и 61,1% женщин, средний возраст 41,2±3,2 лет с ИМТ 22,1±1,8 кг/м²). У всех пациентов и здоровых лиц проведено исследование в сыворотке крови биохимических показателей, показателей цитокинового статуса [фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1), ИЛ-4, трансформирующий фактор роста (ТФР-β1)] методом иммуноферментного анализа. У больных СД 2 по мере увеличения избыточной массы тела выявлено повышение уровня провоспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-1, ТФР-β1) на фоне снижения содержания противовоспалительных (ИЛ-4). Концентрация ФНО-α у больных с ожирением I степени превышала показатель в группе сравнения в 2,8 раза, у больных с II и III степенью – соответственно в 4 и 5,7 раз. Аналогичная тенденция имела место в отношении содержания ТФР-β1: увеличение в 2 раза – при I степени ожирения, в 3,3 и 4 раза – соответственно при II и III степени. Однонаправленную динамику изменения ИЛ-1 у больных СД 2 отражает прирост его уровня при ожирении I степени – в 1,3 раза в сравнении с показателем в группе сравнения, II степени – в 1,7 раз, III степени – в 2,2 раза. Уровень продукции ИЛ-4 у больных СД и ожирением разительно контрастировал с показателем группы сравнения при последовательном снижении: в 1,7 раза – при I степени ожирения, в 3,6 раза – при II степени, в 7,7 раз – при III степени. Полученные данные свидетельствуют

о важной роли показателей цитокинового статуса в патогенезе СД 2 в ассоциации с ожирением и значительной векторизации баланса в сторону провоспалительного ответа по мере увеличения избыточной массы тела.

Ключевые слова: маркеры воспаления, ожирение, сахарный диабет типа 2, цитокиновый статус

Aim: to investigate cytokine profile in patients with type 2 diabetes mellitus (DM) with different degree of obesity. 154 patients with type 2 DM were examined (55,2% women, 44,8% men). All patients received standard antihyperglycemic therapy; mean age was 46,1±0,82 years, mean duration of disease was 7,2±1,43 years. The patients were divided into the following groups according to their degree of obesity: grade I obesity (n=50), grade II obesity (n=51), grade III obesity (n=53). 18 healthy volunteers (38,9% men, 61,1% women, mean age 41,2±3,2 years, BMI – 22,1±1,8 kg/m²). The patients and healthy volunteers were underwent biochemical analysis, determination of the cytokine profile and estimation of TNF-α, IL-1, IL-4, TGF-β1 by enzyme-linked immunosorbent assay. It has been shown that increase of the body weight excess in patients with type 2 DM and obesity is accompanied with elevation of proinflammatory cytokines (TNF-α, IL-1, TGF-β1) along with the reduction of inflammatory cytokines (IL-4). The TNF-α concentration in patients with grade I obesity was 2,8 fold higher than in the comparison group, in patients with grade II and III – 4 and 5,7 fold respectively. A similar trend occurred in TGF-β1 level: 2 fold increase – when I obesity, 3,3 and 4 fold – respectively for grade II and III. Unidirectional dynamic changes of IL-1 in patients with type 2 diabetes reflects 1,3 fold increase in its level under obesity I grade, 1,7 fold – under II degree and 2,2 fold – under III degree compared to the level in the comparison group. IL-4 level in patients with diabetes and obesity is strikingly contrasted with the index of the comparison group and progressively reduced: 1,7 fold – when grade I obesity, 3,6 fold- with grade II, 7,7 fold – in the grade III. The data obtained indicates that cytokine profile play a critical part in pathogenesis of type 2 DM in association with obesity.

Key words: markers of inflammation, obesity, type 2 diabetes mellitus, cytokine status

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) относится к числу наиболее распространенных заболеваний в большинстве экономически развитых странах. По данным Международной федерации диабета, в настоящее время в мире СД диагностирован у 360 млн человек, при этом отмечена неуклонная тенденция к росту заболеваемости: с 1980 г. число больных СД 2 увеличилось практически в 3 раза [3, 18]. Прогнозируется, что к 2020 г. общая численность больных составит 438 млн человек, причем более 90% из них будут иметь СД типа 2. Социальная значимость СД определяется тяжелыми сосудистыми осложнениями (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей, нефропатия и др.), приводящими к ранней инвалидизации и высокой летальности [3, 5].

В последние годы активно обсуждается роль хронического воспаления в развитии и прогрессировании атеросклероза, ожирения, метаболического синдрома, инсулинорезистентности (ИР) [4, 9, 11, 14, 20]. Как известно, адипоциты синтезируют

целый ряд биологически активных молекул, влияющих на метаболические процессы, формирование воспалительной реакции и оксидативного стресса, повышающих кардиоваскулярный риск. Ключевая роль в реализации воспалительной реакции и активации моноцитарно-макрофагального звена иммунитета принадлежит цитокинам, таким как фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкин-1 (ИЛ-1, α- и β-формы), ИЛ-6 и др., в то время как трансформирующий фактор роста (ТФР-β) и ИЛ-10 рассматриваются в качестве эффекторных ингибиторов воспаления. Повышение уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка, ФНО-α, ИЛ-1, ИЛ-6), их взаимосвязь с тяжестью вегетативных нарушений и дисфункцией эндотелия отмечены у больных СД с ожирением, нефропатией, ретинопатией и кардиоваскулярной формой автономной нейропатии [2, 13, 15, 17].

Целью исследования стало изучение показателей цитокинового статуса у больных СД 2 в зависимости от степени ожирения.

Материал и методы

В исследование включено 154 больных с верифицированным диагнозом СД 2, из них 55,2% женщин и 44,8% мужчин. Средний возраст пациентов составил $46,1 \pm 0,8$ лет, длительность заболевания – $7,2 \pm 1,4$ года. Для оценки степени компенсации СД 2 использовали критерии, предложенные экспертами европейской группы по политике в области диабета Международной федерации диабета (IDF, 1999). Критериями исключения из исследования были инсулинотерапия, нефропатия на стадии протеинурии, хроническая почечная недостаточность, прием нестероидных противовоспалительных средств. Все пациенты получали стандартную терапию пероральными сахароснижающими препаратами.

В зависимости от показателя индекса массы тела (ИМТ) все пациенты были разделены на три группы: 1-я группа – 50 пациентов с ожирением I степени, 2-я группа – 51 пациент с ожирением II степени, 3-я группа – 53 пациента с ожирением III степени.

В группу сравнения вошли 18 практически здоровых человек, из них 38,9% мужчин и 61,1% женщин (средний возраст $41,2 \pm 3,2$ лет) с ИМТ $22,1 \pm 1,8$ кг/м². Практически здоровыми считались лица, не предъявляющие жалоб, в анамнезе которых не было заболеваний эндокринной системы, органов пищеварения, почек, крови, ревматических заболеваний.

У всех пациентов определяли гликемию натощак и через 2 ч после еды, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c). Исследование биохимических показателей в сыворотке крови [определение содержания общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, мочевины, креатинина, мочевой кислоты, активности аланинамино- (АЛТ) и аспартатаминотранс-

феразы (АСТ)] проводили на анализаторе фирмы «Kopelab 30i» (Финляндия).

Содержание ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ТФР- β 1 определяли с помощью коммерческих наборов «Biosource» (BioSource International Inc, Бельгия).

Все пациенты дали письменное информированное согласие на участие в клиническом исследовании. Обследование и лечение больных проводили в период их госпитализации в клинике ФГБУ «НИИ питания» РАМН в отделении болезней обмена веществ или в условиях амбулаторного наблюдения в зависимости от клинических проявлений заболевания.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы SPSS 17,0. Методы вариационной статистики включали определение средней арифметической, вычисление среднего квадратичного отклонения, средней ошибки. Для определения достоверности результатов исследования использовали параметрические методы (критерий Стьюдента) при разности средних $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

В табл. 1 представлены результаты исследования биохимических показателей в сыворотке крови пациентов с СД 2 с различной степенью ожирения.

В результате проведенного исследования выявлено, что уровень гликемии у больных СД 2 с ожирением I, II и III ст. в 1,5–2 раза превышал этот показатель у здоровых лиц ($p < 0,05$). Оценка гликированного гемоглобина HbA1c как маркера декомпенсации СД за последние 3 мес показала, что, несмотря на проводимую сахароснижающую терапию, у 87 пациентов уровень HbA1c составил в среднем 6,5%, у 67 пациентов – 7,9%.

При исследовании показателей липидного профиля крови у больных СД 2 выявлена прогнозируемая тенденция возрастания содержания общего ХС, ХС ЛПНП и триглицеридов в сыворотке

Таблица 1. Биохимические показатели крови у пациентов с сахарным диабетом типа 2 с различной степенью ожирения ($M \pm m$)

Показатель	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Группа сравнения	Референсные значения
Глюкоза, ммоль/л	$7,3 \pm 0,3^a$	$8,5 \pm 0,2^a$	$9,5 \pm 0,3^a$	$5,0 \pm 0,2$	3,8–6,3
Общий ХС, ммоль/л	$6,1 \pm 1,1$	$6,8 \pm 2,3$	$8,0 \pm 1,5^a$	$4,6 \pm 0,1$	3,3–5,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,3 \pm 0,2$	$3,8 \pm 0,1^a$	$4,9 \pm 0,1^a$	$2,7 \pm 0,2$	до 3,8
ХС ЛПВП, ммоль/л	$0,93 \pm 0,1^a$	$0,75 \pm 0,1^a$	$0,76 \pm 0,1^a$	$1,47 \pm 0,1$	от 1,1
Триглицериды, ммоль/л	$2,8 \pm 0,1^a$	$4,0 \pm 0,1^a$	$4,4 \pm 0,7^a$	$1,4 \pm 0,1$	до 1,7
Мочевая кислота, мкмоль/л	398 ± 2^a	421 ± 2^a	565 ± 7^a	225 ± 8	240–320
Креатинин, мкмоль/л	$74,9 \pm 4,6$	$73,5 \pm 3,8$	$70,1 \pm 2,1$	$68,0 \pm 3,2$	50–105
Мочевина, ммоль/л	$6,4 \pm 0,4$	$5,5 \pm 0,8$	$5,3 \pm 0,7$	$5,1 \pm 0,2$	2,5–6,4
Общий билирубин, мкмоль/л	$15,3 \pm 0,6$	$13,3 \pm 0,9$	$10,7 \pm 0,6$	$10,8 \pm 0,7$	0–20
АСТ, МЕ/л	$32,7 \pm 1,6$	$32,4 \pm 1,2$	$35,9 \pm 1,9^a$	$28,3 \pm 1,5$	0–40
АЛТ, МЕ/л	$30,9 \pm 1,0$	$31,3 \pm 1,2$	$35,7 \pm 1,2^a$	$26,6 \pm 1,1$	0–40

^a – $p < 0,05$, достоверность различий относительно группы сравнения.

Таблица 2. Показатели цитокинового статуса пациентов с сахарным диабетом типа 2 с различной степенью ожирения ($M \pm m$)

Концентрация в сыворотке крови, пг/мл	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Группа сравнения
ФНО- α	15,5 \pm 0,1 ^a	21,8 \pm 0,1 ^{a, b}	32,1 \pm 0,1 ^{a, d}	5,6 \pm 0,1
ИЛ-1	47,6 \pm 0,1 ^a	59,4 \pm 0,1 ^{a, b}	77,2 \pm 0,1 ^{a, d}	35,3 \pm 0,1
ИЛ-4	11,8 \pm 0,1 ^a	5,8 \pm 0,1 ^{a, b}	2,7 \pm 0,1 ^{a, c, d}	20,7 \pm 0,1
ТФР- β	7,4 \pm 0,1 ^a	12,1 \pm 0,1 ^{a, b}	15,4 \pm 0,1 ^{a, c, d}	3,7 \pm 0,1

^a $p < 0,05$, достоверность различий относительно группы сравнения; ^b $p < 0,05$, достоверность различий между 1-й и 2-й группами; ^c $p < 0,05$, достоверность различий между 2-й и 3-й группами; ^d $p < 0,05$, достоверность различий между 1-й и 3-й группами.

крови по мере увеличения избыточной массы тела, однако статистически значимые различия установлены с группой сравнения только для пациентов с ожирением II и III ст.

Гиперурикемию рассматривают как маркер нарушений пуринового обмена, коррелирующий с нарушением толерантности к глюкозе, дислипидемией и артериальной гипертензией [9], при этом по мере нарастания ИМТ частота гиперурикемии увеличивается. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови у больных СД 2 с ожирением I, II и III степени в 1,8–2,5 раза превышала этот показатель в группе сравнения.

Активность АСТ и АЛТ в сыворотке крови у пациентов с ожирением III ст. была достоверно выше по сравнению со здоровыми лицами ($p < 0,05$). Существенных изменений уровней общего билирубина, креатинина и мочевины в сыворотке крови у пациентов в зависимости от степени ожирения не выявлено. Однако необходимо отметить, что прогностическая значимость этих параметров для определения манифестации СД или риска развития диабетических ангиопатий сомнительна.

Исследование показателей цитокинового статуса больных СД 2 (табл. 2) показало, что увеличение ИМТ сопровождалось повышением содержания ФНО- α в сыворотке крови, при этом у больных с ожирением III ст. его концентрация в 5,7 раз превышала этот показатель в группе сравнения ($p < 0,05$).

Сведения о важной роли ФНО- α в развитии ИР [7] позволяют определить его участие в координации иммунновоспалительного ответа при СД 2 с поддержанием процесса как на локальном, так и на системном уровнях. Способность ФНО- α к активации лейкоцитов, участвующих в воспалительных реакциях, вызывает экспрессию молекул адгезии на поверхности эндотелиоцитов, воспалительную инфильтрацию сосудистой стенки наряду с развитием ИР и дислипидемией. Индукция эндотелиальной дисфункции, обусловленная провоспалительными цитокинами (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6), дает возможность прогнозировать у пациентов не только развитие микроангиопатий еще до манифестации СД, но и прогрессирование атеросклеротического поражения сосудов [6, 15, 19, 21].

Уровень ИЛ-1 в сыворотке крови у пациентов с ожирением I и II ст. превышал этот показатель у здоровых лиц в 1,3–1,7 раза, достигая макси-

муму у больных с III ст. ожирения – увеличение в 2,2 раза (табл. 2). Провоспалительный эффект ИЛ-1 на эндотелиоциты, гладкомышечные клетки сосудов и макрофаги позволяет рассматривать данный цитокин в качестве полноправного кофактора диабетогенных изменений. Стимуляция ИЛ-1, принадлежащего к хемоаттрактантам экссудативного и пролиферативного компонентов воспаления, указывает на возможность его использования как маркера диабетической ангиопатии, что не противоречит экспериментальным данным о его участии в обеспечении местных и системных воспалительных реакций при атеросклерозе [6].

Проведенные исследования показали в отличие от содержания ИЛ-4 у здоровых лиц снижение его уровня при ожирении, причем в наибольшей степени при ожирении III ст. ($p < 0,05$). Очевидно, что дефицит его продукции по мере увеличения избыточной массы тела у пациентов с СД указывает на значительный дисбаланс продукции про- и противовоспалительных цитокинов. Полученные результаты согласуются с данными о значимости ИЛ-4 как важного защитного фактора, уровень которого при аутоиммунной деструкции β -клеток у больных СД резко снижен. Основанием для подобного заключения было экспериментальное наблюдение блокады апоптоза, индуцируемого ИЛ-1, ФНО- α и интерферон- γ , при предварительной инкубации островковых клеток человека с ИЛ-4 [10, 12].

Содержание ТФР- β 1 – ключевого профибротического маркера – было резко повышено по сравнению с этим показателем у здоровых лиц (табл. 2): при ожирении I ст. – в 2 раза ($p < 0,05$), II ст. – в 3,3 раза ($p < 0,05$), III степени – в 4,2 раза ($p < 0,05$). Значение ТФР- β 1 в регуляции процессов клеточной пролиферации, инициации продукции ангиогенных факторов и ФНО- α , накопления внеклеточного матрикса в условиях устойчивой гипергликемии доказывает его роль в развитии и прогрессировании макро- и микрососудистых осложнений, в том числе диабетической нефропатии [1, 16]. Подобные результаты указывают на возможность использования определения содержания данного медиатора для ранней диагностики повреждения почечной ткани у больных СД и выбора патогенетической терапии [8].

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о высоком риске раз-

вития метаболических нарушений у пациентов с СД 2 и ожирением, причем усугубление нарушений углеводного и жирового обмена возрастало по мере увеличения ИМТ. Убедительные данные о патогенетической роли цитокинов в генезе ангиопатий у больных СД 2 с ожирением демонстрируют возможности использования этих показателей на доклиническом этапе в качестве маркеров

сосудистых осложнений, а также для оценки степени компенсации заболевания. Детальный анализ механизмов развития иммунного воспаления у больных СД 2 повышает возможности прогнозирования рисков развития сосудистых осложнений, разработки персонализированных методов профилактики и лечения СД 2 и ассоциированных с ним заболеваний.

Сведения об авторах

Семенченко Ирина Юрьевна – врач-эндокринолог, заочный аспирант отделения болезней обмена веществ клиники ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

E-mail: ir-semenchenko@rambler.ru

Шарафетдинов Хайдер Хамзорович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ клиники ФГБУ «НИИ питания» РАМН, профессор кафедры диетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» (Москва)

E-mail: sharafandr@rambler.ru

Плотникова Оксана Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ клиники ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

E-mail: plot_oks@mail.ru

Алексеева Равиля Исмаиловна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения болезней обмена веществ клиники ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

E-mail: ravial@mail.ru

Сенцова Татьяна Борисовна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

E-mail: bio45@inbox.ru

Ворожко Илья Викторович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории клинической биохимии, иммунологии и аллергологии ФГБУ «НИИ питания» РАМН (Москва)

E-mail: bio45@inbox.ru

Литература

1. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надеев А.П. // Сахарный диабет. – 2007. – № 3. – С. 14–18.
2. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 52–55.
3. Дедов И.И. // Сахарный диабет. – 2010. – № 3. – С. 6–13.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 3–9.
5. Дедов И.И., Никонова Т.В., Смирнова О.М. и др. // Пробл. эндокринологии. – 2005. – Т. 51, № 3. – С. 3–7.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб., 2008. – 552 с.
7. Клебанова Ф.М., Балаболкин М.И., Креминская В.М. // Клин. мед. – 2007. – № 7. – С. 20–27.
8. Лебедева Н.О., Викулова О.К. // Сахарный диабет. – 2012. – № 2. – С. 38–45.
9. Метаболический синдром / Под ред. Г.Е. Ройтберга. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 224 с.
10. Calle M.C., Fernandez M.L // Diabetes Metab. – 2012. – Vol. 38. – P. 183–191.
11. Dalla Vestra M., Mussap M., Gallina P. et al. // J. Am. Soc. Nephrol. – 2005. – Vol. 16. – P. S78–S82.
12. Dulloo A.G., Montani J.P. // Obes. Rev. – 2012. – Vol. 13, N (2). – P. 1–5.
13. El-Mesallamy H.O., Hamdy N.M., Salman T.M. et al. // Minerva Endocrinol. – 2011. – Vol. 36. – P. 163–170.
14. Gronski M.A., Weinem M. // Rev. Diabetic. Stud. – 2006. – Vol. 3. – P. 88–95.
15. Jousseu A.M., Poulaki V., Le M.L. et al. // FASEB J. – 2004. – Vol. 18. – P. 1450–1452.
16. Kolb H., Mandrup-Poulsen T. // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, N 1. – P. 10–20.
17. Kolluru G.K., Bir S.C., Kevil C.G. // Int. J. Vasc. Med. – 2012. – Vol. 7. – P. 25.
18. Nieto-Vazquez I., Fernandez-Veledo S., Kramer D.K. et al. // Arch. Physiol. Biochem. – 2008. – Vol. 114. – С. 183–194.
19. Olson N.C., Callas P.W., Hanley A.J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. – P. 1032–1040.
20. Rondinone C.M. // Endocrine. – 2006. – Vol. 29. – P. 81–90.
21. Wood I.S., de Heredia F.P., Wang B. et al. // Proc. Nutr. Soc. – 2009. – Vol. 68. – P. 370–377.

Для корреспонденции

Синявский Юрий Александрович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией разработки специализированных продуктов и БАД Казахской академии питания

Адрес: 050008, Республика Казахстан, г. Алматы,

ул. Клочкова, д. 66

Телефон: (727) 375-89-50

E-mail: Sinyavskiy@list.ru

Ю.А. Синявский, В.А. Крайсман, Ж.М. Сулейменова

Использование специализированного кисломолочного продукта на основе бобов сои в кардиологической практике

Using of a specialized fermented milk product on the basis of soybeans in cardiology practice

Yu.A. Sinyavsky, V.A. Kraysman, Zh.M. Suleymenova

Казахская академия питания, Алматы, Республика Казахстан
Kazakh Academy of Nutrition, Almaty, Republic of Kazakhstan

Статья посвящена использованию специализированного кисломолочного продукта на основе «соевого молока» в кардиологической практике. Под наблюдением находилось 45 пациентов обоего пола (27 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 38 до 69 лет (средний возраст 53,7±3,1 лет), перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда и находившихся в остром периоде и периоде ранней реабилитации. Сравнительное сопоставление динамики клинико-лабораторных и функциональных показателей обследованных свидетельствует об увеличении эффективности проводимой базисной терапии на фоне антиатерогенной диеты с помощью кисломолочного напитка на основе «соевого молока», обогащенного магнием, водорастворимыми формами β-каротина и α-токоферола, аскорбиновой кислотой и селеном. Включение в комплексную терапию специализированного продукта в течение 30–35 дней сопровождалось более выраженным гиполипидемическим эффектом по сравнению со стандартной антиатерогенной диетой. Уровень общего холестерина у пациентов основной группы (n=21) снизился на 36,3%, достигнув при этом нормативного уровня, у больных контрольной группы (n=24) – на 24,7% (различия статистически значимы). Общее число случаев нарушений ритма сердца и проводимости на фоне приема продукта составило в среднем 1,43 на одного больного, тогда как на фоне базисной терапии и стандартной диеты – 1,83. В основной группе подавляющее большинство составили экстрасистолы, не отмечалось случаев фибрилляции желудочков, у одного пациента имела место АВ-блокада. Пароксизмальная и мерцательная аритмии у больных контрольной группы регистрировались в 2 раза чаще, чем в основной, в 3 случаях регистрировалась фибрилляция желудочков. Раннее применение специализированного продукта в 3 раза сокращало частоту развития осложнений на 10–14-е сутки от момента развития крупноочагового инфаркта миокарда. На фоне применения метода алиментарной поддержки более значимо снижалось количество ангинозных приступов в неделю на одного больного по сравнению с пациентами контрольной группы. По числу принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю на одного наблюдаемого также было установлено достоверное усиление эффективности базисной терапии с ранним назначением специализированного продукта. Кратность снижения усредненных значений

в основной группе составила 9,0, а в контрольной – 2,4. На фоне приема соевого продукта достоверно сокращалось время восстановления ишемических изменений ЭКГ по сравнению с больными, получавшими стандартную терапию и антиатерогенную диету, степень снижения в основной группе составила 43,3%, а в контрольной – 27,5%. Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение в комплексной ранней реабилитационной терапии больных крупноочаговым инфарктом миокарда соевого продукта существенно снижает риск развития нарушений ритма и проводимости.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, диетотерапия, кисломолочный продукт на соевой основе

The article is dedicated to the use of a specialized fermented milk product on the basis of soybeans in cardiology practice. 45 patients of both sexes (27 men and 18 women) aged 38 to 69 years (mean age 53,7±3,1 years) who underwent macrofocal myocardial infarction and abide in the acute period and the period of early rehabilitation have been observed. The data obtained by the comparison of the dynamics of clinical, laboratory and functional parameters in patients, strongly suggests the possibility of increasing the effectiveness of the basic treatment by anti-atherogenic diet with fermented soy drink, enriched with magnesium salts, water-soluble forms of β-carotene and α-tocopherol, ascorbic acid and selenium. 30–35 day inclusion of a fermented soy-based product in comprehensive treatment was accompanied by a marked lipid lowering effect, compared with the standard anti-atherogenic diet. Total cholesterol level in patients from the intervention group (n=21) decreased by 36,3 per cent, thus reaching the standard level, the corresponding figure in the control group (n=24) decreased by 24,7 per cent (the difference is statistically significant). Total number of rhythm and conduction disorders in patients receiving product was 1,43 per patient, while it reached 1,83 per patient on the basic therapy and a standard diet. The vast majority were beats, no cases of ventricular fibrillation and one case of atrioventricular block took place in patients from the experimental group. Paroxysmal and atrial fibrillation in the control group of patients were recorded 2 fold more often than in the main group. In addition, three cases of ventricular fibrillation were reported in patients from the control group. Early usage of soy drink 3 fold reduced the incidence of complications in the 10–14 day from the moment of macrofocal myocardial infarction. The frequency of angina attacks per week per patient more significantly reduced under nutritional support, compared with patients receiving standard therapy and diet. The decrease of mean number of nitroglycerin tablets taken per week for one person from the experimental group was equal to 9,0 fold, and in the control group – 2,43, this demonstrates a significant strengthening of the effectiveness of basic therapy with early administration of soy product. The recovery of ischemic changes in the electrocardiogram in patients receiving soy product was significantly decreased compared with those receiving standard therapy and anti-atherogenic diet, the degree of reduction in the intervention group was 43,3%, while in the control group – 27,5%. These data indicate that the use of soy product in a comprehensive early rehabilitation therapy of patients with macrofocal myocardial infarction significantly reduces the risk of arrhythmias and conduction.

Key words: myocardial infarction, diet, fermented soy-based product

При ишемической болезни сердца, в том числе при стабильной стенокардии, диетотерапия, направленная на адекватное потребление пищевых продуктов растительного происхождения, полноценных белков, витаминов, макро- и микроэлементов с одновременным снижением общей калорийности рациона и содержания в нем насыщенных жиров,

представляет важнейший компонент комплексного лечения и реабилитации [5, 6, 8, 9].

Несмотря на большое количество исследований по клинко-лабораторной и функциональной эффективности соевых продуктов в диетотерапии больных атеросклерозом, ишемической болезнью сердца, инфарктом миокарда, гипертонической

болезнью, в Казахстане этот доступный метод еще не получил широкого распространения в клинической практике. Последнее в определенной степени связано с тем, что соевые продукты являются абсолютно новым видом пищевой продукции для подавляющего большинства населения республики – они никогда не присутствовали в рационах питания коренного и русскоязычного населения. Среди отечественных работ мы не встретили специальных исследований по применению кисломолочных продуктов на основе «соевого молока» в кардиологической практике с лечебно-профилактической целью [2, 3].

Следует также отметить, что соя отличается достаточно высоким содержанием витаминов группы В, в том числе фолиевой кислоты, витаминов В₁ и В₆, и полиненасыщенных жирных кислот, играющих важную роль в профилактике атеросклероза и коронарной болезни сердца, которые к тому же являются дефицитными в питании населения Казахстана [1, 4, 7, 10, 13, 16].

Материал и методы

Под наблюдением находилось 45 пациентов обоего пола (27 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 38 до 69 лет (средний возраст $53,7 \pm 3,1$ лет), перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда и пребывавших в остром периоде и периоде ранней реабилитации. Диагноз в соответствии с рекомендациями ВОЗ (1970, 1979), ВКНЦ АМН СССР (1984) ставили на основании клинических, электрокардиографических и биохимических показателей. По локализации некроза в миокарде чаще всего имела место переднераспространенная (44,4%) и заднедиафрагмальная (46,7%) локализации некроза, циркуляторная локализация отмечалась в 8,9% случаев. Обследованные получали амбулаторное и стационарное лечение в специализированном кардиологическом медицинском центре «Нур-Авиценум», г. Талдыкоргана. Каждый больной из контрольной и основной групп давал письменное согласие на участие в проведении клинических исследований.

В исследование не включали пациентов, имеющих противопоказания к применению тромболитической терапии, а также с такими осложнениями, как кардиогенный шок, отек легких, тяжелые формы нарушения ритма и проводимости с сопутствующей эндокринной или легочной патологией.

Все пациенты получали традиционную для данной патологии терапию, включая аспирин, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, ингибиторы АПФ, противоаритмические препараты, тромболитики и др.

Физическая реабилитация проводилась по программе ступенчатого расширения режима двигательной активности в зависимости от

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных пациентов

Клинический показатель	Количество больных (в %)
Крупноочаговый инфаркт миокарда	45 (100)
Гипертоническая болезнь	39 (86,7)
Наджелудочковые аритмии	36 (80,0)
Желудочковые аритмии	24 (53,3)
Хронические нарушения мозгового кровообращения	36 (80,0)
Гиперхолестеринемия и дислипидемия	45 (100,0)
Избыточная масса тела	16 (35,5)

тяжести состояния в остром периоде, разработанной ВКНЦ АМН СССР для больных инфаркта миокарда.

Клиническая характеристика обследованных больных приведена в табл. 1. Из данных таблицы видно, что подавляющее большинство пациентов имели гипертоническую болезнь, гиперхолестеринемия и дислипидемию, чуть больше половины – желудочковую аритмию. Более трети наблюдаемых пациентов имели избыточную массу тела.

Клиническая группа обследованных по случайному признаку была разделена на две подгруппы: основную (21 больной) и контрольную (24 больных).

Все пациенты были ограничены в приеме тугоплавких жиров, соли, жирных сортов мяса, в рационе преимущественно присутствовали продукты растительного происхождения, зерновые каши, салаты, соки, рыба нежирных сортов, обезжиренный творог, низкожировые кисломолочные продукты. В комплексе с медикаментозной терапией больные получали статины (симвастатин 10–20 мг/сут). Стандартная антиатерогенная, редуцированная по калорийности, гипонатриевая диета с суточной энергетической ценностью 1600–1800 ккал содержала 75 г белка, 70 г жира и 190 г углеводов. В процессе приготовления блюд поваренную соль не добавляли, количество натрия в диете составляло 2–3 г (только за счет макроэлемента, входящего в состав пищевых продуктов). Дополнительно пациенты из основной группы в течение 30–35 дней получали специализированный продукт «Аруана-плюс» на основе «соевого молока» (500,0 мл/сут), пациенты контрольной группы получали адекватное количество кефира (на основе коровьего молока).

В состав специализированного кисломолочного продукта входили «соевое молоко», бактериальная закваска, цитрусовый пектин, сиропы боярышника и черной смородины, лимоннокислый магний, водорастворимые формы β -каротина и α -токоферола, аскорбиновая кислота и селен. В 100,0 г соевого продукта содержалось 1,5 г жира, 2,9 г белка, 15,0 г углеводов, 150 мг кальция, 6 мг лактата железа, 0,35 мг витамина В₁, 0,32 мг витамина В₂, 0,04 мг

Таблица 2. Динамика содержания лейкоцитов в капиллярной крови пациентов в раннем периоде крупноочагового инфаркта миокарда

Группа больных	Уровень лейкоцитов $\times 10^9/\text{л}$		
	2-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Опытная ($n=21$)	11,6 \pm 0,93	8,1 \pm 0,87	6,8 \pm 0,75*
Контрольная ($n=24$)	10,9 \pm 0,94	9,5 \pm 0,31	7,7 \pm 0,81

Примечание. * – достоверность различий от показателя на 2-е сутки ($p \leq 0,05$).

витамина В₆, 3 мг ниацина, 25 мг витамина С, 5 мг витамина Е, 0,2 мг витамина А, 20 мкг селена, 100 мг магния и 1 мг β -каротина, энергетическая ценность составляла 85 ккал. С учетом выраженного дефицита у подавляющей части населения и особой патогенетической значимости магния и пищевых волокон при атеросклерозе и ишемической болезни сердца соевый напиток дополнительно обогащали лимоннокислым магнием и пектином.

Рецептура и технология приготовления кисломолочного напитка на основе «соевого молока» разработаны на базе лаборатории разработки специализированных продуктов питания и биологически активных добавок к пище Казахской академии питания (технические условия на продукт утверждены в органах Госстандарта РК). Продукт вырабатывался на базе Центра детского питания Казахской академии питания «Сэби-Нари».

Комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследования пациентов включали оценку клинических и биохимических показателей. Помимо динамики объективных признаков заболевания исследовали антропометрические показатели, уровень артериального давления (АД), частоту сердечных сокращений (ЧСС), показатели электрокардиограммы (ЭКГ) и суточного мониторирования ЭКГ. Ультразвуковое исследование сердца (ЭхоКГ) осуществляли в 1-е, 7-е, 28-е и 32-е сутки заболевания с расчетом общепринятых параметров внутрисердечной гемодинамики. Для определения локализации и глубины распространения очага некроза ЭКГ регистрировали в 12 общепринятых отведениях (3 стандартных, 3 однополюсных, усиленных от конечностей по Гольдбергу, 6 однополюсных грудных по Вильсону). Запись ЭКГ проводили ежедневно в течение всего острого периода и далее на 7-е, 14-е и 28-е сутки пребывания в стационаре.

В сыворотке крови, взятой из кубитальной вены локтевого сгиба, общепринятыми методами с помощью биохимического анализатора определяли общий белок, глюкозу, общий билирубин, общий холестерин (ОХС) и триглицериды (ТГ), активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Полученные данные подвергали математической обработке общепринятыми методами вариационной статистики, используя для вычисления статистических значимых различий ($p \leq 0,05$).

Результаты и обсуждение

Динамику лейкоцитоза в сравниваемых группах больных с крупноочаговым инфарктом миокарда изучали на 2-е, 3-и и 5-е сутки, полученные результаты свидетельствуют о том, что начиная с 3-х суток от момента возникновения крупноочагового инфаркта миокарда значения лейкоцитоза были несколько ниже в группе пациентов, получавших предложенный нами способ алиментарной поддержки (табл. 2). На 5-е сутки у 85,7% пациентов основной группы индивидуальные значения абсолютного количества лейкоцитов в капиллярной крови достигали нормативных значений, тогда как в контрольной группе это было отмечено лишь у 45,8% пациентов. Следовательно, уже на ранних сроках после перенесенного инфаркта миокарда предложенная диетотерапия оказывала положительный эффект в виде обратной динамики лейкоцитоза.

Динамика основных биохимических параметров в сравниваемых группах пациентов с крупноочаговым инфарктом миокарда приведена в табл. 3. Как видно из данной таблицы, включение в комплексную терапию кисломолочного продукта на соевой основе сопровождалось более выраженным гиполипидемическим эффектом по сравнению со стандартной антиатерогенной диетой: в частности уровень общего холестерина в крови пациентов основной группы снизился на 36,3%, достигнув нормативного уровня. В контрольной группе снижение достигло 24,7% (различие между группами оказалось статистически значимым). Более выраженное понижение уровня холестерина в основной группе может быть связано с влиянием соевого кисломолочного продукта, что согласуется с данными литературы об уменьшении уровня холестерина в крови в среднем на 5–15% при потреблении соевых продуктов от нескольких недель до нескольких месяцев [11, 12, 14, 15].

Одновременно с холестерином уровень триглицеридов в крови больных основной группы снижался более выраженно по сравнению с показателем в контрольной группе (табл. 3). Полученные изменения свидетельствуют о благоприятном влиянии соевого продукта на липидный обмен.

Клиническую эффективность предложенного продукта оценивали также по частоте развития

нарушений ритма и проводимости у больных из основной и контрольной групп (табл. 4).

Как видно из табл. 4, общее число нарушений ритма и проводимости на фоне приема специализированного продукта в среднем составило 1,43 на одного больного, тогда как на фоне базисной терапии и стандартной необогащенной диеты – 1,83 на одного пациента. В основной группе подавляющее большинство составили экстрасистолы, не отмечено случаев фибрилляции желудочков и всего у одного пациента имела место АВ-блокада. Пароксизмальная и мерцательная аритмии у больных контрольной группы регистрировались в 2 раза чаще, чем в основной. Помимо этого у больных, находившихся на стандартной терапии и диете, в 3 случаях зарегистрирована фибрилляция желудочков.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что применение в комплексной ранней реабилитационной терапии больных крупноочаговым инфарктом миокарда соевого продукта снижает риск развития нарушений ритма и проводимости.

О клинической эффективности судили по среднему числу и длительности приступов стенокардии, тромбоэндокардиту, синдрому Дресслера, аневризме левого желудочка, перикардиту, острой левожелудочковой недостаточности и недостаточности кровообращения.

Как известно, при крупноочаговых и трансмуральных инфарктах миокарда критическим периодом являются 10–14-е сутки, когда возможно

усугубление повреждения миокардиоцитов, что клинически проявляется развитием различных осложнений, причем наиболее тяжелым из них является синдром Дресслера, который, к счастью, не отмечался у обследованных, также не было летальных исходов (табл. 5).

В то же время в группе пациентов, не получавших предложенный метод алиментарной поддержки, общая частота осложнений составила 41,7%, а в случае назначения соевого продукта – 14,3%, т.е. была в 3 раза меньше. При этом в основной группе больных только в единичных случаях отмечены рецидивы, перикардит и тромбоэндокардит, в то время как в контрольной группе имели место аневризмы, кардиогенный шок, а также тромбоэндокардит. Таким образом, раннее применение кисломолочного продукта на основе сои сокращало частоту развития осложнений на 10–14-е сутки от момента развития крупноочагового инфаркта миокарда.

Динамика некоторых клинических показателей в сравниваемых группах наблюдаемых пациентов в процессе реабилитационной терапии приведена в табл. 6.

На фоне применения метода алиментарной поддержки более значимо снижалась частота ангинозных приступов в неделю на одного больного по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию и диету. Так, по окончании лечения в основной группе снижение от исходного уровня достигло 8-кратного размера, в контрольной группе –

Таблица 3. Динамика биохимических показателей у больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда

Показатель	Основная группа (n=21)		Контрольная (n=24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Общий холестерин, ммоль/л	6,97±0,32	4,53±0,16*	6,84±0,22	5,17±0,11*,**
Триглицериды, ммоль/л	1,89±0,11	0,94±0,05*	1,77±0,09	1,27±0,09*,**
Глюкоза, ммоль/л	5,93±0,13	4,64±0,08*	5,85±0,12	5,07±0,05*,**
Общий билирубин, мкмоль/л	17,9±1,1	12,3±0,6*	16,7±1,1	14,9±1,1
АСТ, ЕД/л	44,5±1,2	17,2±0,5*	46,3±2,1	28,9±1,2*,**
АЛТ, ЕД/л	31,9±3,1	18,0±0,7*	30,7±2,1	25,7±1,6**
Общий белок, г/л	74,7±1,8	78,8±3,1	73,6±2,1	74,6±1,2
Креатинин, мкмоль/л	72,1±4,1	73,4±4,4	76,1±4,5	72,5±3,1
Мочевина, ммоль/л	6,35±0,62	5,29±0,25	5,61±1,85	4,75±0,34
Протромбиновый индекс, %	77,5±1,2	73,2±1,5	76,4±2,2	81,3±1,1**
Фибринолитическая активность, мин	154,5±7,6	145,2±4,4	158,8±9,5	153,1±7,8

Примечание. * – достоверность различий между данными до и после лечения ($p \leq 0,05$); ** – достоверность различий между данными в контрольной и основной группах ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Частота возникновения нарушений ритма и проводимости у больных инфарктом миокарда

Группа больных	Нарушение ритма и проводимости				
	общее количество нарушений	экстрасистолы	пароксизмальная и мерцательная аритмии	АВ-блокада	блокада ножек пучка Гиса
Основная (n=21)	30	25 (83,3%)	2 (6,7%)	1 (3,3%)	2 (6,7%)
Контрольная (n=24)	44	29 (65,9%)	6 (13,6%)	2 (4,5%)	4 (9,1%)

Таблица 5. Частота осложнений в первые 14 суток у больных крупноочаговым инфарктом миокарда в сравниваемых группах

Характер осложнений	Основная группа (n=21)	Контрольная группа (n=24)
	абс.	абс.
Аневризма	0	2
Рецидив	1	2
Синдром Дресслера	0	0
Перикадрит	1	2
Кардиогенный шок	1	2
Тромбоэндокардит	0	2
Летальный исход	0	0
Итого	3	10

3,75 раза. По среднему числу принимаемых таблеток нитроглицерина в неделю на одного наблюдаемого также было установлено достоверное усиление эффективности базисной терапии с ранним назначением соевого кисломолочного продукта. Кратность снижения усредненных значений в основной группе составила 9,0, а в контрольной – 2,43.

Перевод пациентов на малокалорийную бессолеую антиатерогенную диету в большинстве случаев сопровождался снижением избыточной массы тела (ИМТ), которая имела место у трети наблюдаемых. При этом более интенсивное уменьшение индекса массы тела отмечалось при включении соевого кисломолочного продукта – на 23,5% против 14,9% у пациентов контрольной группы. Среднесуточная потеря массы у пациентов основной группы составила 241,2±19,3 и 125,7±8,5 г/сут соответственно. Такой эффект, по-видимому, связан с низкой калорийностью, полным отсутствием холестерина и высоким уровнем полиненасыщенных жирных кислот в соевом продукте, а также с дополнительным получением в составе продукта аскорбиновой кислоты, β-каротина, α-токоферола и селена.

По интегральному показателю толерантности к физической нагрузке (тесту 6-минутной ходьбы) также установлен более выраженный клинический эффект в случае применения разработанного способа алиментарной поддержки. В частности показатель в основной группе был статистически значимо выше, чем в контрольной: 497,2±15,9 и 402,8±23,1 м соответственно.

Таблица 6. Динамика клинических показателей больных крупноочаговым инфарктом миокарда в сравниваемых группах

Показатель	Основная группа (n=21)		Контрольная группа (n=24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Количество ангинозных приступов в неделю на 1 больного	1,60±0,11	0,20±0,01*	1,51±0,08	0,41±0,02*, **
Количество таблеток нитроглицерина в неделю на 1 больного	1,80±0,12	0,20±0,03*	1,72±0,06	0,72±0,04*, **
ИМТ, кг/м ²	35,43±2,52	27,12±1,81	36,32±2,70	30,91±2,31

* – достоверность различий между данными до и после лечения (p≤0,05); ** – достоверность различий между данными в контрольной и основной группах (p≤0,05).

К тому же при анализе характера изменений основных показателей центральной гемодинамики нами был установлен некоторый положительный эффект включения в антиатерогенную диету специализированного продукта (табл. 7).

Так, по средним значениям сердечного индекса у пациентов основной группы регистрировалось достоверно большее (в 2,2 раза) его нарастание, чем у больных контрольной группы (29,3 против 13,3%).

На фоне приема соевого продукта время восстановления ишемических изменений ЭКГ у пациентов из основной группы достоверно сокращалось на 43,3%, в контрольной группе – на 27,5%. Средние показатели бимануальной измерительной пробы также несколько более выражено нарастали в процессе лечения у пациентов основной группы по сравнению с контрольной – на 123,7% и 95,8% соответственно. Исходно значительно повышенное в остром периоде общее периферическое сопротивление сосудов у принимавших специализированный соевый продукт снизилось в 1,36 раза, в то время как в сопоставляемой группе – только в 1,19 раза. Несколько интенсивнее (на 36,9%) было нарастание первоначально пониженных средних значений ударного индекса от исходного показателя у получавших предложенную диетическую коррекцию с использованием соевого продукта по сравнению с контрольными пациентами – на 18,7%. Однако эти различия не достигали уровня достоверной значимости.

После проведенного комплексного лечения больных контрольной и основной групп степень уменьшения среднего артериального давления (АД_{ср}) составила 14,7–15,7%, снижения исходно повышенной максимальной величины сегмента ST – 42,8–45,0%.

Таким образом, полученные данные по сравнению с сопоставлению динамики клинико-лабораторных и функциональных показателей у больных, перенесших крупноочаговый инфаркт миокарда, по нашему мнению, свидетельствуют о возможности значительного увеличения эффективности проводимой базисной терапии на фоне антиатерогенной диеты с помощью кисломолочного напитка на основе бобов сои, обогащенного магнием, β-каротином, α-токоферолом, аскорбиновой кислотой и селеном.

Таблица 7. Изменение показателей гемодинамики в сравниваемых группах больных

Показатель	Основная группа (n=21)		Контрольная группа (n=24)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Сердечный индекс (СИ)	2,69±0,07	3,48±0,11*	2,71±0,05	3,07±0,10*, **
Общее периферическое сокращение сосудов (ОПСС)	1941±89	1428±77*	1895±103	1596±95
Ударный индекс (УИ)	30,91±2,22	42,31±3,11*	31,60±2,50	37,51±2,12
Фракция выброса левого желудочка	51,81±3,12	56,41±2,81	52,2±3,1	53,82±2,91
САД, мм рт.ст.	138,22±9,51	123,71±11,21	135,91±8,6	128,31±8,92
ДАД, мм рт.ст.	91,51±4,73	77,81±3,82	89,51±4,2	81,21±5,12
АД ср., мм рт.ст.	128,91±7,51	108,61±5,32	129,51±10,3	110,41±6,62
Время восстановления ишемических изменений ЭКГ	5,31±0,17	3,01±0,32*	5,12±0,26	3,71±0,37*
Максимальная величина сегмента ST, мм	2,31±0,15	1,32±0,11*	2,22±0,16	1,22±0,13*
Бимануальная измерительная проба, с	21,31±1,87	41,72±1,56*	19,81±1,44	44,32±1,12*

Примечание. * – достоверность различий между данными до и после лечения ($p \leq 0,05$); ** – достоверность различий между данными в контрольной и основной группах ($p \leq 0,05$).

Сведения об авторах

Синявский Юрий Александрович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией разработки специализированных продуктов и БАД Казахской академии питания (Алматы, Республика Казахстан)

E-mail: sinyavskiy@list.ru

Крайсман Владимир Антонович – кандидат медицинских наук, врач-кардиолог, старший научный сотрудник лаборатории разработки специализированных продуктов и БАД Казахской академии питания (Алматы, Республика Казахстан)

Сулейменова Жулдуз Маукеновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории разработки специализированных продуктов и БАД Казахской академии питания (Алматы, Республика Казахстан)

E-mail: zhulduz@mail.ru

Литература

- Бородин Е.А., Бородина Г.П., Штарберг М.А. и др. // Дальневост. мед. журн. – 2003. – № 3. – С. 14–17.
- Дань Л., Ли С., Каленик Т.К. и др. // Вест. Тихоокеан. гос. эконом. уни-та. – 2011. – Т. 1, № 57. – С. 93–101.
- Доценко С.М., Тильба В.А., Скрипко О.В. // Пищ. пром-сть. – 2012. – № 7. – С. 18–21.
- Елисеев А.С. // Аграр. обзор. – 2010. – № 3 (19). – С. 69.
- Зельцер М.Е., Баймуханова Д.М. // Здоровье и болезнь. – 2005. – № 2 (39). – С. 70–75.
- Медков И.Л., Иванов А.Н., Мосякина Л.И. и др. // Вопр. питания. – 2006. – Т. 75, № 5. – С. 49–52.
- Памирский И.Э., Штарберг М.А., Белоглазова И.Г. и др. // Дальневост. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 98–100.
- Реабилитация кардиологических больных / Под ред. К.В. Лядова, В.Н. Преображенского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 277 с.
- Фуркало Н.К., Иващенко Т.И., Митченко Е.И. // Тез. 2-го респ. съезда кардиологов БССР и Всесоюз. симпозиума по кардиомиопатиям. – Минск, 1987. – С. 136.
- Шестобитов В.В. // Молоч. пром-сть. – 2003. – № 1. – С. 53–54.
- Anderson J.W., Smith B.M., Washnok C.S. // Am. J. Clin. Nutr. – 1999. – Vol. 70 (Suppl.). – P. S464–S474.
- Clarkson T.B. // J. Nutr. – 2002. – Vol. 132. – P. 566s–569s.
- Jooyandeh H. // Middle-East Journal of Scientific Research. – 2011. – Vol. 7, N 1. – P. 77–81.
- Kanazawa T., Osanai T., Zhang X. S. et al. // Ibid. – 1995. – Vol. 125, suppl. 3. – P. 639–646.
- K. Srinath Reddy, Martijn B. Katan. Diet, nutrition and the prevention of hypertension and cardiovascular diseases // Public Health Nutrition. – 2004. – Vol. 7 (1A). – P. 167–186.
- Xiao C.O. // J. Nutr. – 2008. – Vol. 138. – N 6. – P. 1244S–1249S.

Для корреспонденции

Балгимбеков Шамшидин Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории Национальной политики питания Казахской академии питания
 Адрес: 050008, Республика Казахстан, г. Алматы,
 ул. Клочкова, д. 66
 Телефон: (727) 375-72-21
 E-mail: balgimbekov@inbox.ru

И.Е. Смагулова, Т.Ш. Шарманов, Ш.А. Балгимбеков

Распространенность анемии у детей и женщин репродуктивного возраста в Казахстане и основные принципы ее профилактики

The prevalence of anemia among children and women of reproductive age in Kazakhstan and basis of its prevention

I.E. Smagulova, T.Sh. Sharmanov, Sh.A. Balgimbekov

Казахская академия питания, Алматы, Республика Казахстан
 Kazakh Academy of Nutrition, Almaty, Republic of Kazakhstan

В статье представлены результаты изучения распространенности анемии среди женщин репродуктивного возраста и детей, проживающих в различных регионах Казахстана. Программой исследования всего были охвачены 1303 женщины в возрасте 15–49 лет и 1318 детей, из них 353 (26,8%) – в возрасте от 6 до 23 мес, а 985 (73,2%) – в возрасте 24–59 мес. Среди обследованных женщин 89 были беременными, что составило 6,8%. Средний уровень гемоглобина в крови обследованных беременных женщин составил $11,1 \pm 1,6$ г/дл, что оказалось достоверно ниже по сравнению с небеременными женщинами, у которых данный показатель был равен $12,1 \pm 1,6$ г/дл. Средний уровень гемоглобина в крови у детей в возрасте 6–23 мес составил $10,7 \pm 1,4$ г/дл и был статистически значимо ниже, чем у детей в возрасте 24–59 мес, у которых данный показатель составлял $11,5 \pm 1,4$ г/дл ($p < 0,05$). Показатель распространенности железодефицитной анемии среди беременных женщин составил 43,8%, среди небеременных – 39,0%, среди детей в возрасте 6–59 мес – 35,2%. При этом было установлено, что уровень распространенности анемии был статистически значимо выше среди детей в возрасте 6–23 мес (53,3%) по сравнению с детьми в возрасте 24–59 мес (28,8%). По тяжести анемии во всех обследованных группах преобладала легкая форма: среди детей – 53,6%, беременных женщин – 51,2% и небеременных – 77,2%. Анемия умеренной степени чаще диагностировалась среди детей в возрасте 6–23 мес и беременных женщин (соответственно у 50,5 и 43,6% обследованных). Комплексная программа профилактики и борьбы с железодефицитной анемией среди детей и женщин в Казахстане включает обогащение пищевых продуктов, саплементацию препаратом железа с фолиевой кислотой для целевых групп, пищевую диверсификацию, мониторинг и оценку исполнения программы, а также обучение студентов медицинских учебных заведений и медработников стратегии и политике борьбы с железодефицитной анемией.

Ключевые слова: железодефицитная анемия, дети, женщины, беременные, профилактика

Results of the study on the prevalence of anemia among women of reproductive age and children, residing in the various regions of Kazakhstan, are presented in the article. Representational sampling which takes into account the divisional principle of medical service of children population in each of the 14th areas, Astana and Almaty cities has been implemented. Research involved participation of 1303 women at the age of 15–49 years, and of 1318 children, 353 (26,8%) of whom were in the age of 6 up to 23 months, and 985 (73,2%) were in the age range of 24–59 months. 89 women were pregnant, which constituted 6,8%. The average hemoglobin level in the blood of pregnant women was $11,1 \pm 1,6$ g/dL, which was significantly lower compared to that of non-pregnant women, for whom the figure was $12,1 \pm 1,6$ g/dL. The average level of hemoglobin in the blood of children in the age range of 6–23 months was $10,7 \pm 1,4$ g/dL, and was significantly lower than that of children in the age range of 24–59 months, for whom the figure was, in average, $11,5 \pm 1,4$ g/dL ($p < 0,05$). The rate of prevalence of iron deficiency anemia among pregnant women was 43,8%, among non-pregnant women – 39,0%, among children aged 6–59 months – 35,2%. It was found that the prevalence of anemia was significantly higher in children aged 6–23 months (53,3%) compared with children aged 24–59 months (28,8%). As for degree of severity of anemia, mild form prevailed in all of the examined groups: children – 53,6%, pregnant women – 51,2% and non-pregnant – 77,2%. Moderate anemia was mostly diagnosed in children in the age range of 6 to 23 months and in pregnant women (50,5 and 43,6% relatively). Comprehensive program of prevention and control of iron-deficiency anemia among children and women includes food fortification, supplementation of target groups with iron preparation and folic acid, food diversification, monitoring and evaluation of program execution, as well as training of medical students and medical staff with policies and strategies of struggle against iron-deficiency anemia.

Key words: iron-deficiency anemia, children, women, pregnant women, prevention

Анемия является очень важной проблемой общественного здравоохранения в большинстве стран мира. Это обусловлено широкой распространенностью данной патологии среди населения и тяжестью ее последствий как для здоровья населения, так и для социально-экономического потенциала страны в целом. Медицинская, социальная и экономическая значимость анемии выше, чем смертность и инвалидность при войнах и сопоставима с таковой от туберкулезной инфекции [4, 7].

Высокой остается пораженность анемией наиболее уязвимых групп населения – женщин репродуктивного возраста и детей в возрасте до 5 лет. По данным исследований, проведенных в разных странах мира, средний показатель распространенности анемии у детей дошкольного возраста составляет более 70%, у беременных женщин – 69%, у женщин фертильного возраста – 73,5% [3]. Особенно эта проблема актуальна для развивающихся стран Азии и Африки, однако даже в развитых странах Европы наблюдаются высокая частота этой патологии [5]. Распространенность анемии среди женщин репродуктивного возраста в Узбекистане составила 60,4% [9], в Киргизской Республике – 38,1% [6].

Железодефицитная анемия является одним из ведущих среди 10 основных факторов риска высокой материнской, младенческой и общей смертности, к тому же она находится в первой десятке причин риска глобального бремени болезней [10–12].

В Казахстане проблема железодефицитной анемии среди детского населения и женщин репродуктивного возраста привлекла внимание общественности благодаря усилиям ученых Казахской академии питания [2–4]. Однако предпринимаемые до настоящего времени в республике меры по восстановлению имеющейся недостаточности железа оказались неадекватны ущербу, наносимому анемией здоровью женщин и детей. В этой связи в настоящее время возникла настоятельная необходимость в проведении широкомасштабных эпидемиологических исследований, результаты которых позволят разработать целевую комплексную программу, направленную на снижение заболеваемости железодефицитной анемией среди наиболее уязвимых групп населения.

Цель нашей работы – изучение распространенности анемии среди женщин репродуктивного

возраста 15–49 лет и детей в возрасте до 5 лет в различных климатогеографических регионах Казахстана.

Материал и методы

При проведении широкомасштабных эпидемиологических исследований первоочередной и наиболее важной задачей является формирование статистически репрезентативной выборки, на основе анализа которой можно получить достаточно полное представление о закономерностях, присущих всей генеральной совокупности. Для формирования репрезентативной выборки исследования в каждой из 14 областей Казахстана методом случайной выборки были отобраны 2 детские поликлиники, в каждой поликлинике – 1 участок, на каждом участке – 20 детей в возрасте 6–59 мес и их матери (20 человек). Если на участке было менее 60 детей до 5-летнего возраста, отбирался каждый второй ребенок, а если более 60 детей – каждый третий (первый ребенок отбирается методом случайной выборки). По такому же принципу были отобраны дети (и их матери), прикрепленные к детской поликлинике в одном из районных центров, а также в одном сельском населенном пункте в данном районе.

Таблица 1. Распределение обследованных женщин репродуктивного возраста в зависимости от некоторых социально-биологических параметров

Параметр	Количество женщин	
	абс.	%
Национальность		
Казашка	937	71,9
Русская	232	17,8
Другая	134	10,3
Образование		
Начальное	5	0,4
Неполное среднее	28	2,2
Среднее	387	29,7
Среднее специальное	379	29,1
Неполное высшее	33	2,5
Высшее	471	36,1
Местожительство		
Город	726	55,7
Районный центр	287	22,0
Село/аул	290	22,3
Наличие беременности		
Беременна	89	6,8
Не беременна	1214	93,2
Были ли аборт		
Да	537	41,2
Нет	766	58,8
Всего	1303	100,0

В городах Астане и Алматы методом случайной выборки были отобраны 4 детские поликлиники, в каждой поликлинике отбирался один участок, а в каждом участке – 20 детей в возрасте 6–59 мес и их матери (20 человек).

Ожидалось, что такой отбор позволит охватить обследованием по всей республике 1408 детей в возрасте 6–59 мес и такое же количество женщин репродуктивного возраста. Однако число обследованных женщин из разных областей, а также городов Астана и Алматы колебалось в пределах 80–86 человек, а детей – в пределах 80–92 человек. В результате в программу исследования были включены 1303 женщины репродуктивного возраста и 1318 детей в возрасте до 5 лет, из них 353 были в возрасте 6–23 мес, а 985 – в возрасте 24–59 мес.

Распределение обследованных женщин репродуктивного возраста в зависимости от некоторых социально-биологических параметров представлено в табл. 1.

Из данных, приведенных в табл. 1, следует, что среди обследованных женщин подавляющее большинство составили лица коренной национальности. Все женщины были грамотными. Женщины, имевшие единственные роды, составили 29%, вторые – 39%, третьи – 19%, четвертые – 7,4%, пятые – 3,8%, шестые и более – 1,6%. Женщины, имевшие первую беременность, составили 18%, вторую – 28%, третью – 21%, четвертую – 15%, пятую – 9,3%, шестую и более – 8,4%.

Уровень гемоглобина определяли по стандартной методике с использованием полевого анализатора «Нетосие™», который позволяет определить концентрацию гемоглобина с точностью до 0,1 г/дл.

Забор крови проводили после получения добровольного согласия отобранных женщин на участие в обследовании их самих и их детей, а процедуру взятия крови выполнял специально обученный медперсонал.

Анемия классифицировалась как тяжелая, умеренная и легкая на основании критериев, установленных ВОЗ, в зависимости от концентрации гемоглобина [8]. Тяжелой анемии соответствовала концентрации гемоглобина ниже 7 г/дл; умеренной – концентрации гемоглобина 7,0–9,9 г/дл; легкой – концентрации гемоглобина 10,0–11,9 г/дл (10–10,9 для беременных женщин и детей до 5 лет).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования содержания гемоглобина в крови обследованных показали, что средний уровень гемоглобина в крови детей в возрасте 6–23 мес был статистически значимо ниже, чем у детей в возрасте 24–59 мес (табл. 2). Аналогично

Таблица 2. Средний уровень гемоглобина (Hb) в крови детей в возрасте до 5 лет и женщин репродуктивного возраста

Обследуемые группы	n	Среднее, г/дл	СтО ¹	m ²	95% ДИС ³
Дети 6–59 мес, из них:	1338	11,3	1,41	0,039	11,23–11,38
дети 6–23 мес	353	10,7	1,38	0,073	10,60–10,89
дети 24–59 мес	985	11,5	1,37	0,044	↑11,42–11,59 ^a
Беременные женщины	89	11,1	1,58	0,167	↓10,74–11,41 ^б
Небеременные женщины, 15–49 лет, из них:	1214	12,1	1,56	0,045	12,04–12,21
в возрасте 15–29 лет	590	12,1	1,46	0,060	12,00–12,24
в возрасте 30–49 лет	624	12,1	1,65	0,066	12,00–12,26

¹ – стандартное отклонение; ² – стандартная ошибка средней; ³ – 95% доверительный интервал средней. Статистически значимое изменение ($p < 0,05$; ↑ – повышение, ↓ – снижение) по сравнению с соответствующими данными у: ^a – детей 6–23 мес; ^б – беременных женщин.

Таблица 3. Распространенность анемии разной степени тяжести (в %) среди детей в возрасте 6–59 мес и женщин репродуктивного возраста

Обследуемые группы	Всего анемии		Легкая		Умеренная		Тяжелая	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Дети 6–59 мес	472	35,2±1,31	253	53,6	213	45,1	6	1,3
дети 6–23 мес	188	↑53,3±2,66 ^a	92	48,9	95	50,5	1	0,6
дети 24–59 мес	284	↓28,8±1,44 ^{a, б}	161	56,7	118	41,5	5	1,8
Беременные женщины	39	43,8±5,26	20	51,2	17	43,6	2	5,2
Небеременные женщины, 15–49 лет	474	39,0±1,40	366	77,2	98	20,6	10	2,2
15–29 лет	226	38,3±2,00	179	79,2	44	19,5	3	1,3
30–49 лет	248	39,8±1,96	187	75,4	54	21,8	7	2,8

Примечание. Статистически значимое изменение ($p < 0,05$; ↑ – повышение, ↓ – снижение) по сравнению с соответствующими данными у: ^a – детей 6–59 мес; ^б – детей 6–23 мес.

этому средний уровень гемоглобина в крови беременных женщин был ниже, чем у небеременных. У небеременных женщин разных возрастов не выявлено значимых различий в содержании гемоглобина в цельной крови.

В табл. 3 данные, характеризующие распространенность анемии среди детей в возрасте до 5 лет и их матерей.

Как видно из табл. 3, частота анемии составила 35,2% среди детей в возрасте 6–59 мес, 43,8% – среди беременных и 39% – среди небеременных женщин репродуктивного возраста. Распространенность анемии была статистически значимо (в 1,9 раза) выше среди детей в возрасте 6–23 мес по сравнению с детьми в возрасте 24–59 мес. Это обстоятельство свидетельствует о подверженности анемии детей более раннего возраста.

Статистически значимое превышение частоты анемии среди беременных женщин по сравнению с группой небеременных свидетельствует об уязвимости организма матери к дефициту железа в период беременности. Возрастной фактор не является определяющим в частоте анемии среди небеременных женщин, так как значимых различий в распространенности анемии в зависимости от возраста не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ данных по выраженности недостаточности железа показал, что во всех обследованных группах детей и женщин превалировала анемия легкой степени. Так, среди детей и беременных женщин удельный вес легкой степени анемии превышал 50%, а среди небеременных составил 77,2%.

В то же время распространенность анемии умеренной степени среди детей и беременных женщин была высокой и почти приближалась к уровню анемии легкой степени. Лишь у небеременных женщин распространенность умеренной анемии в 3,7 раза была ниже уровня легкой анемии. Распространенность тяжелой анемии была значимой только среди беременных женщин и небеременных в возрасте 30–49 лет. В группе детей тяжелая форма анемии была определена в 1,3% случаев.

Следует отметить, что по рекомендациям ВОЗ, ЮНИСЕФ и УООН (1996), при определении значимости для общественного здравоохранения распространенность анемии более 40% следует оценивать как высокую, 15–40% – как умеренную, а менее 15% – как низкую [1]. Следовательно, распространенность анемии среди женщин репродуктивного возраста и детей до 5 лет в Казахстане в настоящее время можно отнести к категории умеренного риска.

Стратегия профилактики и борьбы с железодефицитной анемией включает обогащение пищевых продуктов, обеспечение препаратами железа с фолиевой кислотой целевых групп, пищевую диверсификацию, мониторинг и оценку исполнения программы, повышение потенциала вовлеченных организаций, а также информацию, обучение и коммуникацию.

В настоящее время в соответствии с поручением президента Республики Казахстан Н.А. Назарбаева разрабатывается долгосрочная государственная политика в области здорового питания, витаминизации и обогащения пищевых продуктов микроэлементами до 2020 г.

Необходимо провести оценку эффективности реализуемой в стране бесплатной программы саплементации препаратами железа с фолиевой кислотой и разработать на этой основе рекомендации по ее совершенствованию и улучшению эффективности. В этой связи требуется совершенствовать систему мониторинга и оценку саплементации препаратом железа с фолиевой кислотой с введением необходимых коррективов в плане обеспечения более полного охвата таких целевых групп, как дети до 5 лет и небеременные женщины репродуктивного возраста.

Следует продолжить распределение препаратов железа с фолатом среди всех беременных женщин, а также детей до 5 лет и женщин репродуктивного возраста с низким уровнем гемоглобина до достижения удовлетворительного охвата программой фортификации муки. Распределение препаратов железа с фолатом среди беременных женщин и детей в возрасте 6–24 мес и беременных женщин должно продолжаться и после достижения удовлетворительного охвата программой фортификации муки.

Внедрить в практику в полном объеме статьи закона Республики Казахстан об обязательной фортификации пшеничной муки первого и высшего сортов, реализуемой на территории РК.

Следует оценить реальность обеспечения детей в возрасте до 2 лет микронутриентами не в виде соответствующих комплексов, а другими способами, например, путем фортификации продуктов питания на дому. Для младенцев необходимо предусмотреть и другие формы обогащения питания

минеральными веществам, например, обогащенные зерновые и молочные продукты, пакетики и спринклы с микронутриентами или другие средства для фортификации на дому.

С помощью системы мониторинга и оценки необходимо собирать и анализировать информацию о распространенности анемии, выполнении программ саплементации препаратом железа с фолиевой кислотой и фортификации продуктов питания, влиянии реализации программы профилактики и борьбы с анемией на частоту последней.

В программы обучения студентов в медицинских вузах и колледжах, повышения квалификации медработников следует ввести курсы обучения, соответствующие стратегии и политике по борьбе с железодефицитной анемией.

Необходимо выполнять проекты по социальному маркетингу, способствующие профилактической саплементации микроэлементами и использованию обогащенных продуктов.

Таким образом, проведенные исследования позволили прийти к следующим выводам:

1. Среди детей до 5 лет железодефицитная анемия диагностируется в среднем у 35,2% обследованных, в том числе легкой степени в 53,6% случаев, умеренной – в 45,1% и тяжелой степени – 1,3% случаев, что представляет значительную угрозу для здоровья подрастающего поколения.

2. Распространенность анемии среди небеременных женщин 15–49 лет в Казахстане составила 39%, что соответствует категории умеренного риска для общественного здравоохранения страны, согласно критериям ВОЗ/УООН/ЮНИСЕФ.

3. Распространенность анемии среди детей в возрасте от 6 мес до 2 лет составляет 53,3%, а среди беременных женщин – 43,8%, превышая 40-процентную точку отсчета, что относится к категории высокого риска для общественного здравоохранения.

4. Учитывая высокий уровень распространенности анемии среди детей до 5 лет и женщин 15–49 лет, а также значимость данной патологии для общественного здравоохранения, необходимо внедрять в практику комплексную программу профилактики анемии среди этих групп риска.

Сведения об авторах

Смагулова Индира Есеновна – докторант Казахской академии питания (Алматы, Республика Казахстан)

E-mail: smagulova666@mail.ru

Шарманов Торегелды Шарманович – доктор медицинских наук, профессор, академик НАН РК и РАМН, президент Казахской академии питания (Алматы, Республика Казахстан)

E-mail: 3759203@mail.ru

Балгимбеков Шамшидин Абдуллаевич – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории Национальной политики питания Казахской академии питания (Алматы, Республика Казахстан)

E-mail: balgimbekov@inbox.ru

Литература

1. ВОЗ, ЮНИСЕФ и УООН (1996). Индикаторы для Оценки Дефицита Железа и Стратегии его Профилактики // Рабочий документ, основанный на консультациях ВОЗ, ЮНИСЕФ и УООН. 6–10 декабря 1993 г. – Женева: ВОЗ, 1993.
2. Медико-демографическое исследование в Казахстане 1999. Академия профилактической медицины, Институт питания МН-АН РК, Алматы и Макро Интернэшнл, США. – 2000, 356 с.
3. Шарман А. Анемия. – Алматы: Атамура, 2002. – 168 с.
4. Шарманов Т.Ш. Питание – важнейший фактор здоровья человека. – Алматы: Асем-Систем, 2010. – 480 с.
5. Hercberg S. et al. Iron deficiency in Europe // Public Health Nutr. – 2001. – Vol. 4 (2B). – P. 537–545.
6. Kyrgyzstan demographic and health survey, 1997. – Calverton, MD: MacroInternational Inc., 1998.
7. International Nutritional Anemia Consultative Group (INACG). 1989. Iron deficiency in women. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 1989.
8. Methods of assessing iron status // Iron Deficiency Anemia. Assessment, Prevention and Control. A Guide for programme managers. UNICEF, UNU, WHO, 2001. – P. 33–46.
9. Uzbekistan demographic and health survey, 1996. – Calverton, MD: MacroInternational Inc., 1997.
10. Vitamin & mineral deficiency. A global progress report. UNICEF, The Micronutrient initiative, 2005. – 43 p.
11. WHO Analysis of Causes of Maternal Death: A Systematic Review // Lancet. – 2006. – Vol. 367. – P. 1066–1074.
12. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. – WHO, 2008. – 40 p.

Для корреспонденции

Бурцева Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук,
доцент кафедры нутрициологии и биоэлементологии ГНУ
«Всероссийский НИИ мясного скотоводства» РАСХН
Адрес: 460018, г. Оренбург, пр. Победы, д. 13
Телефон: (3532) 91-21-83
E-mail: burtat@yandex.ru

Т.И. Бурцева¹, Н.А. Голубкина², С.А. Мирошников¹, А.В. Скальный³

Содержание селена в мясе животных и птицы, произведенных на территории Оренбургской области

Selenium content in meat and poultry in Orenburg Region

T.I. Burtseva¹, N.A. Golubkina²,
S.A. Miroshnikov¹, A.V. Skalny³

Selenium content in beef, pork and poultry from Orenburg Region has been investigated. Regions with low (beef <112 mcg/kg, pork – about 200 mcg/kg, poultry <127 mcg/kg), medium and high (beef >300 mcg/kg; pork – about 600 mcg/kg; poultry – 170–180 mcg/kg) selenium levels are indicated. Positive correlations between selenium content in meat and soil are demonstrated (beef/soil +0,558, p<0,001; pork/soil +0,557, p<0,001; poultry/soil +0,389, p<0,05). Meat contribution to selenium consumption is equal to: beef – 4,6%, pork – 6%, poultry – 2,6%.

¹ ГНУ «Всероссийский НИИ мясного скотоводства» РАСХН, Оренбург

² Агрохимический испытательный центр Всероссийского НИИ селекции и семеноводства овощных культур РАСХН, Московская область

³ ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет»

¹ Institute of Beef Cattle of Russian Academy of Agricultural Sciences, Orenburg

² Agrochemical Testing Center All-Russian Scientific of Research Institute of Breeding and Seed Vegetables, Moscow Region

³ Orenburg State University

Изучено содержание селена в говядине, свинине и курятине в Оренбургской области. Выявлены районы с низким (Бузулукский, Матвеевский, Ташинский, Тюльганский: говядина <112 мкг/кг, свинина – около 200 мкг/кг, курятина – менее 127 мкг/кг), средним и высоким (Гайский и Саракташский: говядина >300 мкг/кг, свинина – около 600 мкг/кг, курятина – 170–180 мкг/кг) содержанием селена в мясе. Установлены положительные коэффициенты корреляции между уровнем селена в мясе и почве Оренбургской области: почва/говядина r=0,558 (p<0,001), почва/свинина r=0,557 (p<0,001), почва/курятина r=0,389 (p<0,05). Показано, что вклад мясопродуктов в поступление селена в организм жителей области составляет: говядины – 4,6%, свинины – 6% и мяса птицы – 2,6%.

В структуре производства мяса в России 26% всей продукции животноводства и птицеводства приходится на говядину, почти 32% на свинину и около 38% составляет продукция птицеводства [6]. Между тем производство и потребление мяса на территории России имеет свои региональные особенности. Так, в Оренбургской области производство скота и птицы на убой составляет около 650 тыс. центнеров в год [12]. Из них на долю крупного рогатого скота приходится 40,3%, свинины – 30,1%, птицы только – 24,6% (см. рисунок).

Согласно проведенным ранее исследованиям в Оренбургской области по анализу структуры потребления пищевых продуктов различными группами населения, мясопродукты составляют 25–32% от общей массы потребления пищевых продуктов [11].

Таким образом, значение мясопродуктов в рационе питания жителей региона переоценить сложно, при этом их вклад в обеспеченность биологически ценными пищевыми веществами, в том числе селеном, может быть весьма значительным.

Цель данного исследования – определить содержание селена в мясопродуктах, производимых на территории Оренбургской области, и оценить их вклад в обеспеченность рационов питания населения селеном.

Материал и методы

Всего было отобрано 975 проб мясопродуктов в осенний период согласно ГОСТ, из них:

- говядина 520 проб (ГОСТ 7269-79 «Мясо») [4];
- свинина 210 проб (ГОСТ 7269-79 «Мясо») [4];
- курятина 245 проб (ГОСТ 7202.0-74 «Мясо птицы») [5].

В ходе исследований проводили также отбор и исследование содержание селена в почвах ($n=511$). Содержание селена в биосубстратах и почве определяли флуориметрически [9].

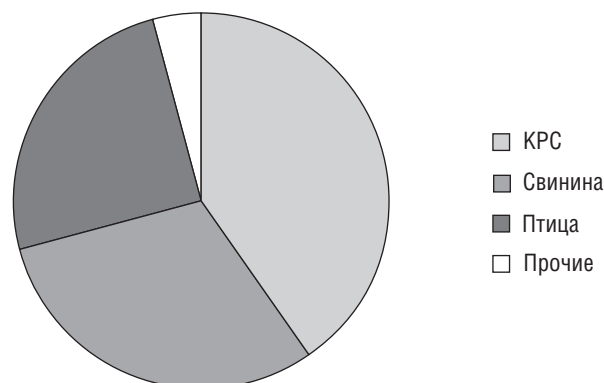
Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью общепринятых методов вариационной статистики. Множественный корреляционный анализ проводили через нахождение частных коэффициентов корреляции для пар признаков по М.Б. Славину с учетом величины выборки.

Результаты и обсуждения

Полученные данные по содержанию селена в мясе крупного рогатого скота, свинине и курятине в разрезе административных районов Оренбургской области представлены в таблице.

Среднестатистическая величина содержания селена в говядине, произведенной на территории Оренбургской области, составила 176 ± 10 мкг/кг. Оценка содержание селена в говядине позволила выявить районы с относительно низким содержанием селена: Бузулукский, Матвеевский, Ташлинский, Тюльганский (около 117 мкг/кг). В почве этих районов содержание селена оказалось ниже средних значений по Оренбургской области. Наряду с этим выделяются районы Оренбургской области с высоким содержанием селена в говядине: Гайский и Саракташский (≥ 300 мкг/кг). В почвах данных районов зафиксировано высокое содержание селена.

Интересно отметить, что содержание селена в свинине почти в 2 раза выше, чем в говядине ($p < 0,05$), что отмечается рядом исследователей [19]. Кроме того, результаты определения содержания селена в свинине в разрезе администра-



Структура производства скота и птицы на территории Оренбургской области

тивных районов Оренбургской области сопоставимы с содержанием исследуемого элемента в говядине.

Применение в птицеводстве унифицированных кормов, представляющих смесь витаминов, макро- и микроэлементов [14], привело к сближению показателей содержания селена в мясе птицы в различных районах Оренбургской области: среднее значение составило 146 ± 2 мкг/кг при интервале концентраций 120–185 мкг/кг. Однако в районах с высоким содержанием селена в почве (Гайский, Курманаевский, Ноорский, Пономаревский и Саракташский) концентрация селена в мясе птицы также оказалась выше по сравнению с районами с более низкой концентрацией селена в почвах (Бузулукский, Акбулакский, Тюльганский, Грачевский, Бугурусланский). Этот факт лишней раз подтверждает решающее влияние почвы на содержание селена в пищевых цепочках и согласуется с данными С.П. Замана [7].

Коэффициенты корреляции между содержанием селена в мясе и почве Оренбургской области составили: почва/говядина $r=0,558$ ($p < 0,001$), почва/свинина $r=0,557$ ($p < 0,001$), почва/курятина $r=0,389$ ($p < 0,05$). Более низкий коэффициент корреляции в последнем случае, по-видимому, определяется широким использованием унифицированных кормов в птицеводстве. Наряду с этим с определенной уверенностью можно сказать о ведущей роли почвы в обеспеченности селеном крупного рогатого скота и свиней ввиду широкого использования пастбищ и кормов собственного производства.

Мы провели оценку вклада мясопродуктов в обеспеченность селеном рационов питания жителей Оренбургского региона. Так, в связи с тем, что распределение содержания селена в исследованных мясопродуктах не подчиняется закону Гаусса, для дальнейших расчетов вклада мясопродуктов в обеспеченность селеном рационов питания мы использовали медиану содержания селена в мясопродуктах, так как рассчитанное

Содержание селена в мясе крупного рогатого скота, свинине и курятине, произведенных на территории Оренбургской области, мкг/кг

№	Район	Говядина		Свинина		Курятина	
		<i>M±m</i>	интервал концентраций	<i>M±m</i>	интервал концентраций	<i>M±m</i>	интервал концентраций
1	Абдулинский	216±2	213–219	420±2	418–422	135±2	132–138
2	Адамовский	165±3	160–171	334±8	320–348	145±3	140–150
3	Акбулакский	145±9	130–161	321±7	309–333	152±2	149–156
4	Александровский	184±6	172–191	387±8	373–401	159±1	158–160
5	Асекеевский	192±28	212–136	445±2	441–449	142±1	140–144
6	Беляевский	141±8	128–154	280±5	272–288	131±1	129–133
7	Бугурусланский	175±8	161–189	344±2	341–347	142±1	141–145
8	Бузулукский	111±1	109–113	200±2	197–203	121±1	120–123
9	Гайский	365±12	345–386	650±9	634–666	182±2	179–185
10	Грачевский	160±6	149–171	327±3	321–333	129±3	124–134
11	Домбаровский	147±8	134–161	298±4	291–305	134±2	130–138
12	Илекский	177±8	163–191	352±8	339–365	129±1	129–130
13	Кваркенский	187±3	182–192	371±4	364–378	161±2	158–164
14	Красногвардейский	142±5	133–151	288±3	283–293	151±1	151–152
15	Кувандыкский	199±5	191–209	396±6	385–407	167±1	166–168
16	Курманаевский	174±10	156–192	350±10	333–367	171±1	170–173
17	Матвеевский	117±2	113–121	235±6	224–246	123±1	121–126
18	Новоорский	266±10	249–283	531±5	523–539	156±18	120–176
19	Новосергиевский	121±6	110–132	239±5	230–248	136±1	136–137
20	Октябрьский	226±7	216–240	455±9	439–471	165±1	164–167
21	Оренбургский	217±4	211–226	440±6	429–451	157±3	152–162
22	Первомайский	125±3	119–131	248±1	246–250	130±1	129–132
23	Переволоцкий	156±8	143–169	310±2	307–313	123±1	121–126
24	Пономаревский	222±10	205–239	441±2	438–444	173±1	170–174
25	Сакмарский	208±4	201–215	410±3	405–415	169±1	166–171
26	Саракташский	305±8	292–318	598±2	595–603	172±1	177–180
27	Светлинский	177±5	169–185	360±2	357–363	127±2	124–130
28	Северный	123±4	116–130	254±8	241–267	145±1	144–147
29	Соль-Илецкий	118±4	111–125	229±3	223–235	124±1	123–126
30	Сорочинский	120±2	112–128	235±2	231–239	133±1	133–134
31	Ташлинский	110±4	103–117	199±9	183–215	126±3	121–130
32	Тоцкий	126±5	118–134	190±6	179–200	148±1	146–150
33	Тюльганский	112±2	109–115	202±5	200–215	127±1	125–129
34	Шарлыкский	237±2	233–240	407±8	399–427	168±1	165–170
35	Ясненский	165±1	163–168	323±4	320–333	153±1	152–153
Среднее по области		176±10	109–386	345±19	179–666	146±2	120–185

среднее значение данных величин может быть завышено по сравнению с медианным значением. С целью определения вклада в общее потребление селена за счет мясопродуктов мы рассчитали вклад каждой исследуемой группы мясопродуктов согласно утвержденной (МУ 2.3.7.2519-09 [10]) формулы:

$$Contr_i = \frac{C_i * M_i}{\sum_{i=1}^N (C_i * M_i)} * 100\%$$

где *Contr_i* – вклад исследуемого продукта в общее значение экспозиции; *C_i* – содержание исследуемого элемента в продукте; *M_i* – потребление исследуемого пищевого продукта.

Исходя из того, что потребление мяса населением Оренбургской области составляет: говядины – 22,4 кг/год, свинины – 17 кг/год, птицы – 16,5 кг/год [13, 15], за счет потребления мясопродуктов потребность в селене удовлетворяется на 13,2%. При этом вклад говядины составляет 4,6%, свинины – 6,0% и мяса птицы – 2,6%.

Выводы

Анализ полученных данных в разрезе каждого административного района позволил выделить территории с высокими и низкими концентрациями селена в исследуемых объектах. К территориям с высоким содержанием селена в мясопродуктах можно отнести Гайский, Новоорский, Кувандыкский и Саракташский районы.

По сравнению с данными по содержанию селена в пищевых продуктах других регионов России [1–3, 8, 16–18] в мясопродуктах, произведенных на территории Оренбургской области, содержание селе-

на наиболее высокое. Наряду с этим установленный в ходе данного исследования уровень селена в мясопродуктах, произведенных на территории Оренбургской области, по сравнению с мировыми показателями содержания селена занимает среднюю позицию.

В результате проведенного исследования показано, что за счет употребления мясных продуктов взрослым населением Оренбургской области потребность в селене (50 мкг/сут) удовлетворяется на 13,2%. При этом вклад говядины составляет 4,6%, свинины – 6% и мяса птицы – 2,6%.

Сведения об авторах

Бурцева Татьяна Ивановна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник испытательной лаборатории ГНУ «Всероссийский НИИ мясного скотоводства» РАСХН (Оренбург)

E-mail: burtat@yandex.ru

Голубкина Надежда Александровна – доктор сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник Агрехимического испытательного центра Всероссийского НИИ селекции и семеноводства овощных культур РАСХН (Московская область)

E-mail: segolubkina@rambler.ru

Мирошников Сергей Александрович – доктор биологических наук, профессор, директор ГНУ «Всероссийский НИИ мясного скотоводства» РАСХН (Оренбург)

E-mail: vniims.or@mail.ru

Скальный Анатолий Викторович – доктор медицинских наук, профессор, директор Института биоэlementологии ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный университет»

E-mail: skalny3@microelements.ru

Литература

1. Голубкина Н.А., Широков Д.В. // Микроэлементы в медицине. – 2003. – Т. 4, № 2. – С. 11–15.
2. Голубкина Н.А., Корчина Т.Я., Меркулова Н.Н. и др. // Экологические системы и приборы. – 2004. – № 3. – С. 48–57.
3. Голубкина Н.А., Папазян Т.Т. Селен в питании. Растения, животные, человек. – М.: Печатный город, 2006. – 254 с.
4. ГОСТ 7269-79 «Мясо».
5. ГОСТ 7202.0-74 «Мясо птицы».
6. Доклад о мерах по ускоренному развитию мясного животноводства как приоритетного направления обеспечения продовольственной безопасности Российской Федерации / Государственный Совет Российской Федерации. – Белгород, 2010. – 102 с.
7. Замана С.П. Эколого-биогеохимические принципы оценки и коррекции элементного состава системы почва–растения–животные. Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – 2007.
8. Корчина Т.Я. // Вопр. питания. – 2008. – № 5. – С. 63–64.
9. МУК 4.1.033-95 «Определение селена в продуктах питания».
10. МУ 2.3.7.2519-09 «Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население». – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2010. – 27 с.
11. Скальная М.Г., Нотова С.В. Макро- и микроэлементы в питании современного человека: Эколого-физиологические и социальные аспекты / Под ред. В.А. Тутельяна, А.В. Скального. – М.: РОСМЭМ, 2004.
12. Нотова С.В., Мирошников С.А., Болодурина И.П., Дидикина Е.В. // Вестн. Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 2. – С. 59–63.
13. Статистический ежегодник Оренбургской области. 2009: Стат. сб. / Оренбург стат. – Оренбург, 2009. – 542 с.
14. Селен в кормлении птицы: Метод. рекомендации. – М.: РАСХН, 2005.
15. Торговля в Оренбургской области: Стат. сб. / Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Оренбургской области. – Оренбург. 2012. – 183 с.
16. Тютиков С.Ф. Геохимическая экология диких животных Центрального Черноземья // Техногенез и биогеохимическая эволюция таксонов биосферы. Труды биогеохимической лаборатории. – М.: Наука, 2003. – Т. 24. – С. 263–275.
17. Aro A., Kumpulainen J. // Biol. Trace Elem. Res. – 1994. – Vol. 40. – P. 277–285.
18. Rutz F. M., Pan E.A., Xavier G.B., Ancuti A.M. Meeting selenium demands of modern poultry responses to Sel-Plex organic selenium in broiler and breeder diets // Nutritional biotechnology in food and feed industries. Alltech's 20th Feed Industry Int. Sump. / Ed. T.P. Lyons 2003. – 2003. – P. 147–161.
19. Yildiz G., Pekcan M., Kiicukersan S. et al. International symposium on «Selenium in health and disease». – Ankara, Turkey, October 12–13, 2006. – P. 34.

Для корреспонденции

Мясищева Нина Викторовна – кандидат технических наук,
доцент кафедры «Технология и организация питания,
гостиничного хозяйства и туризма»
ФГБОУ ВПО «Государственный университет –
учебно-научно-производственный комплекс»
Адрес: 302020, г. Орел, Наугорское шоссе, д. 29
Телефон: (84862) 41-98-61
E-mail: makarkinanv@mail.ru

Н.В. Мясищева, Е.Н. Артемова

Биологически активные вещества ягод черной смородины новых сортов

Biologically active
substances of black
currant of new varieties

N.V. Myasishcheva, E.N. Artyomova

ФГБОУ ВПО «Государственный университет – учебно-научно-
производственный комплекс», Орел
State University – Educational-Scientific-Industrial Complex, Orel

Сортимент черной смородины активно пополняется и постоянно обновляется в результате успешной работы отечественных и зарубежных селекционеров. Новые сорта черной смородины характеризуются повышенным содержанием биологически активных веществ, в том числе витамина С, Р-активных веществ, пектина, и представляют особый интерес для изучения. В качестве объектов исследования были выбраны свежие ягоды черной смородины селекции ВНИИ селекции плодовых культур 7 сортов, перспективных для выращивания в Центрально-Черноземном регионе России: «ажурная», «арапка», «искушение», «креолка», «ладушка», «орловская серенада», «очарование». При изучении пищевой ценности свежих ягод установлено, что показатели химического состава варьируют в зависимости от сортовых особенностей. Среднее содержание растворимых сухих веществ по сортам составило 14,1%, при этом значение ниже среднего отмечено у сорта «креолка» (12,1%). Максимальным количеством сахаров характеризовался сорт «ладушка» (11,05%), минимальным – «креолка» (9,00%). Выявлено, что большинство сортов обладали достаточно высокой кислотностью. Стоит отметить сорт «ладушка», у которого был самый высокий сахарокислотный индекс (4,39) при самой низкой кислотности (2,51%). Наибольшее содержание аскорбиновой кислоты выявлено у сорта «орловская серенада» – 183,7 мг/100 г, наименьшее – у сорта «очарование» (110 мг/100 г), сорта «ажурная», «креолка», «ладушка» превышали по этому показателю среднесортное значение (144,9 мг/100 г). По показателю суммы Р-активных веществ выделились сорта, имеющие значения выше среднего (722,2 мг/100 г): «ажурная» (789,8 мг/100 г), «креолка» (864,5 мг/100 г), «орловская серенада» (765,6 мг/100 г). Среднее содержание пектиновых веществ в ягодах черной смородины составило 7,92%, при этом минимальное значение 6,30% отмечено у сорта «ажурная», максимальное 9,90% – у сорта «орловская серенада». Высокими значениями этого показателя характеризовались сорта «ладушка», «очарование». Сорта «ажурная», «креолка», «орловская серенада» имели высокие уровни аскорбиновой кислоты и Р-активных веществ. Сорт «ладушка» отмечен как десертный вследствие наибольшего сахарокислотного коэф-

фициента. По количеству пектинов выделились сорта «ладушка», «орловская серенада», «очарование». Это обуславливает целесообразность использования новых сортов черной смородины как в свежем виде, так и для производства функциональных пищевых продуктов.

Ключевые слова: ягоды черной смородины, пищевая ценность, биологически активные вещества, витамины, органические кислоты, сахара, аскорбиновая кислота, Р-активные вещества, пектин

The assortment of black currant actively replenishes and is constantly updated as a result of successful work of domestic and foreign selectors. New grades of black currant are characterized by the raised content of biologically active substances, including vitamin C, P-active agents, pectin and are of special interest for studying. Fresh berries of seven grades (Azhurnaya, Arapka, Iskushenie, Kreolka, Ladushka, Orel serenade, Ocharovanie) of black currant which were selected by the All-Russian research institute of selection of fruit crops and are perspective for cultivation in the Central Chernozem Region of Russia were chosen as objects for research. The nutritional value of fresh berries was found to vary. Average content of soluble solids was 14,1%, while those below the average were observed in Kreolka (12,1%). The maximum amount of sugars characterized Ladushka grade (11,05%), minimum – Kreolka (9,00%). It has been found that most varieties have fairly high acidity. It is worth noting grade Ladushka, which had the highest sugar-acid index (4,39), with the lowest acidity (2,51%). The highest content of ascorbic acid was found in varieties Orel Serenade – 183,7 mg/100 g, the smallest – Ocharovanie – 110 mg/100 g, grade Azhurnaya, Kreolka, Ladushka exceeded this indicator average value (144,9 mg/100 g). In terms of the amount of P-active substances stood grades having values above the average (722,2 mg/100 g): Azhurnaya (789,8 mg/100 g), Kreolka (864,5 mg/100 g), Oryol serenade (765,6 mg/100 g). The average content of pectin in the studied berries of black currant was 7,92%, with a minimum of 6,30% was observed in grades Azhurnaya, maximum 9,90% – the kind Oryol serenade. High values of this index were characterized by grade Ladushka, Ocharovanie. Azhurnaya varieties, Creole, Orel serenade had high levels of ascorbic acid and P-active substances. Sort Ladushka marked as a dessert due to the largest sugar-acid ratio. Ladushka, Orel Serenade, Ocharovanie have the highest pectin content. This determine the usefulness of new varieties of blackcurrant as fresh, as well as for production of functional foods.

Key words: black currant berries, food value, biologically active substances, vitamins, organic acids, sugars, ascorbic acid, p-active substances, pectin

Смородина является одной из самых распространенных ягодных культур в России. В отечественном садоводстве смородина занимает важное место как зимостойкая высокоурожайная скороплодная и раннеспелая культура. Пищевая ценность черной смородины определяется высоким содержанием в ягодах биологически активных веществ. Эта ягода является одним из лидеров по содержанию витамина С (200 мг%) [7], благотворное действие которого усиливается благодаря наличию в ягодах Р-активных веществ (катехинов, антоцианов, лейкоантоцианов, флавонов) [6]. Последние укрепляют стенки кровеносных сосудов и обладают способностью выводить

радиоактивные нуклеотиды из организма человека. Черная смородина содержит также органические кислоты и пектиновые вещества, которые способствуют улучшению пищеварения и выведения из организма чужеродных веществ. Богаты ягоды черной смородины сахарами и некоторыми минеральными веществами: марганцем, железом, фосфором, калием и др. [7]. Витамины и биологически активные вещества этой ягоды сохраняются и в продуктах переработки (соках, морсах, компотах, варенье, джемах, повидле) [2–4].

Сортимент черной смородины активно пополняется в результате успешной работы отечественных и зарубежных селекционеров, а также

постоянно обновляется: малоценные устаревшие сорта уступают место более совершенным, урожайным, крупноплодным, более выносливым к вредителям и болезням. Новые сорта черной смородины, созданные Всероссийским НИИ селекции плодовых культур (ВНИИСПК) (г. Орел), характеризуются повышенным содержанием биологически активных веществ, в том числе витамина С, Р-активных веществ, пектина и представляют особый интерес для изучения. В качестве объектов исследования были выбраны свежие ягоды черной смородины 7 сортов, перспективных для выращивания в Центрально-Черноземном регионе России: «ажурная», «арапка», «искушение», «креолка», «ладушка», «орловская серенада», «очарование».

Целью настоящей работы являлось исследование содержания биологически активных веществ (органические кислоты, сахара, витамин С, Р-активные и пектиновые вещества) ягод черной смородины новых сортов.

Материал и методы

Пищевую ценность ягод черной смородины новых сортов определяли в день сбора урожая по следующим показателям и методикам: содержание растворимых сухих веществ (РСВ) рефрактометрическим методом, титруемых кислот – методом титрования, сахаров (моносахара, сахароза, сумма сахаров) – методом Бертрана в соответствии с ГОСТ 8756.13, пектиновых веществ – колориметрическим карбазольным методом, аскорбиновой кислоты – йодометрическим методом [1], Р-активных соединений (лейкоантоцианы, антоцианы, катехины) – колориметрическим методом в модификации Л.И. Вигорова для исследования растительного сырья с использованием фотоэлектроколориметра марки КФК-2 (РФ) [5]. Рассчитано

значение сахарокислотного коэффициента – отношение процентного содержания сахара к процентному содержанию кислоты, характеризующего вкусовые качества ягод.

Результаты и обсуждение

При изучении пищевой ценности ягод черной смородины как источников биологически активных веществ установлено, что показатели химического состава варьируют в зависимости от сортовых особенностей сырья (табл. 1–2). Среднее содержание РСВ (табл. 1) по сортам составило 14,1%, при этом значение ниже среднего отмечено у сорта «креолка». Максимальным количеством сахаров характеризовался сорт «ладушка», минимальным – «креолка». Выявлено, что большинство сортов обладали достаточно высокой кислотностью. При оценке вкусовых качеств стоит отметить сорт «ладушка», у которого был самый высокий сахарокислотный индекс при самой низкой кислотности.

Наибольшее содержание аскорбиновой кислоты (табл. 2) выявлено у сорта «орловская серенада», наименьшее – у сорта «очарование». Сорта «ажурная», «креолка», «ладушка» превышали по этому показателю среднесортное значение. По содержанию суммы Р-активных веществ выделились следующие сорта, имеющие значения выше среднего: «ажурная», «креолка» и «орловская серенада». Среднее содержание пектиновых веществ в ягодах изучаемых сортов черной смородины составило 7,92%, при этом минимальное значение отмечено у сорта «ажурная», а максимальное – у сорта «орловская серенада». Высокими значениями этого показателя характеризовались сорта «ладушка» и «очарование».

В результате проведенных исследований установлено, что новые сорта черной смородины селекции ВНИИСПК являются ценным источником биологически активных веществ. Сорта «ажурная»,

Таблица 1. Содержание растворимых сухих веществ, сахаров, органических кислот в ягодах черной смородины разных сортов

Сорт	РСВ, %	Сумма сахаров, %	Титруемая кислотность, %	Сахарокислотный индекс
«Ажурная»	14,0	10,05	2,91	3,49
«Арапка»	14,4	9,47	2,96	3,24
«Искушение»	14,2	10,08	2,89	3,58
«Креолка»	12,1	9,00	2,93	3,07
«Ладушка»	14,9	11,05	2,51	4,39
«Орловская серенада»	14,4	10,46	2,89	3,75
«Очарование»	14,6	10,44	3,08	3,39
Среднее	14,1	10,08	2,88	3,56
Min	12,1	9,00	2,51	3,07
Max	14,9	11,05	3,08	4,39

Таблица 2. Содержание аскорбиновой кислоты, Р-активных веществ, пектинов в ягодах черной смородины новых сортов

Сорт	Аскорбиновая кислота, мг/100 г	Р-активные вещества, мг/100 г				Пектиновые вещества, %
		антоцианы	катехины	лейкоантоцианы	сумма	
«Ажурная»	154,9	201,7	195,9	392,2	789,8	6,30
«Арапка»	110,5	213,0	129,1	385,0	727,1	7,05
«Искушение»	139,4	151,8	106,6	275,0	533,4	6,95
«Креолка»	163,7	251,5	154,9	458,2	864,5	7,40
«Ладушка»	151,8	302,2	166,6	249,8	718,5	9,25
«Орловская серенада»	183,7	226,3	162,5	376,75	765,6	9,90
«Очарование»	110,0	203,0	151,3	302,5	656,7	8,60
Среднее	144,9	221,4	152,4	348,5	722,2	7,92
Min	110,0	151,8	106,6	249,8	533,4	6,3
Max	183,7	302,2	195,9	458,2	864,5	9,9

«креолка», «орловская серенада» имели высокое содержание аскорбиновой кислоты и Р-активных веществ. Сорт «ладушка» отмечен как десертный вследствие наибольшего сахарокислотного коэффициента. По количеству пектинов выделились

сорта «ладушка», «орловская серенада», «очарование». Это обуславливают целесообразность использования новых сортов черной смородины как в свежем виде, так и для производства функциональных пищевых продуктов.

Сведения об авторах

Мясищева Нина Викторовна – кандидат технических наук, доцент кафедры «Технология и организация питания, гостиничного хозяйства и туризма» ФГБОУ ВПО «Государственный университет – учебно-научно-производственный комплекс» (Орел)

E-mail: makarkinanv@mail.ru

Артемова Елена Николаевна – доктор технических наук, профессор кафедры «Технология и организация питания, гостиничного хозяйства и туризма» ФГБОУ ВПО «Государственный университет – учебно-научно-производственный комплекс» (Орел)

E-mail: aln@ostu.ru

Литература

1. *Ермаков А.И. и др.* Методы биохимического исследования растений. – Л.: Агропромиздат, Ленинградское отд., 1987. – 432 с.
2. *Князев С.Д., Огольцова Т.П.* Селекция черной смородины на современном этапе. – Орел: Изд-во ОрелГАУ, 2004. – 238 с.
3. *Поздняков А.Д., Белов В.Ф.* Смородина. – М.: Колос, 1983. – 32 с.
4. *Поплева Е.А.* Смородина и крыжовник. – М.: ИД МСП, 2007. – 176 с.
5. Программа и методика сортоизучения плодовых, ягодных и орехоплодных культур / Под общ. ред. Е.Н. Седова, Т.П. Огольцовой. – Орел: ВНИИСПК, 1999. – 608 с.
6. *Тутельян В.А., Батулин А.К., Мартичник Э.А.* Флавоноиды: содержание в пищевых продуктах, уровень потребления, биодоступность // *Вопр. питания.* – 2004. – № 6. – С. 43–48.
7. Химический состав российских пищевых продуктов: Справочник / Под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. – М.: ДеЛипринт, 2002. – 236 с.

При направлении статьи в редакцию в редакцию журнала «Вопросы питания» необходимо соблюдать следующие правила:

- Текстовый материал представляется отпечатанным в 2 экземплярах и в электронном виде (дискета, диск). Текст на электронных носителях должен быть полностью идентичен прилагаемой принтерной распечатке. Каждый файл на дискете (диске) необходимо проверить на отсутствие вирусов.

- Текст печатается в текстовом редакторе Word шрифтом Times, кеглем 12, через 1,5 интервала на листе А4.

- Статья должна иметь сопроводительное письмо (на бланке, заверенное печатью), подписанное руководителем учреждения, в котором была выполнена работа, или его заместителем. В письме должно быть указано, что материал статьи публикуется впервые.

- Материалы можно присылать в электронном виде на адрес red@ion.ru. Обязательно прилагайте отсканированное сопроводительное письмо (см. выше).

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8–10, обзорной – 10–12 печатных страниц. В основной части оригинальной статьи должны быть выделены разделы «Материал и методы» и «Результаты и обсуждение». Смысловые выделения делаются полужирным шрифтом или курсивом.

- На титульной странице указывается: название статьи (не допускается употребление сокращений в названии статьи); **полностью – фамилия, имя, отчество** (фамилии), должность, ученая степень, ученое звание **каждого автора (авторов)**; принадлежность каждого автора к соответствующему учреждению; **e-mail каждого автора** (если таковых не имеется, указывается e-mail учреждений); **полное название на русском и английском языке**, адреса и телефоны **учреждений**, на базе которых выполнено исследование; инициалы и фамилия руководителя кафедры, клиники, отдела, лаборатории; подписи всех авторов. Необходимо полностью указать фамилию, имя и отчество, телефон и e-mail автора, с которым можно вести переговоры и переписку по поводу представленного в редакцию материала.

- Статья должна содержать **расширенную аннотацию (резюме) на русском языке и английском языке** (объем – 1 печатная страница). В резюме необходимо отразить **цель, материал и методы**, а также основные **результаты** исследования с приведением конкретного цифрового материала.

- В статье **на русском и английском языке** должны быть указаны ключевые слова и полное название учреждения, на базе которого выполнена работа.

- Каждый иллюстративный материал (графики, диаграммы, рисунки, фотографии, таблицы) представляется отдельным файлом на электронных носителях в формате tif или eps, текст-подпись – отдельно в формате Word (с соответствующей нумерацией).

- Графики, диаграммы должны быть только черно-белыми! Представляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых),

либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) представляются отдельным файлом в формате tif. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах), разрешением 300 dpi. **Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются.**

- Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

- Чертежи, диаграммы и таблицы должны иметь принтерную распечатку.

- При использовании цитат, приводимых в статье, в сноске указывается источник цитаты (название издания, год, выпуск, страница).

- При описании лекарственных препаратов указываются международное непатентованное наименование (мнн) и тщательно выверенные дозировки.

- Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристрастным списком литературы, в котором авторы перечисляются в алфавитном порядке (сначала отечественные, затем зарубежные). В списке цитируемой литературы указываются:

- а) для книг – фамилия и инициалы автора, полное название работы, место и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;

- б) для журнальных статей – фамилия и инициалы автора, название журнала, год, том, номер, ссылка на конкретные страницы;

- в) для диссертаций – указывается только автореферат данной диссертации (фамилия и инициалы автора, докторская или кандидатская, полное название работы, год, место издания).

В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При цитировании электронных материалов необходима ссылка на соответствующие интернет-ресурсы – электронные документы, базы данных, порталы, сайты, веб-страницы и т.д. В списке литературы должно не более 2–3 электронных источников.

Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в указателе литературы.

Статьи, оформленные не по данным правилам, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

Плата за публикации рукописей не взимается.

Статьи отправлять по адресу:

109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14, НИИ питания РАМН, **редакция журнала «Вопросы питания»**, для **Вржесинской Оксаны Александровны**