

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 89
№ 5 (531), 2020

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Савенкова Татьяна Валентиновна (г. Москва, Россия)
доктор технических наук, профессор, директор Всероссийского научно-исследовательского института кондитерской промышленности – филиала ФГБУН «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 5 (531), 2020

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

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

Научный редактор
Вржесинская Оксана Александровна
(495) 698-53-30, red@ion.ru

Подписной индекс
каталог «Пресса России»: **88007**

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

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга,
krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 17.
ООО «Фотоэксперт»
115201, г. Москва,
ул. Котляковская, д. 3, стр. 13.
Заказ №

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2020

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 5 (531), 2020

6 times a year.
Founded in 1932.

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

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

Science editor

Vrzhesinskaya O.A.:
(495) 698-53-30, red@ion.ru

Subscription index

in catalogue of "The Press of Russia": 88007

The journal's website:

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga,
krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Circulation of 3000 copies.

Format 60x90 1/8.

Offset printing. 17.

LLC "Photoexpert"

115201, Moscow,

st. Kotlyakovskaya, 3, bld. 13.

Order N

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2020

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

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

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

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

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

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

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)

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

Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)

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

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

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

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

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

Irina V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

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

Magan Naresh (London, United Kingdom)

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

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

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

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)

Doctor of Technical Sciences, Professor, Director of All-Russian Scientific Research Institute of the Confectionery Industry – a Branch of V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems of RAS

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)

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

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Popova T.S. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus)

Turchaninov Denis V. (Omsk, Russia)

Hensel A. (Berlin, Germany)

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

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

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

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Гусева Г.В., Тутельян В.А.

Влияние карнозина и α -липоевой кислоты на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Вистар

Шумакова А.А., Апрытин С.А., Шипелин В.А., Ефимова Е.В., Фесенко З.С., Гмошинский И.В.

Влияние нокаута гена *DAT* на обмен эссенциальных и токсичных микроэлементов у крыс

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Барило А.А., Смирнова С.В.

Сравнительный анализ спектра сенсibilизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам пациентов с псориазом и атопическим дерматитом

Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Санькова М.В., Крючко П.В., Чиликов В.В.

Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани

Петрова Н.А., Каплина А.В., Курзина Е.А., Никифоров В.Г., Федосеева Т.А., Баиров В.Г.

Сравнительный анализ стратегий энтерального питания, направленных на профилактику гастроинтестинальных осложнений у новорожденных с дуктус-зависимыми пороками сердца

Хошбоньяни П.А., Исмаилов И.С., Лейдерман И.Н.

Ключевые проблемы при проведении нутритивной поддержки у пациентов с ишемическим инсультом и нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Андронов С.В., Лобанов А.А., Бичкаева Ф.А., Попов А.И., Фесюн А.Д., Мухина А.А., Рачин А.П., Кочкин Р.А., Лобанова Л.П., Богданова Е.Н., Шадуйко О.М., Никитин М.В.

Традиционное питание и демография в Арктической зоне Западной Сибири

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Бойчук А.В., Будник Т.А., Боярчук О.Р.

Обеспеченность беременных витамином D и ее влияние на антропометрические показатели новорожденного

Марченкова Л.А., Фесюн А.Д., Герасименко М.Ю., Макарова Е.В.

Влияние приема биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у проходящих медицинскую реабилитацию пациентов с высоким риском переломов

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

6 Trushina E.N., Riger N.A., Mustafina O.K., Timonin A.N., Aksenov I.V., Guseva G.V., Tutelyan V.A. 6

Effect of carnosine and α -lipoic acid on hepatocyte apoptosis and the cytokine profile in induced fatty liver disease in Wistar rats

17 Shumakova A.A., Apryatin S.A., Shipelin V.A., Efimova E.V., Fesenko Z.S., Gmoshinski I.V. 17

Influence of the *DAT* gene knockout on exchange of essential and toxic trace elements in rats

DIET TREATMENT

28 Barilo A.A., Smirnova S.V. 28

The comparative analysis of the spectrum of sensitization to food, pollen and fungal allergens in patients with atopic dermatitis and psoriasis

35 Kytko O.V., Dydykina I.S., Sankova M.V., Kryuchko P.V., Chilikov V.V. 35

Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome

44 Petrova N.A., Kaplina A.V., Kurzina E.A., Nikiforov V.G., Fedoseeva T.A., Bairov V.G. 44

Comparative analysis of enteral feeding practices for prevention of gastrointestinal complications in infants with ductus-dependent congenital heart diseases

59 Khoshbonyani P.A., Ismayilov I.S., Leyderman I.N. 59

Key problems of nutritional support in patients with ischemic stroke and nontraumatic intracranial hemorrhage

HYGIENE OF NUTRITION

69 Andronov S.V., Lobanov A.A., Bichkaeva F.A., Popov A.I., Fesyun A.D., Mukhina A.A., Rachin A.P., Kochkin R.A., Lobanova L.P., Bogdanova E.N., Shaduyko O.M., Nikitin M.V. 69

Traditional nutrition and demography in the Arctic zone of Western Siberia

MICRONUTRIENTS IN NUTRITION

80 Boychuk A.V., Budnik T.A., Boyarchuk O.R. 80

Maternal vitamin D status and association with neonatal anthropometric measures

89 Marchenkova L.A., Fesyun A.D., Gerasimenko M.Yu., Makarova E.V. 89

The effect of administration of dietary supplement with calcium and vitamins D₃ and B₆ on calcium homeostasis and falls incidence in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation

Нечаев А.П., Самойлов А.В., Бессонов В.В., Николаева Ю.В., Тарасова В.В., Пилипенко О.В.	101	<i>Nechaev A.P., Samoylov A.V., Bessonov V.V., Nikolaeva Yu.V., Tarasova V.V., Pilipenko O.V.</i>	101
Влияние антиоксидантов в нативной и мицеллированной формах на сроки годности эмульсионного жирового продукта		<i>Influence of antioxidants in native and micelled forms on the shelf life of the emulsion fat product</i>	
ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ		CHEMICAL COMPOSITION OF FOODSTUFFS	
Абрамова И.М., Бессонов В.В., Богачук М.Н., Кривченко В.А., Макаренко М.А., Сокуренок М.С., Соловьев А.О., Туршатов М.В., Шевякова Л.В.	110	<i>Abramova I.M., Bessonov V.V., Bogachuk M.N., Krivchenko V.A., Makarenko M.A., Sokurenko M.S., Solovyov A.O., Turshatov M.V., Shevyakova L.V.</i>	110
Пути повышения пищевой ценности зерновой клетчатки спиртового производства		<i>Ways of nutritional value increasing of distillary grain fiber</i>	
Семипятный В.К., Хуршудян С.А., Галстян А.Г.	119	<i>Semipyatniy V.K., Khurshudyan S.A., Galstyan A.G.</i>	119
Идентификация виноматериалов с защищенным наименованием места происхождения с применением кластерного анализа		<i>The identification of the primal wine production with the protected designation of origin with the appliance of cluster metrics</i>	
ЮБИЛЕИ		ANNIVERSARIES	
Онищенко Геннадий Григорьевич (к 70-летию со дня рождения)	127	<i>Gennadiy G. Onishchenko</i> (to the 70 th anniversary of the birth)	127
Попова Анна Юрьевна (к 60-летию со дня рождения)	129	<i>Anna Yu. Popova</i> (to the 60 th anniversary of the birth)	129
Шарманов Торегельды Шарманович (к 90-летию со дня рождения)	131	<i>Toregel'dy Sh. Sharmanov</i> (to the 90 th anniversary of the birth)	131
ПАМЯТИ ПОКРОВСКОГО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВИЧА		IN MEMORY OF VALENTIN I. POKROVSKIY	
Покровский Валентин Иванович (1929–2020)	134	<i>Valentin I. Pokrovskiy</i> (1929–2020)	134

Для корреспонденции

Трушина Элеонора Николаевна – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва,

Устьинский проезд, д. 2/14

Телефон: (495) 698-53-45

E-mail: trushina@ion.ru

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

Трушина Э.Н.¹, Ригер Н.А.¹, Мустафина О.К.¹, Тимонин А.Н.¹, Аксенов И.В.¹, Гусева Г.В.¹, Тутельян В.А.^{1, 2}

Влияние карнозина и α -липоевой кислоты на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Вистар

Effect of carnosine and α -lipoic acid on hepatocyte apoptosis and the cytokine profile in induced fatty liver disease in Wistar rats

Trushina E.N.¹, Riger N.A.¹, Mustafina O.K.¹, Timonin A.N.¹, Aksenov I.V.¹, Guseva G.V.¹, Tutelyan V.A.^{1, 2}

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

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

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой распространенное заболевание печени, выявляемое примерно у 1/3 населения мира. В связи с этим особую актуальность приобретает вопрос изучения патогенетических факторов развития данного заболевания с целью выбора адекватной лекарственной терапии и применения биологически активных веществ, обладающих антиоксидантными и регулируемыми баланс про-противовоспалительных цитокинов свойствами.

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

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Трушина Э.Н., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Тимонин А.Н., Аксенов И.В., Гусева Г.В., Тутельян В.А. Влияние карнозина и α -липоевой кислоты на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Вистар // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 6–16. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10061

Статья поступила в редакцию 25.05.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The research was carried out at the expense of subsidies for the fulfillment of a state task within the framework of the Program of fundamental scientific research (research topic No. 0529-2019-0058).

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

For citation: Trushina E.N., Riger N.A., Mustafina O.K., Timonin A.N., Aksenov I.V., Guseva G.V., Tutelyan V.A. Effect of carnosine and α -lipoic acid on hepatocyte apoptosis and the cytokine profile in induced fatty liver disease in Wistar rats. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 6–16. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10061 (in Russian)

Received 25.05.2020. **Accepted** 20.09.2020.

Цель исследования – оценка влияния минорных биологически активных веществ: карнозина и α -липовой кислоты – на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль на экспериментальной модели начального этапа развития НАЖБП.

Материал и методы. Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар со средней исходной массой тела 150 ± 10 г. Животные были разделены на 5 групп по 8 крыс в каждой. В течение 8 нед крысы 1-й (контрольной) группы получали полноценный модифицированный рацион АIN93М, в котором соевое масло было заменено на подсолнечное масло и лярд (1:1). Животные опытных групп потребляли высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР), в котором содержание жира составляло 45%, фруктозы – 20% от энергетической ценности рациона. Крысы 2-й группы получали ВКХДР без добавок, 3-й группы – с добавлением карнозина в дозе 75 мг на 1 кг массы тела, 4-й группы – с добавлением α -липовой кислоты в дозе 75 мг на 1 кг массы тела, 5-й группы – с добавлением карнозина и α -липовой кислоты в суммарной дозе 150 мг на 1 кг массы тела. Апоптоз гепатоцитов крыс исследовали методом проточной цитометрии. Окрашивали гепатоциты аннексином V и витальным красителем 7-аминоактиномицином с последующей детекцией на проточном цитофлуориметре. Содержание цитокинов и хемокинов [интерлейкины (IL) -1 α , -10, -17A; колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), макрофагальный белок воспаления 1 α (MIP-1 α) и 3 α (MIP-3 α), хемокин, выделяемый T-клетками при активации (RANTES)] в цитоплазматической фракции ткани печени определяли методом мультиплексного иммуноанализа.

Результаты и обсуждение. На модели начального этапа развития НАЖБП у самцов крыс линии Вистар обнаружена активация процессов апоптоза гепатоцитов по сравнению с животными, получавшими контрольный сбалансированный рацион. Обогащение ВКХДР карнозином и α -липовой кислотой оказало протективный эффект на гепатоциты со снижением интенсивности апоптоза до уровня у крыс контрольной группы. Под влиянием ВКХДР в цитоплазматической фракции ткани печени обнаружено повышение содержания M-CSF и MIP-1 α и снижение уровней MIP-3 α и RANTES, стимулирующих миграцию и дифференцировку различных иммунорегуляторных популяций в паренхиме на раннем этапе формирования жирового гепатоза. При этом снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-17A и IL-1 α и увеличение продуцируемого преимущественно Treg-популяциями IL-10 свидетельствует об отсутствии выраженных воспалительных изменений в печени самцов крыс линии Вистар на начальных этапах развития жировой дистрофии.

Заключение. Обогащение ВКХДР как карнозином, так и α -липовой кислотой у крыс линии Вистар оказало протективный эффект на гепатоциты со снижением интенсивности апоптоза до уровня у крыс контрольной группы. Рост соотношения IL-10/IL-17A свидетельствует об активации противовоспалительных механизмов за счет функционального преобладания Treg-клеток над лимфоцитами Th1/Th17.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, жировой гепатоз, карнозин, α -липовая кислота, цитокины, хемокины

Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) is now a common liver disease affecting about a third of the world's population. In this regard, the issue of studying the pathogenetic factors of the development of this disease in order to select adequate drug therapy and biologically active substances with antioxidant properties regulating the balance of pro- and anti-inflammatory cytokines is of particular relevance.

The aim of the study was to assess the effect of minor biologically active substances – carnosine and α -lipoic acid on hepatocyte apoptosis and the cytokine profile in the experimental model of the initial stage of NAFLD.

Material and methods. The studies were performed on male Wistar rats with initial body weight of 150 ± 10 g. Animals were divided into 5 groups of 8 rats each. Within 8 weeks, rats of the 1st group (control) received a complete modified diet AIN93M, in which soybean oil was replaced with sunflower oil and lard (1:1). Rats of the experimental groups consumed high-calorie choline-deficient diet (HCCDD), in which fat content was 45%, fructose content – 20% of the energy value of the diet. Rats of the 2nd group were fed HCCDD without any supplements, the 3rd group – with the addition of carnosine (75 mg/kg body weight), the 4th group – with the addition of α -lipoic acid (75 mg/kg body weight), the 5th group – with the addition of carnosine and α -lipoic acid in a total dose of 150 mg/kg body weight. The study of rat hepatocyte apoptosis was performed by flow cytometry. Hepatocytes were stained with annexin V and vital dye 7-aminoactinomycin, followed by detection on a flow cytometer. The content of cytokines and chemokines (IL-1 α , IL-10, IL-17A, M-CSF, MIP-1 α , MIP-3 α , RANTES) in the cytoplasmic fraction of liver tissue was determined by multiplex immunoassay.

Results and discussion. On the model of the initial stage of development of NAFLD in male Wistar rats the enrichment of HCCDD with carnosine and α -lipoic acid had demonstrated a protective effect on hepatocytes with a decrease in apoptosis intensity to the level in control rats. Under the influence of HCCDD, an increase in the content of M-CSF and MIP-1 α and a decrease in the levels of MIP-3 α and RANTES, stimulating the migration and differentiation of various immunoregulatory populations to the parenchyma at an early stage of the formation of fatty hepatosis, in the cytoplasmic fraction of liver tissue were detected. Moreover, a decrease in the level of proinflammatory cytokines IL-17A and IL-1 α and an increase in IL-10 produced mainly by Treg-populations indicate the absence of pronounced inflammatory changes in the liver of male Wistar rats at the initial stages of development of fatty dystrophy.

Conclusion. Enrichment of HCCDD with both carnosine and α -lipoic acid in Wistar rats had a protective effect on hepatocytes with a decrease in apoptosis to a level in control rats. The increase in the IL-10/IL-17A ratio indicates the activation of anti-inflammatory mechanisms due to the functional predominance of Treg-cells over Th1/Th17 lymphocytes.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, fatty hepatosis, carnosine, α -lipoic acid, cytokines, chemokines

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время представляет собой распространенное заболевание печени, выявляемое примерно у 1/3 населения мира [1, 2]. Патогенез НАЖБП представлен сложными механизмами, включающими запуск

процессов воспаления и гибели гепатоцитов (некроз, апоптоз), инсулинорезистентности, активации клеток Купфера, фиброгенеза, в ходе которых формируется неалкогольный стеатогепатит, затем трансформирующийся в фиброз и цирроз печени. В основе развития

НАЖБП лежит периферическая инсулинорезистентность, способствующая накоплению жиров в печени и повышению уязвимости ее клеток ко многим факторам, таким как окислительный стресс, с последующим перекисным окислением липидов [3]. Высококалорийное питание у генетически предрасположенных лиц вызывает выраженную постпрандиальную гиперлипидемию, а также активацию липолиза и, как следствие, избыточное образование свободных жирных кислот [4]. Избыток свободных жирных кислот приводит к ингибированию Na^+/K^+ -аденозинтрифосфатов (АТФазы), угнетению гликолиза, разобщению окислительного фосфорилирования, активации PPAR- α (рецепторов, активируемых пероксисомным пролифератором- α) пути утилизации избытка свободных жирных кислот. При снижении защитных свойств мембраны гепатоцитов происходит прямое или опосредованное окислительным стрессом повреждение митохондрий, апоптоз и некроз гепатоцитов. Апоптоз может быть опосредован либо внешним (рецепторным) путем, либо внутренним (митохондриальным) путем, основанным на повреждении клеточных органелл. Оба пути реализуются через единый механизм, индуцируемый расщеплением каспазы-3. В клетках печени апоптоз индуцируется связыванием поверхностных рецепторов смерти, в том числе Fas (CD95), рецепторов фактора некроза опухоли 1 (TNF-R1) и рецепторов родственного фактору некроза опухоли апоптоз-индуцирующего лиганда (TRAIL-R1 и -R2) [5, 6]. В исследовании на мышах линии C57BL/6J, которые потребляли рацион с высоким содержанием фруктозы (35% по калорийности) в течение 3 нед, обнаружена активация процесса апоптоза гепатоцитов, подтвержденная повышением соотношения белков Bax/Bcl2 и активности поли(АДФ-рибозо)полимеразы (PARP-1), соответственно, в 2 и 1,5 раза по сравнению с данными показателями в контрольной группе мышей, находившихся на стандартном полноценном рационе [7]. В настоящее время показатели апоптоза рассматриваются в качестве перспективных биомаркеров прогрессирования НАЖБП [8–10].

При прогрессировании НАЖБП основными медиаторами воспалительного процесса являются цитокины. Некоторым из них, например интерлейкину-6 (IL-6) и фактору некроза опухоли альфа (TNF- α), отводится ключевая роль в этом процессе [11–13]. Провоспалительные цитокины способны стимулировать воспаление, а также регулировать апоптоз и некроз клеток печени, индуцировать фиброз. Члены семейства TNF-белков, в том числе TNF- α , CD95L, TRAIL (TNF SF10), – наиболее известные индукторы апоптоза гепатоцитов. TNF- α является ключевым фактором в прогрессировании НАЖБП, в частности неалкогольного стеатогепатита (НАСГ). Известно, что TNF- α способен инициировать апоптоз и некроз гепатоцитов, но при отсутствии жировой дистрофии этого не происходит, так как TNF- α -целевые гены обычно экспрессируются на минимальном уровне [14]. Изучению цитокинового профиля в сыворотке крови при жировой дистрофии печени и прогрессировании НАЖБП с формированием фиброза и цирроза посвя-

щено большое количество исследований. Однако спектр и механизмы регуляции изменений цитокинов и хемокинов в печени на начальных этапах развития жирового гепатоза остаются неизученными.

В связи с этим **целью** исследования была оценка влияния минорных биологически активных веществ: карнозина и α -липовой кислоты – на апоптоз гепатоцитов и цитокиновый профиль на экспериментальной модели начального этапа развития НАЖБП на крысах.

Материал и методы

Исследования проводили на крысах-самцах линии Вистар со средней исходной массой тела 150 ± 10 г. Животные были разделены на 5 групп по 8 крыс в каждой. В течение 8 нед крысы 1-й (контрольной) группы получали полноценный модифицированный рацион AIN93M, в котором соевое масло заменено на подсолнечное масло и лядд (1:1) (энергетическая ценность рациона – 3,9 ккал/г сухого корма). Содержание жира в рационе составляло 9% от его энергетической ценности. Крысы 2-й группы потребляли высококалорийный холинодефицитный рацион (ВКХДР), содержание жира в котором составляло 45%, фруктозы – 20% от энергетической ценности рациона (энергетическая ценность рациона – 4,9 ккал на 1 г сухого корма). Крысы 3-й группы получали ВКХДР с добавлением карнозина (L-Carnosine, степень чистоты – не менее 99%; Qingdao Samin Chemical Co., LTD, КНР) в дозе 75 мг на 1 кг массы тела. Крысы 4-й группы получали ВКХДР с добавлением α -липовой кислоты (DL- α -Lipoic acid, степень чистоты – не менее 99%; Chem-Impex International, Inc., США) в дозе 75 мг на 1 кг массы тела. Крысы 5-й группы получали ВКХДР с добавлением комплекса карнозин – липовая кислота (соотношение карнозин/липовая кислота – 52/48; патент RU 2 647 435 С2; ФГБНУ «Научный центр неврологии», РФ) в суммарной дозе 150 мг на 1 кг массы тела. Среднесуточное потребление сухого корма животными, получавшими полноценный рацион (1-я группа), составило 19 г; потребление ВКХДР крысами 2–5-й групп составило в среднем 16 г сухого корма на крысу в сутки.

Крысы находились в пластиковых клетках с подстилкой из опилок при температуре от 20 до 24 °С, влажности воздуха 45–65%, искусственном освещении с равной продолжительностью светлого и темного периодов. Животные получали воду *ad libitum*, рацион – из расчета 20 г сухого корма на крысу в сутки. Наблюдение за поедаемостью корма, общим состоянием животных: внешним видом, поведением, двигательной активностью, качеством шерстного покрова проводили ежедневно; массу тела крыс измеряли еженедельно. По окончании эксперимента предварительно анестезированных эфиром животных умерщвляли путем декапитации. Условия содержания и работы с животными соответствовали действующим российским требованиям (ГОСТ 33044-2014 Принципы надлежащей лабораторной практики).

Исследование апоптоза гепатоцитов крыс проводили методом проточной цитометрии. Суспензию гепатоцитов получали с помощью автоматической системы для механической гомогенизации ткани BD Medimachine (Becton Dickinson and Company, США). Однократно отмывали клетки забуференным фосфатами 0,15 М раствором хлорида натрия, pH 7,2–7,4 (PBS) и готовили пробу с концентрацией клеток $1 \times 10^6/\text{см}^3$. Гепатоциты окрашивали конъюгированным с флуорохромом аннексином V (AnV-FITC) и витальным красителем 7-аминоактиномицином (7-AAD) (Beckman Coulter, США) с последующей детекцией на проточном цитофлуориметре FC-500 (Beckman Coulter, США). Иссеченные кусочки печени и клеточную суспензию в процессе работы хранили на льду. Результаты представлены в виде процентного соотношения живых клеток и гепатоцитов, находящихся на разных стадиях апоптоза на 100 000 просчитанных объектов в каждом образце.

Содержание цитокинов и хемокинов [интерлейкины (IL) -1 α , -10, -17A; колониестимулирующий фактор макрофагов (M-CSF), макрофагальный белок воспаления 1 α (MIP-1 α), макрофагальный белок воспаления 3 α (MIP-3 α), хемокин, выделяемый Т-клетками при активации (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted, RANTES) в цитоплазматической фракции ткани печени, приготовленной по ранее описанной методике] [15] определяли методом мультиплексного иммуноанализа с использованием базового набора Bio-Plex Pro™ Reagent Kit V, дополняемого реагентами Bio-Plex Pro™ (Rat Cytokine IL-1 α Set, Rat Cytokine IL-10 Set, Rat Cytokine IL-17A Set, Rat Cytokine M-CSF Set, Rat Cytokine MIP-1 α Set, Rat Cytokine MIP-3 α Set, Rat Cytokine RANTES Set) (Bio-Rad Laboratories, Inc., США), на анализаторе Luminex 200 (Luminex Corporation, США) по технологии xMAP с использованием программного обеспечения Luminex xPONENT Version 3.1.

Статистический анализ данных выполняли с использованием двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA в пакете программ SPSS 20.0 (IBM, США). Гипотезу о различии функции распределения дан-

ных в сравниваемых группах дополнительно проверяли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Различия принимали за достоверные на уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования апоптоза гепатоцитов экспериментальных животных представлены в таблице.

Как следует из представленных в таблице данных, у животных 2-й группы, которые получали ВКХДР, показатели апоптоза гепатоцитов статистически значимо ($p < 0,05$) отличались от показателей у крыс контрольной группы (по относительному содержанию живых и мертвых клеток, сумме клеток в апоптозе).

Изученные показатели апоптоза гепатоцитов у крыс 3-й группы, которым в рацион ВКХДР добавляли карнозин (β -аланил-L-гистидин) в количестве 75 мг на 1 кг массы тела, не имели статистически значимых отличий от показателей животных контрольной группы, но имели статистически значимо ($p < 0,05$) большее относительное содержание живых клеток и, соответственно, меньшее относительное содержание клеток в апоптозе по сравнению с показателями апоптоза у животных 2-й группы (см. таблицу).

Мембранопротекторные и антиоксидантные свойства карнозина служат основой для использования в терапии широкого спектра заболеваний, патогенетическим фактором развития которых является окислительный стресс. Установлено наличие у карнозина супероксидперехватывающей активности, способности нейтрализовать синглетный кислород и гидроксил-радикал, сохранять активность мембранных ферментов в условиях индукции перекисного окисления [16]. Особенность карнозина заключается в сочетании прямых антиоксидантных эффектов, направленных на нейтрализацию активных форм кислорода, с одной стороны, и модулирующего действия на активность вовлеченных в развитие окислительного стресса ферментов – с другой [17]. Кроме того, в исследованиях *in vitro* установлено положительное влияние карнозина

Апоптоз гепатоцитов экспериментальных животных, % ($M \pm m$)

Apoptosis of hepatocytes in experimental animals, % ($M \pm m$)

Группа животных <i>Group of animals</i>	Живые клетки <i>Living cells</i>	«Ранний» апоптоз <i>“Early” apoptosis</i>	«Поздний» апоптоз <i>“Late” apoptosis</i>	Сумма клеток в апоптозе <i>Total number of cells in apoptosis</i>	Мертвые клетки <i>Dead cells</i>
1-я	94,33±0,52	4,99±0,46	0,45±0,09	5,33±0,48	0,21±0,06
2-я	92,36±0,76*	6,35±0,54	0,60±0,11	6,95±0,64*	0,69±0,14*
3-я	94,54±0,29**	4,73±0,22**	0,39±0,09	5,11±0,27**	0,34±0,10**
4-я	93,19±1,18	5,96±0,90	0,75±0,57	6,75±1,43	0,09±0,05***, ***
5-я	95,3±0,40**	4,21±0,35**	0,31±0,04**	4,53±0,37**	0,15±0,03**

Примечание. Статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя: * – контрольной группы; ** – 2-й группы; *** – 3-й группы. Обозначения: живые клетки – AnV-FITC-/7-AAD-; «ранний» апоптоз – AnV-FITC+/7-AAD-; «поздний» апоптоз – AnV-FITC+/7-AAD+; мертвые клетки – AnV-FITC-/7-AAD+.

Note. Statistically significant difference ($p < 0.05$) compared with: * – control group; ** – 2nd group; *** – 3rd group. Designations: Living cells – AnV-FITC-/7-AAD-; «Early» apoptosis – AnV-FITC+/7-AAD-; «Late» apoptosis – AnV-FITC+/7-AAD+; Dead cells – AnV-FITC-/7-AAD+.

на выживаемость и пролиферацию клеток 1608hTERT (клон иммортализованных фибробластов кожи человека) [18].

Показатели апоптоза гепатоцитов у крыс 4-й группы, которым в рацион ВКХДР добавляли α -липовую кислоту (75 мг на 1 кг массы тела), не имели статистически значимых различий с показателями животных контрольной группы (см. таблицу). По сравнению с показателями апоптоза у крыс 2-й группы обнаружено уменьшение процента мертвых клеток ($p < 0,05$). Известно, что α -липовая кислота является коэнзимом митохондриального мультиферментного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование α -кетокислот. Она выполняет роль липофильного антиоксиданта, при введении в организм восстанавливается до дигидролиповой кислоты, которая и обеспечивает нейтрализацию супероксидов [19, 20]. На модели ревматоидного артрита у крыс [21] выявлено увеличение активности каспаз в мышцах экспериментальных животных. Так, активность каспазы-3 и каспазы-8 возрастала соответственно в 3,1 и 2,6 раза по сравнению с показателями контрольных животных. Внутривентральное введение α -липовой кислоты в дозе 35 мг на 1 кг массы тела сопровождалось уменьшением активности этих ферментов соответственно в 1,4 и 1,3 раза по сравнению с животными контрольной группы. Снижение уровня апоптотических процессов в присутствии α -липовой кислоты авторы объясняют уменьшением интенсивности свободнорадикального окисления. Данный эффект рассматривается авторами не только как самостоятельный антиоксидантный потенциал α -липовой кислоты за счет наличия двух тиоловых групп в молекуле, но и как положительное воздействие на функционирование других антиоксидантных систем в организме.

Совместное введение в рацион крыс 5-й группы, которые получали ВКХДР, карнозина и α -липовой кислоты оказало ингибирующий эффект на развитие апоптоза гепатоцитов (см. таблицу). Все изученные показатели апоптоза не отличались от таковых у крыс контрольной группы и имели статистически значимые отличия по всем изученным параметрам апоптоза от показателей крыс 2-й опытной группы (см. таблицу).

Полученные результаты свидетельствуют о протективном эффекте биологически активных веществ: карнозина и α -липовой кислоты – при их раздельном и совместном добавлении в рацион крыс на апоптоз гепатоцитов при морфологически подтвержденном жировом гепатозе (данные не приводятся).

При анализе цитокинового профиля в цитоплазматической фракции ткани печени у животных 2-й группы, получавших ВКХДР, выявлено статистически значимое повышение содержания IL-10, M-CSF и MIP-1 α ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (рис. 1, 2). Уровни цитокинов IL-1 α , IL-17A и хемокинов MIP-3 α , RANTES статистически значимо снизились ($p < 0,05$) по сравнению с этими показателями у крыс контрольной группы (см. рис. 1, 2).

При добавлении в рационы карнозина уровни IL-10 и MIP-1 α сохранялись повышенными ($p < 0,05$), а содержание IL-17A, IL-1 α и RANTES в цитоплазматической фракции ткани печени оставалось сниженным (см. рис. 1, 2) по сравнению с контролем ($p < 0,05$), при этом содержание IL-17A ($p < 0,1$) и IL-1 α ($p < 0,05$) было ниже по сравнению с показателем 2-й группы животных. Содержание в печени MIP-3 α возвращалось к контрольным значениям. Добавка в рационы α -липовой кислоты способствовала снижению содержания IL-10 ($p < 0,1$) и увеличению RANTES ($p < 0,1$) до уровней в контрольной группе. При этом уровень MIP-1 α увеличился ($p < 0,05$), а содержание IL-17A, IL-1 α , M-CSF и MIP-3 α уменьшилось (см. рис. 1, 2; $p < 0,05$) по сравнению с животными, потреблявшими контрольный рацион. При сравнении данных с показателями животных 2-й группы обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение содержания IL-17A, IL-1 α и M-CSF и тенденция к повышению уровня MIP-1 α ($p < 0,1$).

Совместное обогащение рациона крыс карнозином и α -липовой кислотой привело к снижению ($p < 0,05$) уровней IL-10, IL-1 α , MIP-3 α и RANTES по сравнению с контрольной группой (см. рис. 1, 2). Продукция и содержание MIP-1 α оставались выше по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а уровни IL-17A и M-CSF не отличались от показателей 1-й группы (см. рис. 1, 2). При сравнении с показателями крыс 2-й группы статистически значимые отличия ($p < 0,05$) отмечены только в снижении содержания IL-10 и MIP-3 α .

Отношение уровня IL-10, продуцируемого преимущественно Treg-лимфоцитами, к IL-17A, основная часть которого является показателем секреторной активности Th17 [22], возрастало по сравнению с контролем как на фоне потребления ВКХДР, так и при введении в рацион α -липовой кислоты и карнозина (рис. 3; $p < 0,05$). При сочетании в рационе α -липовой кислоты и карнозина статистически значимого увеличения IL-10/IL-17A по сравнению с контролем не выявлено.

Несбалансированное питание и избыточное накопление жировых отложений приводят к тканевой гипоксии в результате дисрегуляции в молекулярных механизмах гомеостаза жирных кислот, митохондриальной дисфункции и развитию окислительного стресса. Прогрессирующее ожирение и вызванное гипоксией хроническое воспаление сопровождаются регуляторными нарушениями в инсулинозависимом сигнальном пути и становятся основными причинами тканевой резистентности к инсулину [23]. Указанные изменения в зависимости от степени выраженности нарушений обмена веществ тесно связаны с механизмами цитокиновой регуляции метаболизма при формирующемся ожирении, вызывая цитокиновую дисрегуляцию. Жировая дистрофия неадипозных тканей приводит к увеличению клеточной миграции из кровяного русла в очаги адипогенеза, активации элементов тканевой стромы и лимфоидных органов к продукции факторов, регулирующих вялотекущее воспаление [24, 25]. За счет этого наблюдается рост одних и снижение содержания дру-

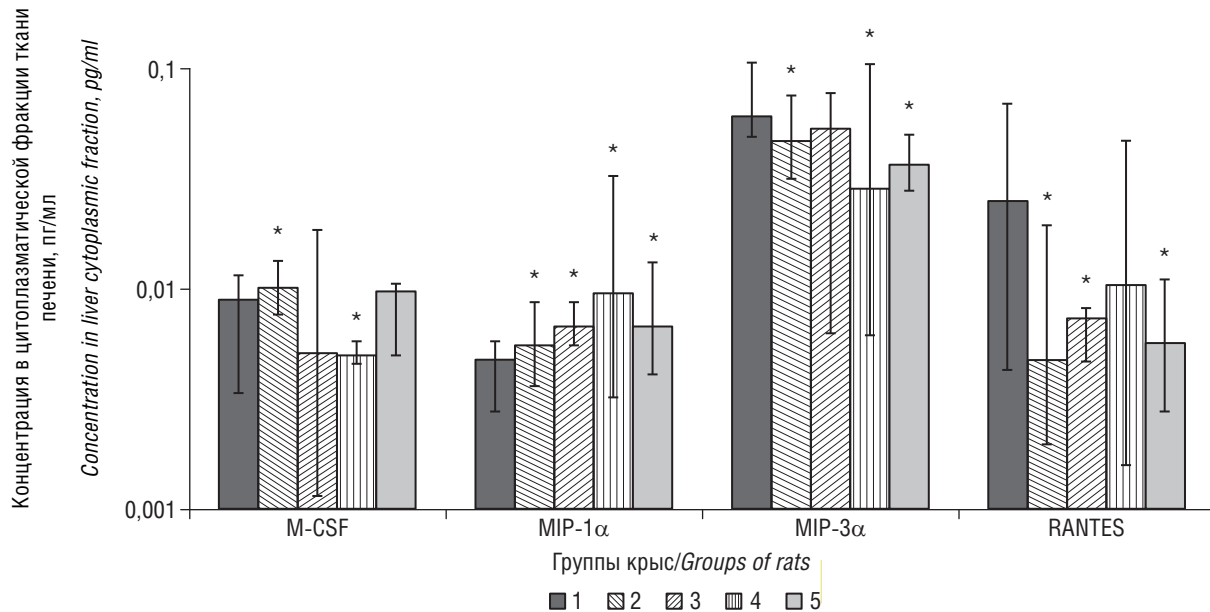


Рис. 1. Содержание в ткани печени колониестимулирующего фактора макрофагов (M-CSF), макрофагального белка воспаления 1α (MIP-1α) и 3α (MIP-3α), хемокина, выделяемого Т-клетками при активации (RANTES) [Me (min–max)]

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в сравнении с показателем контрольной группы.

Fig. 1. The content in liver tissue: macrophage colony stimulating factor (M-CSF), macrophage inflammatory protein-1α (MIP-1α), macrophage inflammatory protein-3α (MIP-3α), regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted (RANTES) [Me (min–max)]

* – $p < 0.05$ – compared with control group.

гих цитокинов в цитоплазматической фракции ткани печени под влиянием ВКХДР, карнозина и α-липовоевой кислоты (см. рис. 1–3).

Печень, состоящая на 20% из непаренхиматозных клеток, кроме обеспечения метаболического гомеостаза, участвует в регуляции иммунитета и иммунной толерантности. В избыточном накоплении жировых включений и формировании гепатоза с апоптотическими изменениями паренхимы, особенно при потреблении животными ВКХДР (см. таблицу), ведущая роль принадлежит синусоидальным эндотелиальным клеткам (HSC). Кроме того, в этих процессах участвуют дендритные клетки, макрофаги и мигрирующие из сосудистого русла гранулоциты, моноциты и лимфоидные популяции [26, 27]. С этим согласуется обнаруженное среди хемокинов в печени статистически значимое возрастание содержания M-CSF при потреблении крысами ВКХДР и уровня MIP-1α при всех опытных рационах по сравнению с контролем (см. рис. 1). Напротив, содержание хемоаттрактантов для лимфоидных популяций MIP-3α и RANTES может не увеличиваться, а снижаться на начальных этапах жирового гепатоза (см. рис. 1) [28].

Активация и способность синусоидальных скоплений HSC к росту и накоплению липидов не зависит ни от исследуемой модели, ни от характера альтерирующего воздействия (пищевое, токсическое и т.п.). Установлено, что этот феномен гипертрофии тесно связан с продукцией коллагена и степенью выраженности фиброза в печени [29, 30].

При развитии жирового гепатоза в HSC активируется экспрессия большого числа генов (в частности, *Ki-67*, *CXCL14*, семейство ингибиторов апоптоза – IAP, холестерин 25-гидроксилаза и многих др.), регулирующих процессы пролиферации и играющих защитную роль в выживаемости непаренхиматозных клеток печени при развитии фиброзных изменений [26].

Активация, или супрессия, генов хемокинов CCL3 (MIP-1α), CCL4 (MIP-3α), CLL5 (RANTES), изменение содержания которых обнаружено в нашем исследовании (см. рис. 1, 2), а также активация семейства лигандов CXCL14 выступают при жировой дистрофии важнейшими сигналами для мобилизации иммунных клеток в очаги воспаления и формирующейся фиброзно-дистрофической трансформации паренхимы печени [28]. Кроме того, позитивная индукция сигнальных путей: холестерин 25-гидроксилаза (CH25H), транскрипционные факторы (sterol regulatory element-binding protein) SREBP-1 и SREBP-2 – способствует приобретению HSC схожего с адипоцитами фенотипа и избыточному накоплению липидов [29, 30].

Среди интерлейкинов в печени крыс 2-й группы выявлено значимое ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-17A и IL-1α и прогрессивный рост продуцируемого преимущественно Treg-популяциями IL-10 (см. рис. 2). Это можно расценить как косвенные признаки отсутствия явных воспалительных изменений в печени на начальном этапе жировой дистрофии. На ранних этапах жировой трансформации печеночные дендритные клетки (DCs), распознав присутствующие в очагах воспаления

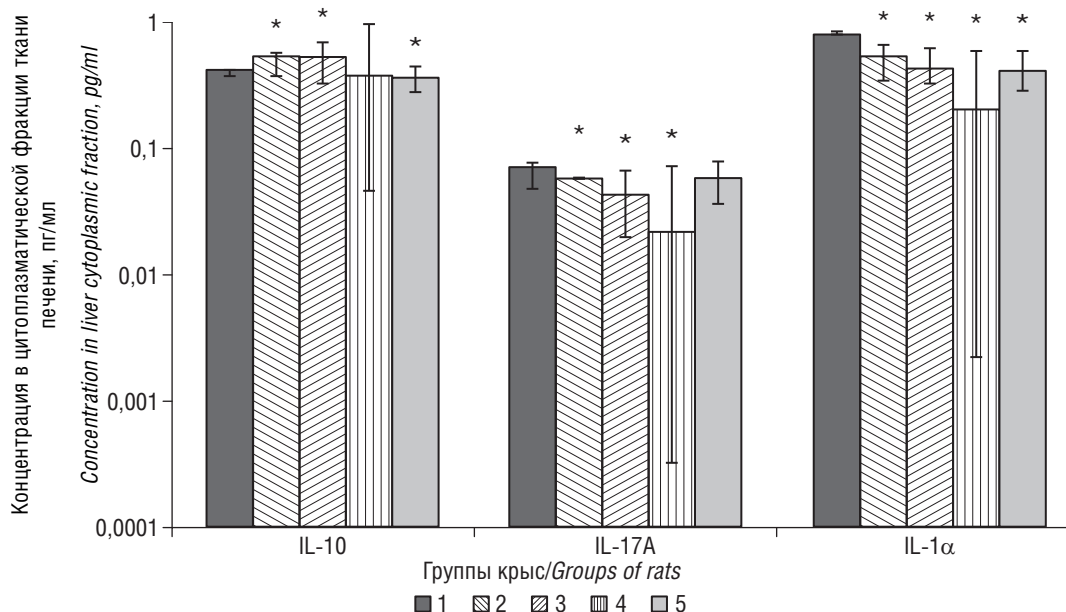


Рис. 2. Содержание в ткани печени интерлейкинов IL-10, IL-17A и IL-1α [Me (min–max)]

* – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в сравнении с показателем контрольной группы.

Fig. 2. Content of interleukins in liver tissue: IL-10, IL-17A и IL-1α [Me (min–max)]

* – $p < 0.05$ – compared with control group.

антигены (процесс, как и активация непаренхиматозных клеток, неспецифичен), активируют цитокиновые сети позитивной дифференцировки и миграции Treg за счет нарастания продукции и увеличения общего и тканевого (преимущественно в селезенке) содержания IL-10. При дистрофических изменениях в печени (независимо от этиологического фактора) неизбежно происходят морфофункциональные изменения в селезенке [25, 31, 32]. В результате нарастает содержание в печени IL-10 и соотношение IL-10/IL-17A за счет активации Treg-популяций на фоне как ВКХДР, так и добавления антиоксидантов. Дисрегуляция и блокада этих механизмов при прогрессировании инсулинорезистентности и ожирении приводят к формированию очагов фиброза, повышению выброса провоспалительных факторов, метаболическим нарушениям и печеночной дисфункции [27].

Снижение содержания цитокинов IL-17A и IL-1α в печени крыс 3-й и 4-й групп по сравнению с крысами 2-й группы и контрольной, увеличение соотношения IL-10/IL-17A свидетельствует о том, что используемые в рационах биологически активные вещества: карнозин и α-липовая кислота – способны уменьшать воспалительные изменения при наблюдаемой жировой дистрофии печени на фоне ВКХДР. Однако механизмы положительного влияния этих добавок различаются и не до конца изучены. В частности, α-липовая кислота – природный эндогенный антиоксидант, действует как агонист PPAR-γ, уменьшая проявления окислительного стресса. Предполагается, что α-липовая кислота может оказывать метаболический и иммуномодулирующий эффект при воспалительных процессах различного генеза.

Было показано, что α-липовая кислота значительно снижает процентное содержание Th1 и Th17. Напротив, наблюдается стимуляция дифференцировки и созревания Treg-популяций в селезенке и системная индукция PPAR-γ сигнальных путей с ингибированием воспалительных реакций [33]. При этом на рис. 1 показано, что добавление в рацион α-липовой кислоты вызывает тенденцию к росту хемоаттрактанта для лимфоцитов RANTES по сравнению с крысами, потреблявшими ВКХДР. На моделях с депрессией генов PPAR-γ/α или блокадой PPAR в печени, напротив, наблюдаются избыточное накопление липидов с развитием жирового гепатоза и воспалительная трансформация паренхимы [34].

Карнозин, как и α-липовая кислота, является природным антиоксидантом и обладает способностью улучшать метаболические процессы на моделях диабета у животных. Механизмы этого влияния до сих пор не полностью расшифрованы. Было показано, что карнозин снижает уровень циркулирующего связывающего инсулиноподобного фактора роста 1 (IGFBP1) и экспрессию этого белка в печени за счет прямой супрессии индуцируемого гипоксией фактора-1α (HIF-1α) – центрального медиатора, индуцирующего продукцию IGFBP1 на фоне гипоксии. С другой стороны, карнозин повышает уровень циркулирующего инсулина, и за счет снижения содержания глюкозы возрастает его концентрация в плазме [35]. Уровень IGFBP1 увеличивается системно и в печени при воспалительных процессах, окислительном стрессе и ожирении. Этот белок вовлечен в регуляцию процессов апоптоза в печени. Инсулин, уровень которого возрастает при добавлении карнозина,

прямо супрессирует промоутеры IGFBP1 – протеинкиназу B (Akt) и транскрипционный фактор FoxO1 (Forkhead box O1). Медиаторы воспаления: TNF- α , IL-1 α , IL-1 β и IL-6 – способны индуцировать экспрессию mPDK и продукцию IGFBP1 *in vitro*. Семейство IL-1 – основные индукторы биосинтеза IGFBP1 при воспалении [36]. Снижение содержания IL-1 α ($p < 0,05$ в сравнении с контролем и со 2-й группой) и IL-17A ($p < 0,05$ с контролем, $p < 0,1$ со 2-й группой) за счет потребления животными карнозина можно расценить как инсулинонезависимый путь редукции уровня IGFBP1 в механизмах супрессии воспаления, уменьшения количества клеток в апоптозе и улучшения метаболических процессов при жировом гепатозе. Однако стоит отметить, что при сочетанном применении карнозина и α -липовой кислоты в дозе 150 мг на 1 кг массы тела не удалось достичь суммирования противовоспалительных эффектов, наблюдаемых при раздельном использовании данных биологически активных веществ.

Под влиянием ВКХДР у крыс 2-й группы в цитоплазматической фракции ткани печени обнаружено повышение содержания M-CSF и MIP-1 α и снижение уровней MIP-3 α и RANTES, стимулирующих миграцию и дифференцировку различных иммунорегуляторных популяций в паренхиму на раннем этапе формирования жирового гепатоза. При этом снижение уровня провоспалительных цитокинов IL-17A и IL-1 α и увеличение содержания IL-10 свидетельствуют об отсутствии выраженных воспалительных изменений в печени самцов крыс линии Вистар на начальных этапах развития жировой дистрофии.

Заключение

Обогащение ВКХДР как карнозином, так и α -липовой кислотой у крыс линии Вистар оказало протективный эффект на гепатоциты со снижением интенсивности

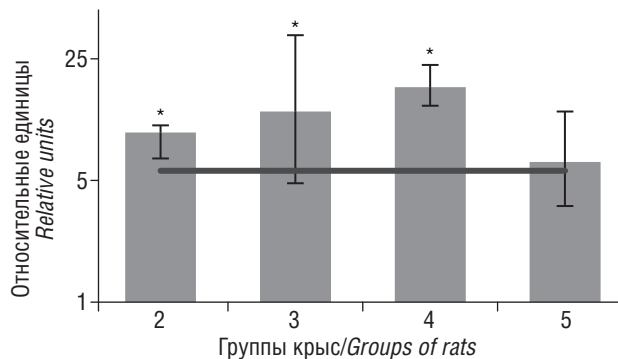


Рис. 3. Изменение соотношения IL-10/IL-17A

Прямая линия – IL-10/IL-17A в контрольной группе; * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в сравнении с показателем контрольной группы.

Fig. 3. Changes in the IL-10 / IL-17A ratio

Straight line – IL-10/IL-17A in the control group; * – $p < 0.05$ – compared with control group.

апоптоза до уровня у крыс контрольной группы. Рост соотношения IL-10/IL-17A свидетельствует об активации противовоспалительных механизмов за счет функционального преобладания Treg-клеток над лимфоцитами Th1/Th17.

Апоптоз гепатоцитов при алиментарно-индуцированной дистрофии печени является определяющим фактором развития прогрессирующих форм неалкогольного жирового гепатоза. В связи с этим особую актуальность приобретает вопрос выбора адекватной лекарственной терапии и применения биологически активных веществ, обладающих антиоксидантными и регулирующими баланс про- и противовоспалительных цитокинов свойствами.

Сведения об авторах

Трушина Элеонора Николаевна (Eleonora N. Trushina) – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: trushina@ion.ru

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

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

E-mail: riger@ion.ru

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

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

E-mail: mustafina@ion.ru

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

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

E-mail: andrey8407@mail.ru

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

Аксенов Илья Владимирович (Ilya V. Aksekov) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: aksekov@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4567-9347>

Гусева Галина Владимировна (*Galina V. Guseva*) – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории энзимологии питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mailbox@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4643-9698>

Тутельян Виктор Александрович (*Viktor A. Tutelyan*) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», заведующий кафедрой гигиены питания и токсикологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tutelyan@ion.ru

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

Литература

- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2015. № 6. С. 31–41.
- Fierbinteanu-Braticevici C., Moldoveanu A., Petrisor A., Diaconu S. Nonalcoholic fatty liver disease: one entity, multiple impacts on liver health // *Cell Biol. Toxicol.* 2017. Vol. 33. P. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10565-016-9361-x>
- Duvnjak M., Lerotic I., Barcic N. et al. Pathogenesis and management issues for nonalcoholic fatty liver disease // *World Gastroenterol.* 2007. Vol. 13. P. 4539–4550.
- Кособян Е.П., Смирнова О.М. Современные концепции патогенеза неалкогольной жировой болезни печени // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 55–64.
- Ribeiro P.S., Cortez-Pinto H., Solá S. et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF- κ B in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients // *Am. J. Gastroenterol.* 2004. Vol. 99, N 9. P. 1708–1717. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40009.x>
- Guicciardi M.E., Gores G.J. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression // *Semin. Liver Dis.* 2010. Vol. 30, N 4. P. 402–410. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267540>
- Choi Y., Abdelmegeed M.A. et al. Diet high in fructose promotes liver steatosis and hepatocyte apoptosis in C57BL/6J female mice: Role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress // *Food Chem. Toxicol.* 2017. Vol. 103. P. 111–121. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.02.039>
- Курбатова И.В., Топчиева Л.В., Дуданова О.П., Шиповская А.А. Биохимические и молекулярно-генетические показатели воспаления и апоптоза при циррозе печени как исходе прогрессирования неалкогольного стеатогепатита // *Терапевтический архив.* 2019. Т. 91, № 4. С. 21–27. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000057>
- Neuman M.G., Cohen L.B., Nanau R.M. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease // *Can. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2014. Vol. 28, N 11. P. 607–618. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/757929>
- Дуданова О.П., Шиповская А.А., Курбатова И.В. Маркеры печеночно-клеточного повреждения и воспаления при ранней форме неалкогольной жировой болезни печени // *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017. № 3. С. 16–20.
- Braunersreuther V., Viviani G.L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease // *World J. Gastroenterol.* 2012. Vol. 18. P. 727–735.
- Топчиева Л.В., Курбатова И.В., Дуданова О.П., Соколовская А.А., Шиповская А.А. Полиморфизм генов провоспалительных цитокинов (TNF, IL6) и их рецепторов (TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL6R) и неалкогольная жировая болезнь печени // *Труды Карельского научного центра РАН.* 2017. № 5. С. 3–22. DOI: <https://doi.org/10.17076/eb568>
- Neurath M.F., Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation-associated cancer // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011. Vol. 22. P. 83–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.02.003>
- Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343. P. 1467–1476.
- Lake B.G. Preparation and characterization of microsomal fractions for studies on xenobiotic metabolism // *Biochemical Toxicology – a Practical Approach* / eds K. Snell, B. Mullock. Oxford : IRL Press, 1987. Ch. 8. P. 183–215.
- Болдырев А.А. Карнозин и защита тканей от окислительного стресса. Москва : Диалог-МГУ, 1999. 362 с.
- Болдырев А.А., Стволинский С.Л., Федорова Т.Н. Карнозин: эндогенный физиологический корректор активности антиоксидантной системы организма // *Успехи физиологических наук.* 2007. Т. 38, № 3. С. 57–71.
- Вишнякова Х.С., Бабижаев М.А., Алипер А.М. и др. Стимуляция пролиферации карнозином: клеточный и транскриптомный подход // *Молекулярная биология.* 2014. Т. 48, № 5. С. 824–833.
- Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 2015. Vol. 93. P. 1021–1027. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0353>
- Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липовая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полинейропатии в стационаре и поликлинике // *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2017. № 3. С. 50–55.
- Крыльский Е.Д., Попова Т.Н., Кирилова Е.М., Сафонова О.А. Воздействие липоевой кислоты на активность каспаз, показатели иммунного и антиоксидантного статуса при ревматоидном артрите у крыс // *Биоорганическая химия.* 2016. Т. 42, № 4. С. 431–439.
- Lee G.R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 3. Article ID E730. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030730>
- Yi Z., Bishop G.A. Regulatory role of CD40 in obesity-induced insulin resistance // *Adipocyte.* 2014. Vol. 4, N 1. P. 65–69. DOI: <https://doi.org/10.4161/adip.32214>
- Lee B.C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance // *Biochim. Biophys. Acta.* 2014. Vol. 1842, N 3. P. 446–462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.017>
- Gotoh K., Inoue M., Masaki T. et al. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver // *Diabetes.* 2012. Vol. 61, N 8. P. 1994–2003. DOI: <https://doi.org/10.2337/db11-1688>
- Trefts E., Gannon M., Wasserman D.H. The liver // *Curr. Biol.* 2017. Vol. 27, N 21. P. R1147–R1151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
- Ma M., Duan R., Zhong H. et al. The crosstalk between fat homeostasis and liver regional immunity in NAFLD // *J. Immunol. Res.* 2019. Vol. 2019. Article ID 3954890. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3954890>
- Dembic Z. *The Cytokines of the Immune System.* Cambridge : Academic Press, 2015. 320 p.

29. Hoffmann C., Djerir N., Danckaert A. et al. Hepatic stellate cell hypertrophy is associated with metabolic liver fibrosis // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 3850. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60615-0>
30. De Minicis S., Seki E., Uchinami H. et al. Gene expression profiles during hepatic stellate cell activation in culture and in vivo // *Gastroenterology.* 2007. Vol. 132, N 5. P. 1937–1946.
31. Kashani A., Salehi B., Anghesom D. et al. Spleen size in cirrhosis of different etiologies // *J. Ultrasound Med.* 2015. Vol. 34, N 2. P. 233–238. DOI: <https://doi.org/10.7863/ultra.34.2.233>
32. Li L., Duan M., Chen W. et al. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets // *J. Transl. Med.* 2017. Vol. 15, N 1. P. 111–120.
33. Wang K.C., Tsai C.P., Lee C.L. et al. α -Lipoic acid enhances endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor- γ to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in mice // *Clin. Sci. (Lond.).* 2013. Vol. 125, N 7. P. 329–340. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20120560>
34. Stec D.E., Gordon D.M., Hipp J.A. et al. Loss of hepatic PPAR α promotes inflammation and serum hyperlipidemia in diet-induced obesity // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2019. Vol. 317, N 5. P. R733–R745. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajp-regu.00153.2019>
35. Forsberg E.A., Botusan I.R., Wang J. et al. Carnosine decreases IGF1 production in db/db mice through suppression of HIF-1 // *J. Endocrinol.* 2015. Vol. 225, N 3. P. 159–167. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0571>
36. Shi L., Banerjee D., Dobierzewska A. et al. Direct regulation of IGF-binding protein 1 promoter by interleukin-1 β via an insulin- and FoxO-1-independent mechanism // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 310, N 8. P. E612–E623. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00289.2015>

References

1. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., et al. The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in patients with outpatient practice in the Russian Federation: the results of the DIREG 2 study. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015; (6): 31–41. (in Russian)
2. Fierbinteanu-Braticevici C., Moldoveanu A., Petrisor A., Diaconu S. Nonalcoholic fatty liver disease: one entity, multiple impacts on liver health. *Cell Biol Toxicol.* 2017; 33: 5–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10565-016-9361-x>
3. Duvnjak M., Lerotic I., Barcic N., et al. Pathogenesis and management issues for nonalcoholic fatty liver disease. *World Gastroenterol.* 2007; 13: 4539–50.
4. Kosobyan E.P., Smirnova O.M. Modern concepts of the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease. *Sakharniy diabet* [Diabetes Mellitus]. 2010; (1): 55–64. (in Russian)
5. Ribeiro P.S., Cortez-Pinto H., Solá S., et al. Hepatocyte apoptosis, expression of death receptors, and activation of NF- κ B in the liver of nonalcoholic and alcoholic steatohepatitis patients. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99 (9): 1708–17. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2004.40009.x>
6. Guicciardi M.E., Gores G.J. Apoptosis as a mechanism for liver disease progression. *Semin Liver Dis.* 2010; 30 (4): 402–10. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1267540>
7. Choi Y., Abdelmegeed M.A., et al. Diet high in fructose promotes liver steatosis and hepatocyte apoptosis in C57BL/6J female mice: Role of disturbed lipid homeostasis and increased oxidative stress. *Food Chem Toxicol.* 2017; 103: 111–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.02.039>
8. Kurbatova I.V., Topchieva L.V., Dudanova O.P., Shipovskaya A.A. Biochemical and molecular genetic indicators of inflammation and apoptosis in liver cirrhosis as an outcome of the progression of non-alcoholic steatohepatitis. *Terapevticheskiy arkhiv* [Therapeutic Archive]. 2019; 91 (4): 21–7. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.04.000057> (in Russian)
9. Neuman M.G., Cohen L.B., Nanau R.M. Biomarkers in nonalcoholic fatty liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28 (11): 607–18. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/757929>
10. Dudanova O.P., Shipovskaya A.A., Kurbatova I.V. Markers of hepatic cell damage and inflammation in the early form of non-alcoholic fatty liver disease. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga* [Gastroenterology of Saint Petersburg]. 2017; (3): 16–20. (in Russian)
11. Braunersreuther V., Viviani G.L., Mach F., Montecucco F. Role of cytokines and chemokines in non-alcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2012; 18: 727–35.
12. Topchieva L.V., Kurbatova I.V., Dudanova O.P., Sokolovskaya A.A., Shipovskaya A.A. Gene polymorphism of pro-inflammatory cytokines (TNF, IL6) and their receptors (TNFRSF1A, TNFRSF1B, IL6R) and non-alcoholic fatty liver disease. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN* [Transactions of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]. 2017; (5): 3–22. DOI: <https://doi.org/10.17076/eb568> (in Russian)
13. Neurath M.F., Finotto S. IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2011; 22: 83–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2011.02.003>
14. Tilg H., Diehl A.M. Cytokines in alcoholic and nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1467–76.
15. Lake B.G. Preparation and characterization of microsomal fractions for studies on xenobiotic metabolism. In: K. Snell, B. Mullock (eds). *Biochemical Toxicology – a Practical Approach.* Oxford: IRL Press, 1987; 8: 183–215.
16. Boldyrev A.A. Carnosine and the protection of tissues from oxidative stress. Moscow: Dialog-MGU, 1999: 362 p. (in Russian)
17. Boldyrev A.A., Stvolinskiy S.L., Fedorova T.N. Carnosine: an endogenous physiological corrector of the activity of the antioxidant system of the body. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk* [Advances of the Physiological Sciences]. 2007; 38 (3): 57–71. (in Russian)
18. Vishnyakova Kh.S., Babizhaev M.A., Aliper A.M., et al. Stimulation of proliferation by carnosine: a cellular and transcriptomic approach. *Molekulyarnaya biologiya* [Molecular Biology]. 2014; 48 (5): 824–33. (in Russian)
19. Rochette L., Ghibu S., Muresan A., Vergely C. Alpha lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015; 93: 1021–7. DOI: <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0353>
20. Strokov I.A., Fokina A.S. Alpha-lipoic acid is the main pharmacological treatment of diabetic polyneuropathy in a hospital and clinic. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova* [Korsakov's Journal of Neurology and Psychiatry]. 2017; (3): 50–5. (in Russian)
21. Kryl'skiy E.D., Popova T.N., Kirilova E.M., Safonova O.A. The effect of lipoic acid on caspase activity, indicators of the immune and antioxidant status in rat rheumatoid arthritis. *Bioorganicheskaya khimiya* [Bioorganic Chemistry]. 2016; 42 (4): 431–9. (in Russian)
22. Lee G.R. The balance of Th17 versus treg cells in autoimmunity. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (3): E730. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19030730>
23. Yi Z., Bishop G.A. Regulatory role of CD40 in obesity-induced insulin resistance. *Adipocyte.* 2014; 4 (1) : 65–9. DOI: <https://doi.org/10.4161/adip.32214>
24. Lee B.C., Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842 (3): 446–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.05.017>
25. Gotoh K., Inoue M., Masaki T., et al. A novel anti-inflammatory role for spleen-derived interleukin-10 in obesity-induced inflammation in white adipose tissue and liver. *Diabetes.* 2012; 61 (8): 1994–2003. DOI: <https://doi.org/10.2337/db11-1688>

26. Trefts E., Gannon M., Wasserman D.H. The liver. *Curr Biol.* 2017; 27 (21): R1147–51. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.09.019>
27. Ma M., Duan R., Zhong H., et al. The crosstalk between fat homeostasis and liver regional immunity in NAFLD. *J Immunol Res.* 2019; 2019: 3954890. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/3954890>
28. Dembic Z. *The Cytokines of the Immune System.* Cambridge: Academic Press, 2015. 320 p.
29. Hoffmann C., Djerir N., Danckaert A., et al. Hepatic stellate cell hypertrophy is associated with metabolic liver fibrosis. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 3850. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-60615-0>
30. De Minicis S., Seki E., Uchinami H., et al. Gene expression profiles during hepatic stellate cell activation in culture and in vivo. *Gastroenterology.* 2007; 132 (5): 1937–46.
31. Kashani A., Salehi B., Anghesom D., et al. Spleen size in cirrhosis of different etiologies. *J Ultrasound Med.* 2015; 34 (2): 233–8. DOI: <https://doi.org/10.7863/ultra.34.2.233>
32. Li L., Duan M., Chen W., et al. The spleen in liver cirrhosis: revisiting an old enemy with novel targets. *J Transl Med.* 2017; 15 (1): 111–20.
33. Wang K.C., Tsai C.P., Lee C.L., et al. α -Lipoic acid enhances endogenous peroxisome-proliferator-activated receptor- γ to ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis in mice. *Clin Sci (Lond).* 2013; 125 (7): 329–40. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20120560>
34. Stec D.E., Gordon D.M., Hipp J.A., et al. Loss of hepatic PPAR α promotes inflammation and serum hyperlipidemia in diet-induced obesity. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2019; 317 (5): R733–45. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00153.2019>
35. Forsberg E.A., Botusan I.R., Wang J., et al. Carnosine decreases IGFBP1 production in db/db mice through suppression of HIF-1. *J Endocrinol.* 2015; 225 (3): 159–67. DOI: <https://doi.org/10.1530/JOE-14-0571>
36. Shi L., Banerjee D., Dobierzewska A., et al. Direct regulation of IGF-binding protein 1 promoter by interleukin-1 β via an insulin- and FoxO-1-independent mechanism. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2016; 310 (8): E612–23. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00289.2015>

Для корреспонденции

Шумакова Антонина Александровна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-68
 E-mail: antonina_sh@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1373-4436>

Шумакова А.А.¹, Апрытин С.А.¹, Шипелин В.А.¹, Ефимова Е.В.², Фесенко З.С.², Гмошинский И.В.¹

Влияние нокаута гена *DAT* на обмен эссенциальных и токсичных микроэлементов у крыс

Influence of the *DAT* gene knockout on exchange of essential and toxic trace elements in rats

Shumakova A.A.¹, Apryatin S.A.¹, Shipelin V.A.¹, Efimova E.V.², Fesenko Z.S.², Gmshinski I.V.¹

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

² Институт трансляционной биомедицины Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», 199034, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

² Institute of Translational Biomedicine, Saint Petersburg State University, 199034, St. Petersburg, Russian Federation

*Поддержание энергетического гомеостаза организма, по современным данным, осуществляется при активном участии дофаминергических нейронов центральной нервной системы (ЦНС). Синтез и обмен дофамина (ДА) происходит как в головном мозге, так и в периферических тканях. Нарушение синтеза и метаболизма ДА рассматривается в качестве звена порочного круга, формирующегося при развитии индуцированного диетой ожирения. По современным данным, ряд эссенциальных и токсичных микроэлементов, таких как Cd, Al, As, Mn, Fe, Cu, Zn, активно участвует в обмене ДА в мозге, периферических органах и тканях. Одним из способов оценить эту взаимосвязь является сравнение изменений в микроэлементном статусе организма при потреблении гиперкалорийных рационов животными с нормальным и нарушенным транспортом ДА. В роли последних могут выступать животные с нокаутом гена транспортера ДА (*DAT*), осуществляющего реабсорбцию ДА с последующим запасанием в составе секреторных гранул.*

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 17-16-01043).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Шумакова А.А., Апрытин С.А., Шипелин В.А., Ефимова Е.В., Фесенко З.С., Гмошинский И.В. Влияние нокаута гена *DAT* на обмен эссенциальных и токсичных микроэлементов у крыс // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 17–27. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10062

Статья поступила в редакцию 30.04.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The work was supported by the Russian Scientific Foundation (grant No. 17-16-01043).

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Shumakova A.A., Apryatin S.A., Shipelin V.A., Efimova E.V., Fesenko Z.S., Gmshinski I.V. Influence of the *DAT* gene knockout on exchange of essential and toxic trace elements in rats. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 17–27. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10062 (in Russian)

Received 30.04.2020. **Accepted** 20.09.2020.

Цель работы – исследование в сравнительном аспекте содержания ряда эссенциальных и токсичных элементов в головном мозге, печени и почках крыс, различающихся по аллельным вариантам гена *DAT*, в условиях потребления сбалансированного и имеющего избыточную удельную энергетическую ценность рациона.

Материал и методы. Исследования проводили на 30 самцах крыс нокаутной линии *DAT-KO* (гомозиготы *DAT*^{-/-} и гетерозиготы *DAT*^{+/-}) возрастом 8–10 нед и 13 самцах крыс аутбредной линии Вистар (*DAT*^{+/+}) того же возраста. Животные были разделены на 6 групп и получали на протяжении 62 дней полусинтетический рацион, содержащий эссенциальные элементы в составе солевой смеси, или высокожировой высокоуглеводный рацион (ВУВЖР) с 30% содержанием жира и 20% раствором фруктозы вместо питьевой воды. Содержание 16 микроэлементов (Fe, Mg, Cu, Mn, Co, Se, Zn, Cr, V, Cs, Ag, Al, Cd, As, Pb, Ni) в печени, почках и головном мозге крыс с нокаутом гена транспортера дофамина *DAT*: гомозигот (*DAT*^{-/-}) и гетерозигот (*DAT*^{+/-}), а также крыс «дикого типа» (*DAT*^{+/+}) линии Вистар определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты и обсуждение. В печени нокаут *DAT* приводил к возрастанию содержания As, Cd, Co и Cs и снижению Fe; в почках – к повышению уровней Pb, As, Cd и Se, в головном мозге – к возрастанию содержания большинства изученных микроэлементов, включая Pb, As, Cs, Al и Cu.

Заключение. На фоне потребления ВУВЖР влияние нокаута *DAT* на содержание ряда элементов было более выражено по сравнению с потреблением контрольного рациона. Выявленные изменения содержания микроэлементов у нокаутных по *DAT* крыс рассматриваются в аспекте влияния обмена ДА в ЦНС и в периферических тканях на статус микроэлементов.

Ключевые слова: транспортер дофамина, нокаут, крысы, микроэлементы, печень, почки, головной мозг, ИСП-МС

The maintenance of energy homeostasis of the body according to modern data is carried out with the active participation of dopaminergic neurons of the central nervous system. The synthesis and metabolism of dopamine (DA) occurs both in the brain and in peripheral tissues. Violation of the synthesis and metabolism of DA is considered as a link in the vicious cycle which it formed during the development of diet-induced obesity. According to modern data, a number of essential and toxic trace elements, such as Cd, Al, As, Mn, Fe, Cu, Zn, are actively involved in the exchange of DA in the brain and peripheral organs and tissues. One way to assess this relationship is to compare changes in the microelement status of the organism when consuming hypercaloric diets in animals with normal and impaired DA transport. The latter can be animals with a knockout of the DAT transporter gene, which performs DA reabsorption with subsequent storage in the composition of secretory granules.

The aim is a comparative study of the content of a number of essential and toxic elements in the brain, liver, and kidneys of rats that differ in the allelic variants of the *DAT* gene fed balanced diet and the diet with an excess of energy value.

Material and methods. The study was carried out on 30 male rats of the *DAT-KO* knockout line (homozygotes *DAT*^{-/-} and heterozygotes *DAT*^{+/-}), 8–10 weeks old, and 13 males rats of the outbred Wistar line (*DAT*^{+/+}) of the same age. For 62 days the animals (6 groups) received a semi-synthetic diet containing essential elements in the salt mixture or a similar high-fat-high-carbohydrate diet (HFCD) with 30% fat and 20% fructose solution instead of drinking water. The content of 16 trace elements (Fe, Mg, Cu, Mn, Co, Se, Zn, Cr, V, Cs, Ag, Al, Cd, As, Pb, Ni) were determined by inductively coupled plasma mass spectrometry in the liver, kidneys, and brain of rats with a knockout of the dopamine *DAT* transporter gene: homozygotes (*DAT*^{-/-}) and heterozygotes (*DAT*^{+/-}), as well as wild-type rats (*DAT*^{+/+}) of the Wistar strain.

Results and discussion. In the liver, *DAT* knockout led to an increase in the content of As, Cd, Co, and Cs and a decrease in Fe; in the kidneys – to an increase in the levels of Pb, As, Cd and Se, in the brain – an increase in the content of most of the studied trace elements, including Pb, As, Cs, Al and Cu.

Conclusion. Against the background of consumption of HFCD, the effect of *DAT* knockout on the content of a number of elements was more pronounced compared with the consumption of the control diet. The revealed changes in the trace element content in *DAT* knockout rats are considered in terms of the effect of DA metabolism in the central nervous system and in peripheral tissues on the status of trace elements.

Keywords: dopamine transporter, knockout, rats, trace elements, liver, kidney, brain, ICP-MS

Поддержание энергетического гомеостаза организма, по современным данным, осуществляется при активном участии дофаминергических нейронов центральной нервной системы (ЦНС) [1, 2]. Синтез и обмен дофамина (ДА) происходит как в головном мозге, так и в периферических тканях, однако для процессов нейрорендокринной регуляции энергетического обмена, чувства голода и насыщения, пищевого поведения значимо только образование и метаболизм ДА в головном мозге, поскольку этот биогенный амин сам по себе практически не проходит через гематоэнцефалический барьер. Нарушение синтеза и метаболизма ДА рассматривается в качестве звена порочного круга, формирующегося при развитии индуцированного диетой ожирения [3].

По современным данным, ряд эссенциальных и токсичных микроэлементов, таких как Cd [4], As [5], Cu, Zn

[6], Fe [6, 7], Al [8, 9], активно участвует в обмене ДА в мозге, в периферических органах и тканях. В связи с этим возникает вопрос о связи известных изменений в микроэлементном гомеостазе при ожирении [10] с функционированием дофаминергической системы ЦНС.

Одним из способов, позволяющих оценить эту взаимосвязь, является сравнение изменений в микроэлементном статусе организма при потреблении гиперкалорийных рационов животными с нормальным и нарушенным транспортом ДА. В роли последних могут выступать животные с нокаутом гена транспортера ДА (*DAT*), осуществляющего реабсорбцию ДА с последующим запасанием в составе секреторных гранул. У крыс и мышей с нокаутом гена *DAT* обратный захват ДА блокируется, следствием чего является возрастание его локальной концентрации в синаптической щели, что при-

водит к резкому повышению локомоторной активности [11] и к другим поведенческим особенностям [12]. Общее содержание ДА в головном мозге таких животных, напротив, снижено, а содержание его метаболитов: диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и гомованилиновой кислоты (HVA) – увеличено [11] вследствие повышения их потребления клетками микроглии.

Цель работы – исследование в сравнительном аспекте содержания ряда эссенциальных и токсичных элементов в головном мозге, печени и почках крыс, различающихся по аллельным вариантам гена *DAT*, в условиях потребления сбалансированного и имеющего избыточную удельную энергетическую ценность рациона.

Материал и методы

Дизайн эксперимента. Исследования проводили на 30 самцах крыс (возраст 10–12 нед) нокаутной линии *DAT-KO* (гомозиготы *DAT*^{-/-} и гетерозиготы *DAT*^{+/-}), полу-

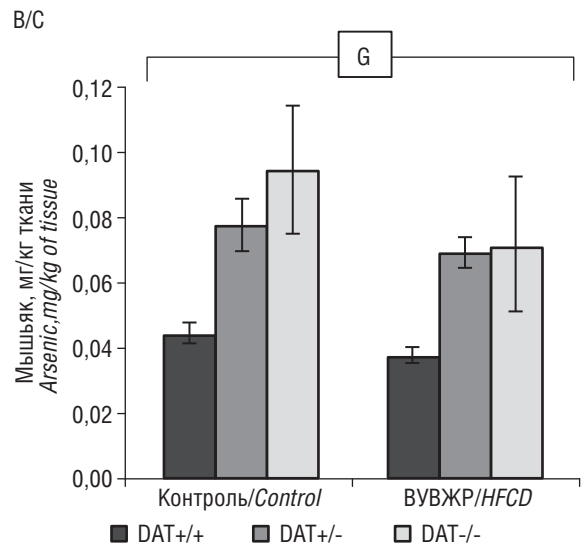
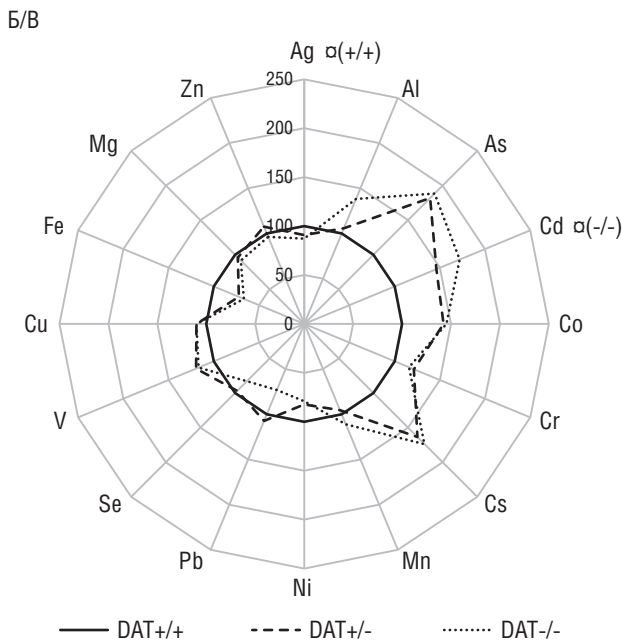
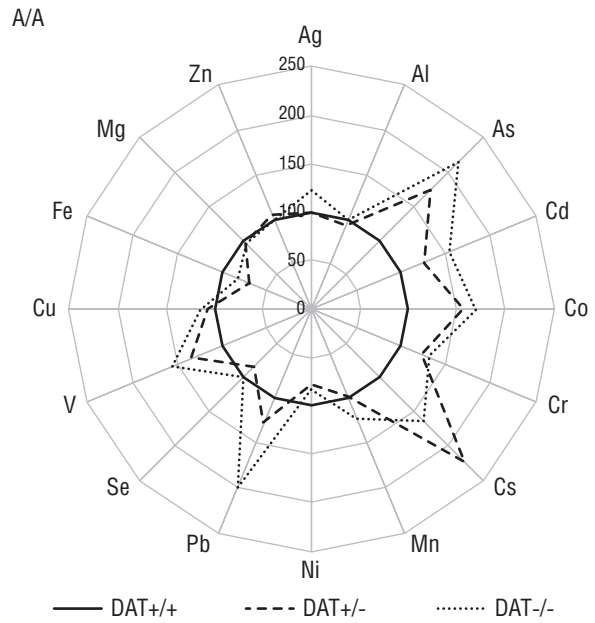


Рис. 1. (Начало) Содержание микроэлементов в печени крыс. Сравнение «микроэлементных портретов» ткани печени (лепестковые диаграммы) для животных с различными аллельными вариантами гена *DAT* (*DAT*^{+/+}, *DAT*^{+/-}, *DAT*^{-/-}), получавших сбалансированный рацион (А) и высокожировой высокоуглеводный рацион (ВУВЖР) (Б), % от величины для группы *DAT*^{+/+}. Среднее ($M \pm m$) содержание мышьяка в ткани печени крыс опытных групп (В)

* – статистически значимое различие с соответствующей по рациону группой *DAT*^{+/+} ($p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни). Горизонтальные скобки – распределение показателя в группах неоднородно по факторам генотип (G) и рациона (D) и их комбинации для охватываемого диапазона ($p < 0,05$, двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA); □ – изъято 1 значение в группе для указанного (в скобках) генотипа.

Fig. 1. (Part 1) The content of trace elements in rat liver. Comparison of «microelement portraits» of liver tissue (petal diagrams) for animals with different allelic variants of the *DAT* gene (*DAT*^{+/+}, *DAT*^{+/-}, *DAT*^{-/-}), receiving a balanced diet (A) and high-fat-high-carbohydrate diet (HFCD) (B), per cent value of *DAT*^{+/+} group. The average ($M \pm m$) content in the rat liver tissue of arsenic (C)

* – the difference with the corresponding diet group *DAT*^{+/+} is significant ($p < 0,05$, Mann–Whitney U-test). Horizontal brackets – the distribution of the indicator in groups is heterogeneous by genotype (G) and diet (D) factors and their combinations for the covered range ($p < 0.05$, ANOVA two-way analysis of variance); □ – 1 value in the group was removed for the indicated (in brackets) genotype.

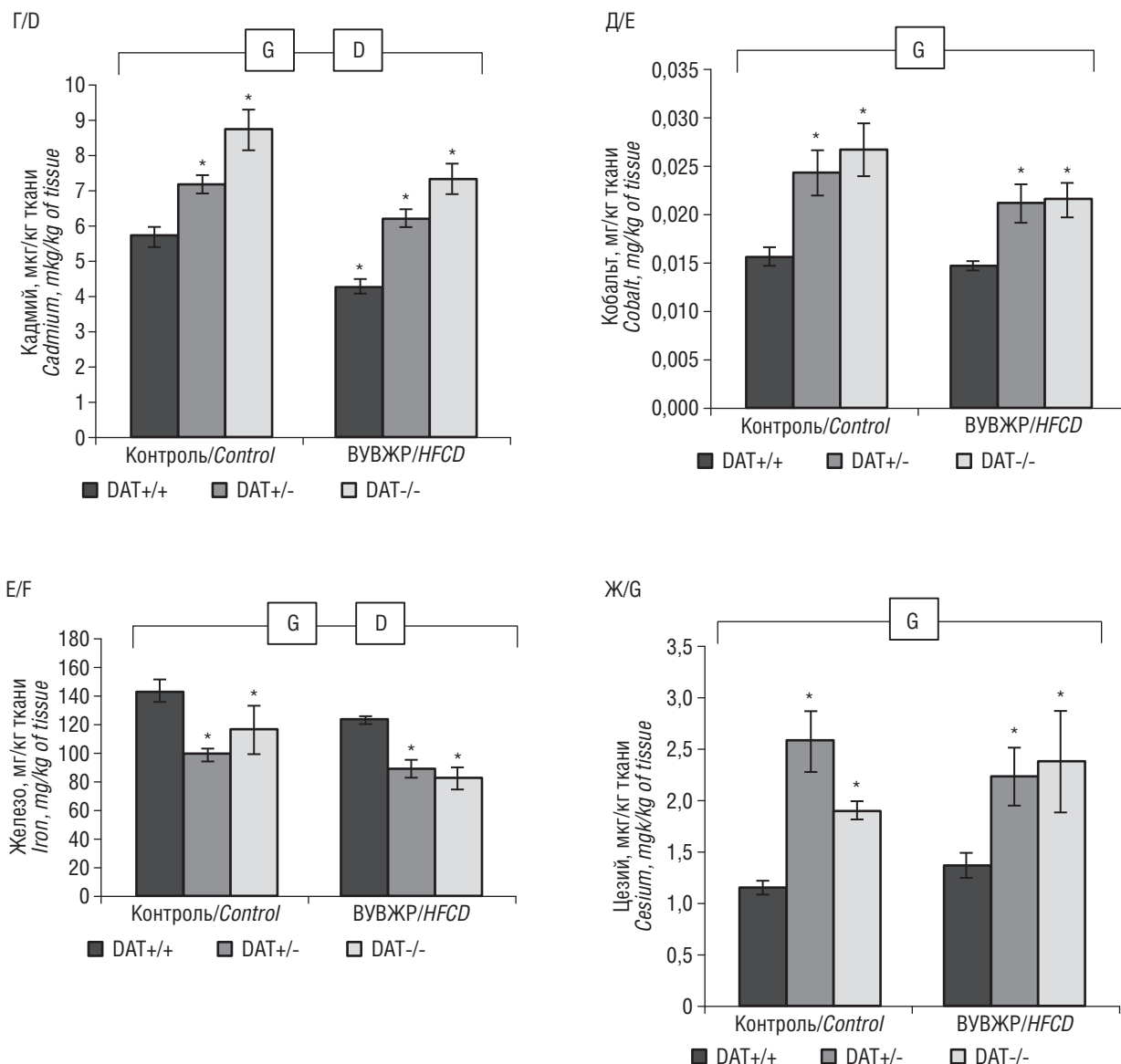


Рис. 1. (Окончание) Содержание микроэлементов в печени крыс. Среднее ($M \pm m$) содержание в ткани печени крыс опытных групп кадмия (Г), кобальта (Д), железа (Е) и цезия (Ж)

* – статистически значимое различие с соответствующей по рациону группой DAT+/+ ($p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни). Горизонтальные скобки – распределение показателя в группах неоднородно по факторам генотип (G) и рацион (D) и их комбинации для охватываемого диапазона ($p < 0,05$, двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Fig. 1. (Part 2) The content of trace elements in rat liver. The average ($M \pm m$) content in the rat liver tissue of cadmium (D), cobalt (E), iron (F) and cesium (G)

* – the difference with the corresponding diet group DAT+/+ is significant ($p < 0.05$, Mann–Whitney U-test). Horizontal brackets – the distribution of the indicator in groups is heterogeneous by genotype (G) and diet (D) factors and their combinations for the covered range ($p < 0.05$, ANOVA two-way analysis of variance).

ченных из вивария Института трансляционной биомедицины СПбГУ (г. Санкт-Петербург), а также 13 самцах крыс аутбредной линии Вистар (DAT+/+) того же возраста, полученных из питомника Филиала «Столовая» ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России». Животные были разделены в общей сложности на 6 групп: 1-я и 2-я – крысы с генотипом DAT+/+, 3-я и 4-я – DAT+/-, 5-я и 6-я – DAT-/. Числен-

ность указанных групп составила соответственно 7, 6, 11, 8, 5 и 6 особей. В течение 62 дней животные 1, 3 и 5-й групп (контроль) получали полусинтетический сбалансированный рацион по AIN93M [13], 2, 4 и 6-й групп – высокоуглеводный высокожировой рацион (ВУВЖР) с содержанием жиров 30% по массе сухих веществ и заменой питьевой воды на 20% раствор фруктозы. Данный рацион является моделью рациона питания с избытком

насыщенных жиров и сахаров, характерного для населения развитых стран [12]. Рацион, воду и раствор фруктозы представляли в режиме свободного доступа. Минеральные вещества в состав всех рационов вносили в виде унифицированной солевой смеси, состав которой представлен в таблице. При приготовлении солевой смеси применяли реактивы, указанные в таблице, соответствующие ГОСТ и имеющие квалификацию чистоты х.ч. или ос.ч. Воду для питья животных и приготовления рационов получали в установке обратного осмоса «Milli-RO» (Waters, США).

Крыс содержали по 1 (DAT^{-/-}) или 2 (остальные животные) особи в клетках из поликарбоната при 12/12-часовом режиме освещенности и температуре воздуха 22±1 °C. Массу тела определяли еженедельно на электронных весах с точностью ±1 г.

Предварительное классифицирование крыс DAT-KO по генотипу DAT выполняли согласно траектории их движения в установке «Открытое поле» (Panlab Harvard

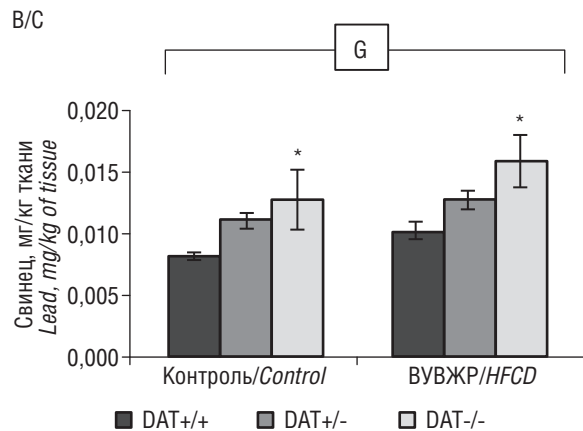
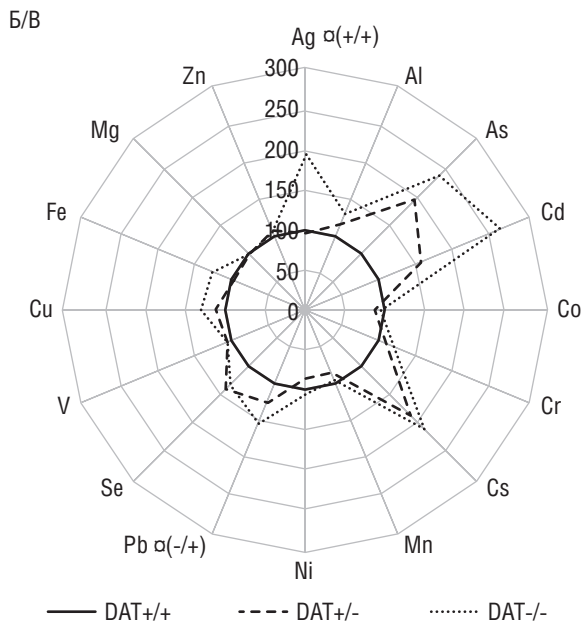
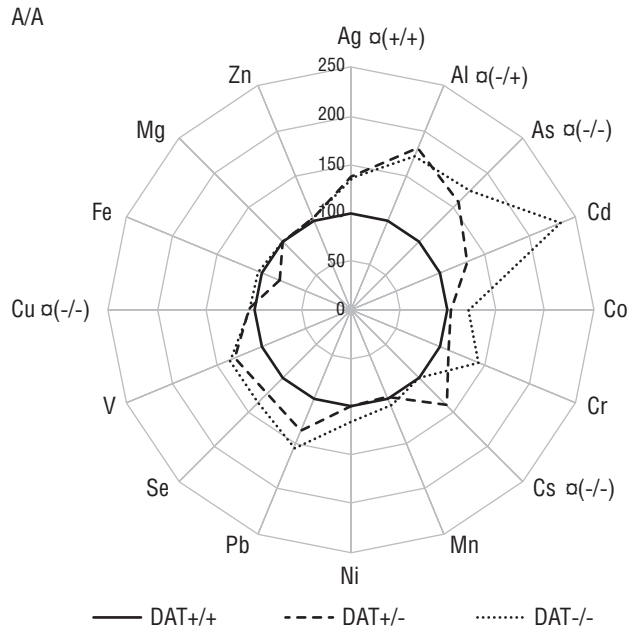


Рис. 2. (Начало) Содержание микроэлементов в почках крыс. Сравнение «микроэлементных портретов» ткани почек (лепестковые диаграммы) для животных с различными аллельными вариантами гена *DAT* (DAT^{+/+}, DAT^{+/-}, DAT^{-/-}), получавших сбалансированный рацион (А) и высокожировой высокоуглеводный рацион (ВУВЖР) (Б), % от величины для группы DAT^{+/+}. Среднее ($M \pm m$) содержание свинца в ткани почек крыс опытных групп (В)

* – статистически значимое различие с соответствующей по рациону группой DAT^{+/+} ($p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни). Горизонтальные скобки – распределение показателя в группах неоднородно по факторам генотип (G) и рацион (D) и их комбинации для охватываемого диапазона ($p < 0,05$, двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA); □ – изъято 1 значение в группе для указанного (в скобках) генотипа.

Fig. 2. (Part 1) The content of trace elements in the kidneys of rats. Comparison of «microelement portraits» of kidney tissue (petal diagrams) for animals with different allelic variants of the *DAT* gene (DAT^{+/+}, DAT^{+/-}, DAT^{-/-}), receiving a balanced diet (A) and high-fat-high-carbohydrate diet (HFCD) (B), per cent value of DAT^{+/+} group. The average ($M \pm m$) content in rat kidney tissue of lead (C)

* – the difference with the corresponding diet group DAT^{+/+} is significant, $p < 0,05$, Mann–Whitney U-test). Horizontal brackets – the distribution of the indicator in groups is heterogeneous by genotype (G) and diet (D) factors and their combinations for the covered range, $p < 0,05$, ANOVA two-way analysis of variance; □ – 1 value in the group was removed for the indicated (in brackets) genotype.

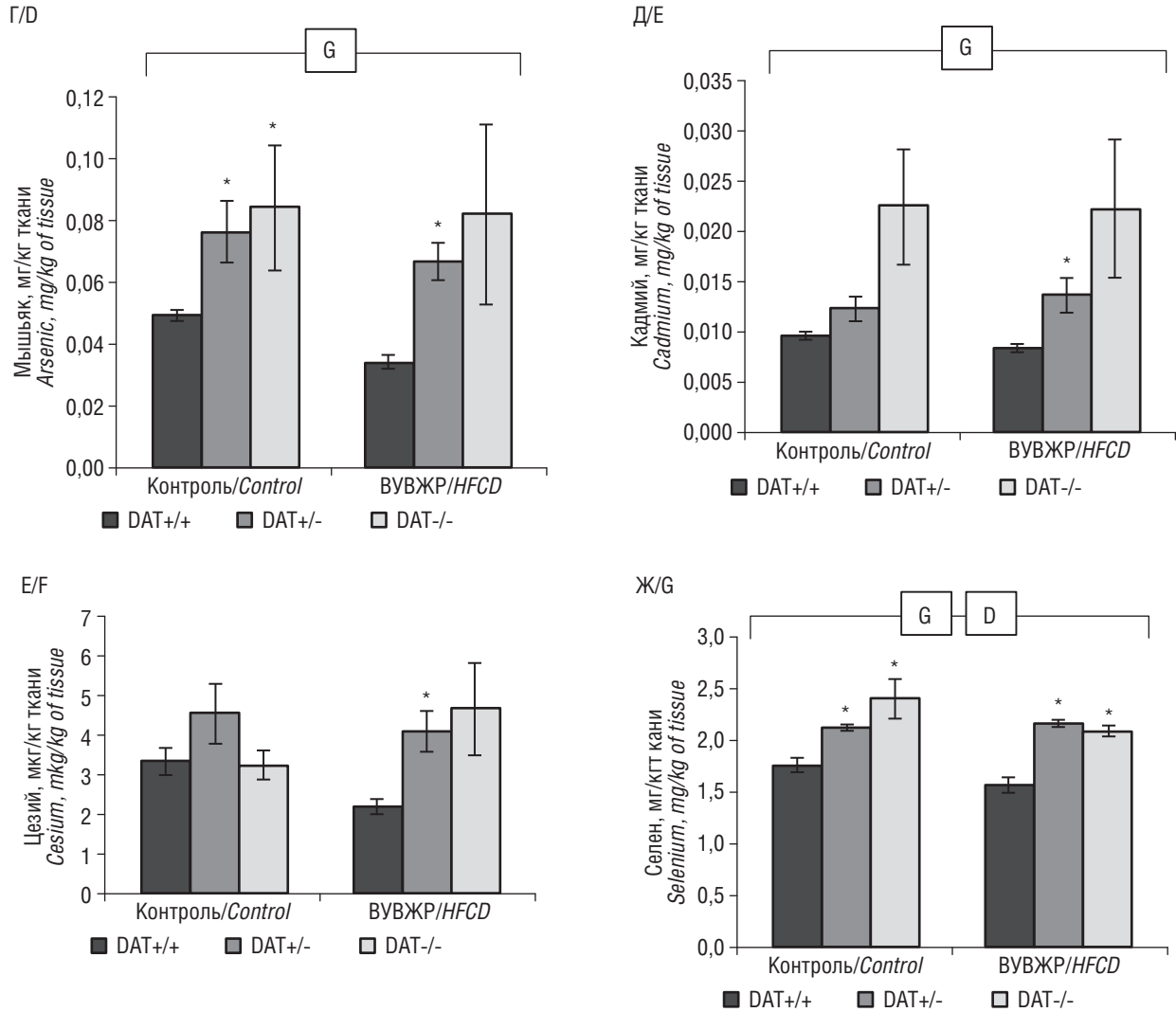


Рис. 2. (Окончание) Содержание микроэлементов в почках крыс. Среднее ($M \pm m$) содержание в ткани почек крыс опытных групп мышьяка (Г), кадмия (Д), цезия (Е) и селена (Ж)

* – статистически значимое различие с соответствующей по рациону группой DAT+/+ ($p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни). Горизонтальные скобки – распределение показателя в группах неоднородно по факторам генотип (G) и рацион (D) и их комбинации для охватываемого диапазона ($p < 0,05$, двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Fig. 2. (Part 2) The content of trace elements in the kidneys of rats. The average ($M \pm m$) content in rat kidney tissue of, arsenic (D), cadmium (E), cesium (F) and selenium (G)

* – the difference with the corresponding diet group DAT+/+ is significant, $p < 0,05$, Mann–Whitney U-test). Horizontal brackets – the distribution of the indicator in groups is heterogeneous by genotype (G) and diet (D) factors and their combinations for the covered range, $p < 0,05$, ANOVA two-way analysis of variance.

Apparatus, Испания) [12]. Результаты этого классифицирования подтверждали по окончании эксперимента анализом аллельных вариантов гена *DAT* методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с последующим рестрикционным анализом с использованием рестриктазы BtsI/MutI [11]. Данные о типировании животных опытных групп по генотипу гена *DAT* были представлены ранее [12].

Животных выводили из эксперимента на 63-и сутки путем декапитации под эфирной анестезией. Органы (печень, почки, головной мозг) извлекали стериль-

ными хирургическими инструментами, взвешивали с точностью $\pm 0,01$ г и хранили до исследования при -20 °С.

Анализ микроэлементного состава. Содержание 16 химических элементов, включая эссенциальные (Fe, Mg, Cu, Mn, Co, Se, Zn, Cr), токсичные (Al, Cd, As, Pb, Ni) и элементы с недостаточно установленной функцией (V, Cs, Ag) в органах (печень, почки, головной мозг) определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) на приборе серии 7700x (Agilent Technologies, Япония). Минерализацию биологических

Состав солевой смеси, применяемой при приготовлении экспериментальных рационов¹

The composition of the salt mixture used in experimental rations¹

Ингредиент <i>Ingredient</i>	Формула <i>Formula</i>	Количество, г на 1 кг смеси <i>Amount, g per kg of mixture</i>	Нормативный документ <i>Normative document</i>
Кальция карбонат <i>Calcium carbonate</i>	CaCO ₃	357	ГОСТ 4530
Калия фосфат, однозамещенный <i>Potassium phosphate, monosubstituted</i>	KH ₂ PO ₄	250	ГОСТ 4198
Натрия хлорид <i>Sodium chloride</i>	NaCl	74	ГОСТ 4233
Калия сульфат <i>Potassium sulfate</i>	K ₂ SO ₄	46,6	ГОСТ 4145
Калия цитрат, 3-замещенный, моногидрат <i>Potassium citrate, 3-substituted, monohydrate</i>	K ₃ C ₆ H ₅ O ₇ ·H ₂ O	28	ГОСТ 5538
Магния оксид <i>Magnesium oxide</i>	MgO	24	ГОСТ 4526
Железа цитрат моногидрат <i>Iron Citrate Monohydrate</i>	C ₆ H ₅ FeO ₇ ·H ₂ O	6,06	–
Цинка карбонат <i>Zinc carbonate</i>	ZnCO ₃	1,65	–
Марганец углекислый <i>Manganese carbonate</i>	MnCO ₃	0,63	–
Меди карбонат основной <i>Copper carbonate core</i>	CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	0,3	ГОСТ 8927
Калия йодат <i>Potassium iodate</i>	KIO ₃	0,01	ГОСТ 4202
Натрия селенат <i>Sodium Selenate</i>	Na ₂ SeO ₄	0,01025	–
Аммония молибдат, 4-водный <i>Ammonium Molybdate, 4-water</i>	(NH ₄) ₆ Mo ₇ O ₂₄ ·4H ₂ O	0,00795	ГОСТ 3765
Натрия метасиликат <i>Sodium Metasilicate</i>	Na ₂ SiO ₃	0,63	–
Хромокалиевые квасцы, 12-водные <i>Potassium Alum, 12-water</i>	CrK(SO ₄) ₂ ·12H ₂ O	0,275	ГОСТ 4162
Борная кислота <i>Boric acid</i>	H ₃ BO ₃	0,0815	ГОСТ 9656
Натрий фторид <i>Sodium Fluoride</i>	NaF	0,0635	ГОСТ 4463
Никеля карбонат основной водный <i>Nickel carbonate basic water</i>	NiCO ₃ ·2Ni(OH) ₂ ·H ₂ O	0,0318	ГОСТ 4466
Литий хлористый <i>Lithium chloride</i>	LiCl	0,0174	–
Аммония метаванадат <i>Ammonium Metavanadate</i>	NH ₄ VO ₃	0,0066	ГОСТ 9336
Сахароза <i>Sucrose</i>	C ₁₂ H ₂₂ O ₁₁	210,626	ГОСТ 5833

Пр и м е ч а н и е. ¹ – содержание солевой смеси – 3,5 г/100 г массы сухого корма.

Note. ¹ – the content of the salt mixture is 3.5 g/100 g of dry feed mass.

образцов выполняли под действием концентрированной азотной кислоты и концентрированной перекиси водорода в соотношении 5:1 в автоматизированной микроволновой системе пробоподготовки «TOPWAVE» (Analytik Jena, Германия). Содержание минеральных веществ выражали в мг или мкг на 1 кг ткани (влажной массы).

Статистическая обработка результатов. В целях повышения стабильности и сходимости результата предварительно проводили исключение грубых погрешностей (выпадающих результатов измерений) согласно ГОСТ Р 8.736-2011. Число исключаемых значений не превы-

шало 1 в каждой группе образцов; после исключения количество значений для любого из показателей было не менее 4. После этого проводили расчет выборочного среднего, среднеквадратичного отклонения и стандартной ошибки. Проверку гипотезы об однородности распределения показателей сравниваемых групп осуществляли с помощью 2-факторного дисперсионного анализа (ANOVA) по факторам линии животных, рациона и их комбинаций. Гипотезу о несовпадении функций распределения данных в группах проверяли с использованием критерия Манна–Уитни. Расчеты выполняли в программе SPSS 20.0.

Результаты

Как следует из полученных данных, крысы DAT^{-/-}, получавшие контрольный рацион, отличались значительно большим (на 20–40%) средним удельным потреблением корма (рациона) на протяжении большей части эксперимента в сравнении как с DAT^{+/-}, так и с DAT^{+/+} (Вистар) крысами, которые, в свою очередь, практически не различались по этому показателю между собой. У крыс, получавших ВУВЖР, удельное потребление плотной части корма, начиная с 20-го дня опыта, не различалось для трех аллельных вариантов гена *DAT*, но было резко снижено в сравнении с соответствующими группами животных, не получавших раствор фруктозы [12].

Микроэлементные профили ткани печени, представленные на рис. 1, существенно различаются у крыс разного генотипа по *DAT* в условиях потребления как контрольного рациона (рис. 1А), так и ВУВЖР (рис. 1Б). Так, у DAT^{-/-} и DAT^{+/-} отмечается по сравнению с DAT^{+/+} статистически значимое возрастание содержания As (рис. 1В), Cd (рис. 1Г), Co (рис. 1Д) и Cs (рис. 1Ж) (ANOVA $p < 0,05$ по фактору «генотип»), независимо от состава рациона (ANOVA $p > 0,1$ по фактору «рацион»). Существенно, что эти изменения были характерны не только для DAT^{-/-} на контрольном рационе, характеризовавшихся гиперфагией, но и для DAT^{+/-}, а также для нокаутных животных, получавших ВУВЖР, которые по количеству потребляемого корма не отличались от DAT^{+/+}. Повышенное накопление Pb в печени наблюдалось только у DAT^{-/-} на контрольном рационе, что может быть следствием больших потребляемых количеств этого элемента, присутствующего в рационе на фоновом уровне. В отличие от вышеуказанных элементов, содержание Fe (рис. 1Е) в печени крыс DAT^{-/-} и DAT^{+/-} было снижено по сравнению с DAT^{+/+}, причем данный эффект был более заметен при потреблении ВУВЖР (ANOVA $p < 0,05$ по факторам «генотип» и «рацион»). Менее выраженное снижение запасов Fe в печени у DAT^{-/-} на контрольном рационе, по-видимому, может быть связано с маскировкой эффекта за счет больших количеств этого элемента, потребляемого данными крысами вследствие гиперфагии. Статистически значимое снижение накопления в печени нокаутных по *DAT* крыс установлено также для Mg (ANOVA $p < 0,05$ по фактору «генотип»), однако амплитуда этих изменений была $< 20\%$, что не превышает погрешности метода ICP-MS.

В почках крыс (рис. 2), как и в печени, было выявлено статистически значимое увеличение у DAT^{-/-} и DAT^{+/-} по сравнению с животными «дикого типа» накопления Pb (рис. 2В), As (рис. 2Г) и Cd (рис. 2Д) (ANOVA $p < 0,05$ по фактору «генотип»), независимо от применяемого рациона (рис. 2А, 2Б) (ANOVA $p > 0,1$ по фактору «рацион»). Содержание Se (рис. 2Ж) в почках было также достоверно повышено у DAT^{-/-} и DAT^{+/-} по сравнению с DAT^{+/+}, однако влияние рациона на этот показатель (ANOVA $p < 0,05$ по фактору «рацион») позволяет предположить, что, во вся-

ком случае, у DAT^{-/-} этот эффект частично объясняется наличием гиперфагии. Статистически значимое увеличение накопления Cs (рис. 2Е) в почках было выявлено только у DAT^{+/-} крыс, получавших ВУВЖР.

Микроэлементный «портрет» головного мозга, как следует из данных рис. 3, характеризовался избыточным количеством большинства изученных элементов у DAT^{-/-} и DAT^{+/-} по сравнению с крысами «дикого типа» (рис. 3А, 3Б). В частности, было выявлено статистически значимое увеличение накопления Pb (рис. 3В), As (рис. 3Г) и Cs (рис. 3Ж) у нокаутных животных обоих аллельных вариантов, независимо от потребляемого рациона (ANOVA $p < 0,05$ по фактору «генотип» и $p > 0,1$ по фактору «рацион»). Содержание Al (рис. 3Д) в мозге было статистически значимо повышено только у гетерозигот DAT^{+/-}, получавших контрольный рацион. Закономерности для накопления Cu (рис. 3Е) имели сложный характер: уровень этого элемента, согласно факторному анализу, находился под влиянием генотипа, рациона и их сочетания. Таким образом, во всяком случае, у DAT^{-/-}, увеличенное накопление Cu в мозге может быть объяснено избыточным потреблением этого элемента в составе контрольного рациона.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что у крыс с нокаутом гена *DAT* (как гомозигот, так и у гетерозигот) наблюдаются множественные отличия в межорганном распределении и накоплении микроэлементов от животных «дикого типа». При этом по условиям эксперимента крысы получали эссенциальные элементы Fe, Cu, Se, Cr и другие в составе солевой смеси рациона в количествах, близких к уровню физиологической потребности [13], тогда как соединения Pb, Cd, As, Al, Cs в состав рациона животных специально не вводили, и эти элементы присутствовали в его компонентах в фоновых количествах. Повышенное содержание Pb, As, Al, а также, по-видимому, Cu в головном мозге крыс DAT^{-/-} и DAT^{+/-} может свидетельствовать об усилении накопления этих потенциально нейротоксичных элементов под влиянием сниженных уровней ДА в ЦНС, что может внести вклад в запуск нейродегенеративных процессов [4, 6, 9].

Влияние нокаута гена *DAT* на содержание Pb, Cd, As, Co и Fe в печени и почках не имеет однозначного объяснения. Одной из причин наблюдаемых эффектов может быть влияние на эти показатели повышенной скорости катаболических реакций, что наблюдается у нокаутных по *DAT* животных [12]. Заслуживают также внимания выявленные у крыс DAT^{-/-} и DAT^{+/-} особенности в накоплении в органах ультрамикроэлемента Cs, который, по некоторым данным, может рассматриваться в качестве чувствительного биомаркера нарушения водно-солевого обмена [14]. Характерно, что повышенный уровень Cs выявляется преимущественно в наиболее метаболически активных органах (печень, головной мозг) у крыс

DAT^{-/-} и DAT^{+/-}, характеризующихся повышенной интенсивностью катаболизма. В нашей предыдущей работе увеличенные уровни Cs также отмечались в органах крыс, находящихся в состоянии гиперкатаболизма вследствие В-витаминного дефицита [15].

Полученные в настоящей работе результаты подтверждают наличие взаимосвязи нарушенного обмена ДА в ЦНС со статусом целого ряда микроэлементов, причем данные эффекты проявляются не только в головном мозге, но и в периферических тканях. В условиях потребления ВУВЖР, характеризующего избыточной в сравнении со стандартным рационом удельной калорийностью, характер этих изменений в микроэлементном профиле органов имеет свои особенности, и некоторые из них (влияние на уровни Fe, Cs) не имеют тривиального объяснения, связанного с различиями в количествах потребляемой плотной части рациона. В совокупности это указывает на тесную связь между нарушениями в микроэлементном гомеостазе и в обмене ДА, что может

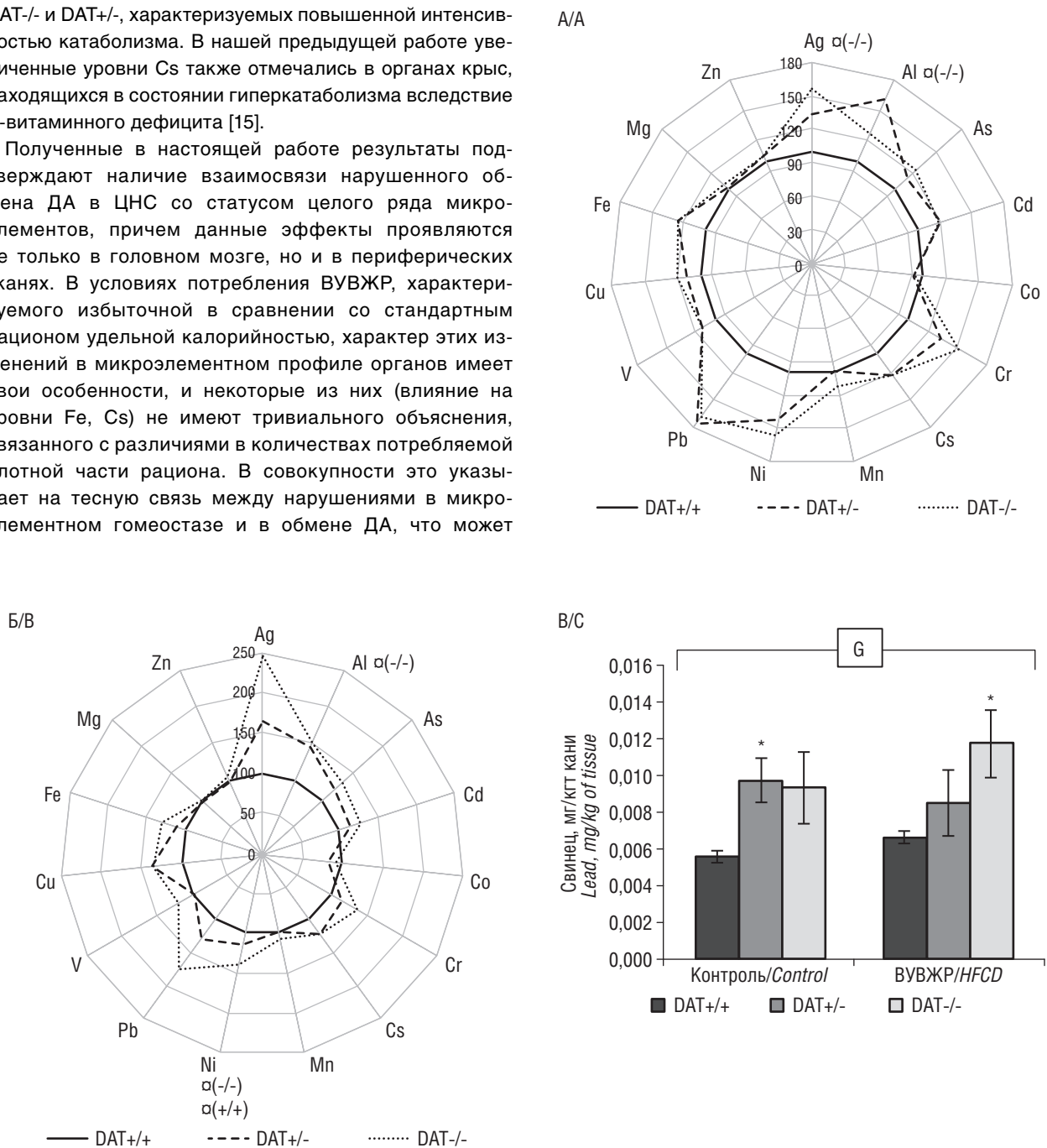


Рис. 3. (Начало) Содержание микроэлементов в головном мозге крыс. Сравнение «микроэлементных портретов» ткани головного мозга (лепестковые диаграммы) для животных с различными аллельными вариантами гена *DAT* (DAT^{+/+}, DAT^{+/-}, DAT^{-/-}), получавших сбалансированный рацион (А) и высокожировой высокоуглеводный рацион (ВУВЖР) (Б), % от величины для группы DAT^{+/+}. Среднее ($M \pm m$) содержание в ткани головного мозга крыс опытных групп свинца (В)

* – статистически значимое различие с соответствующей по рациону группой DAT^{+/+} ($p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни). Горизонтальные скобки – распределение показателя в группах неоднородно по факторам генотип (G) и рацион (D) и их комбинации для охватываемого диапазона ($p < 0,05$, двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA); α – изъято 1 значение в группе для указанного (в скобках) генотипа.

Fig. 3. (Part 1) The content of trace elements in the brain of rats. Comparison of “microelement portraits” of brain tissue (petal diagrams) for animals with different allelic variants of the *DAT* gene (DAT^{+/+}, DAT^{+/-}, DAT^{-/-}), who received a balanced diet (A) and high-fat-high-carbohydrate diet (HFCD) (B), per cent value of DAT^{+/+} group. The average ($M \pm m$) content in rat brain tissue of lead (C)

* – the difference with the corresponding diet group DAT^{+/+} is significant, $p < 0.05$, Mann–Whitney U-test). Horizontal brackets – the distribution of the indicator in groups is heterogeneous by genotype (G) and diet (D) factors and their combinations for the covered range, $p < 0.05$, ANOVA two-way analysis of variance; α – 1 value in the group was removed for the indicated (in brackets) genotype.

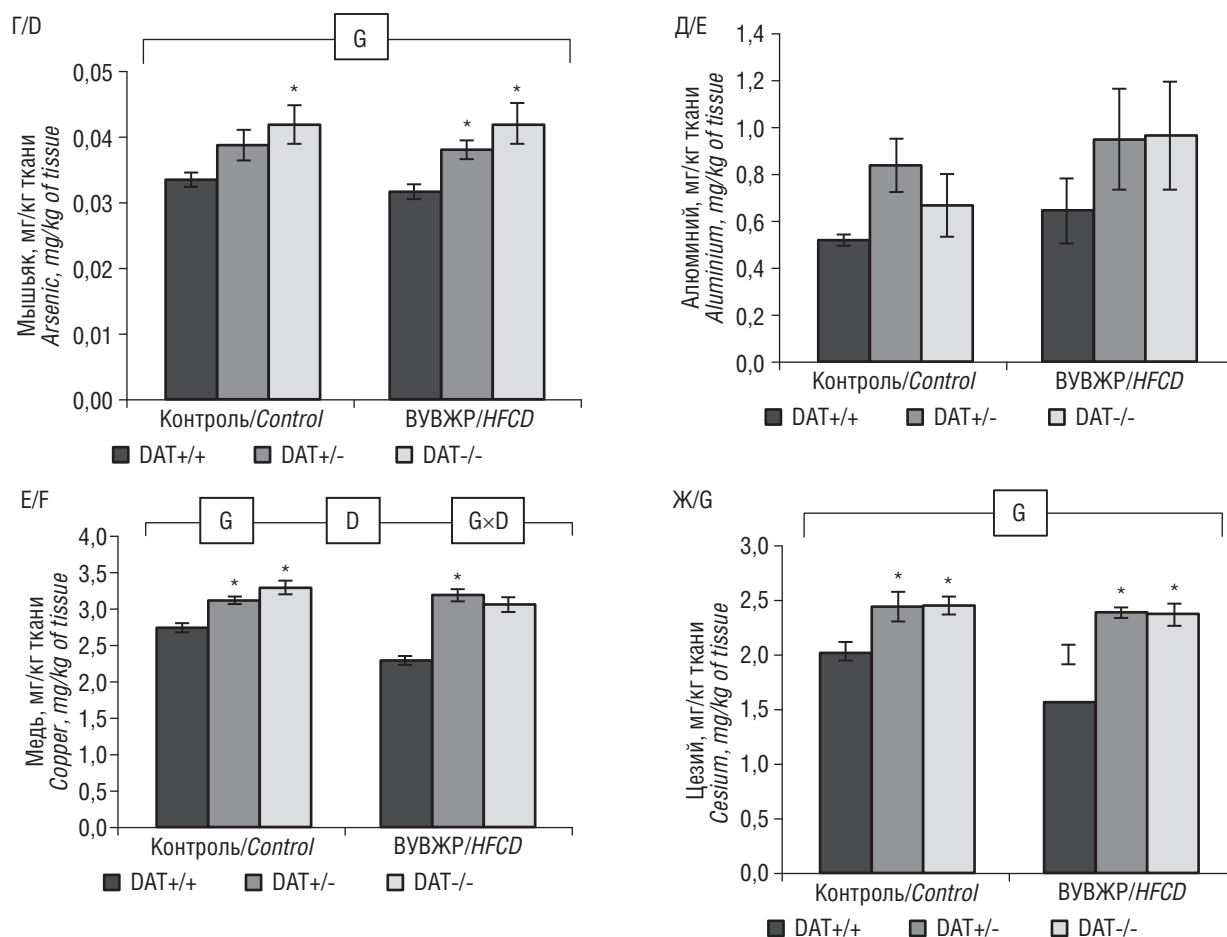


Рис. 3. (Окончание) Содержание микроэлементов в головном мозге крыс. Среднее ($M \pm m$) содержание в ткани головного мозга крыс опытных групп мышьяка (Г), алюминия (Д), меди (Е) и цезия (Ж)

* – статистически значимое различие с соответствующей по рациону группой DAT+/+ ($p < 0,05$, U-тест Манна–Уитни). Горизонтальные скобки – распределение показателя в группах неоднородно по факторам генотип (G) и рацион (D) и их комбинации для охватываемого диапазона ($p < 0,05$, двухфакторный дисперсионный анализ ANOVA).

Fig. 3. (Part 2) The content of trace elements in the brain of rats. The average ($M \pm m$) content in rat brain tissue of arsenic (D), aluminium (E), copper (F) and cesium (G)

* – the difference with the corresponding diet group DAT+/+ is significant, $p < 0.05$, Mann–Whitney U-test). Horizontal brackets – the distribution of the indicator in groups is heterogeneous by genotype (G) and diet (D) factors and their combinations for the covered range, $p < 0.05$, ANOVA two-way analysis of variance.

вносить существенный вклад в механизмы развития ожирения, а показатели микроэлементного гомеостаза могут быть информативными биоиндикаторами

эффективности его диетической коррекции с помощью перспективных специализированных пищевых продуктов.

Сведения об авторах

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

E-mail: antonina_sh@list.ru

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

Апратин Сергей Алексеевич (Sergey A. Apryatin) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболического и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: apryatin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6543-7495>

Шипелин Владимир Александрович (*Vladimir A. Shipelin*) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

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

Ефимова Евгения Викторовна (*Evgeniya V. Efimova*) – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины СПбГУ (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: e.v.efimova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9641-515X>

Фесенко Зоя Сергеевна (*Zoya S. Fesenko*) – лаборант-исследователь лаборатории нейробиологии и молекулярной фармакологии Института трансляционной биомедицины СПбГУ (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: zozoya07@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2074-9081>

Гмошинский Иван Всеволодович (*Ivan V. Gmoshinski*) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: gmosh@ion.ru

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

Литература/References

- Volkow N.D., Wang G.J., Baler R.D. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci.* 2011; 15 (1): 37–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.001>
- Rada P., Bocarsly M.E., Barson J.R., Hoebel B.G., Leibowitz S.F. Reduced accumbens dopamine in Sprague-Dawley rats prone to overeating a fat-rich diet. *Physiol Behav.* 2010; 101 (3): 394–400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2010.07.005>
- Alsö J., Olszewski P.K., Norbäck A.H., Gunnarsson Z.E.A., Levine A.S., Pickering C., et al. Dopamine D1 receptor gene expression decreases in the nucleus accumbens upon long-term exposure to palatable food and differs depending on diet-induced obesity phenotype in rats. *Neuroscience.* 2010; 171 (3): 779–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.09.046>
- Gupta R., Shukla R.K., Pandey A., Sharma T., Dhuriya Y.K., Srivastava P., et al. Involvement of PKA/DARPP-32/PP1 α and β -arrestin/Akt/GSK-3 β signaling in cadmium-induced DA-D2 receptor-mediated motor dysfunctions: protective role of quercetin. *Sci. Rep.* 2018; 8 (1): 2528. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-20342-z>
- Srivastava P., Dhuriya Y.K., Gupta R., Shukla R.K., Yadav R.S., Dwivedi H.N., et al. Protective effect of curcumin by modulating BDNF/DARPP32/CREB in arsenic-induced alterations in dopaminergic signaling in rat corpus striatum. *Mol Neurobiol.* 2018; 55 (1): 445–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12035-016-0288-2>
- Ziomber A., Surowka A.D., Antkiewicz-Michaluk L., Romanska I., Wrobel P., Szczerbowska-Boruchowska M. Combined brain Fe, Cu, Zn and neurometabolite analysis - a new methodology for unraveling the efficacy of transcranial direct current stimulation (tDCS) in appetite control. *Metallomics.* 2018; 10 (3): 397–405. DOI: <https://doi.org/10.1039/c7mt00329c>
- Hare D.J., Double K.L. Iron and dopamine: a toxic couple. *Brain.* 2016; 139 (pt 4): 1026–35. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/aww022>
- Dalla Torre G., Mujika J.I., Lachowicz J.I., Ramos M.J., Lopez X. The interaction of aluminum with catecholamine-based neurotransmitters: can the formation of these species be considered a potential risk factor for neurodegenerative diseases? *Dalton Trans.* 2019; 48 (18): 6003–18. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8dt04216k>
- Van Duyn N., Settivari R., LeVora J., Zhou S., Unrine J., Nass R. The metal transporter SMF-3/DMT-1 mediates aluminum-induced dopamine neuron degeneration. *J Neurochem.* 2013; 124 (1): 147–57. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnc.12072>
- Skalnaya M.G., Skalny A.V., Grabeklis A.R., Serebryansky E.P., Demidov V.A., Tinkov A.A. Hair trace elements in overweight and obese adults in association with metabolic parameters. *Biol Trace Elem Res.* 2018; 186 (1): 12–20. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1282-5>
- Leo D., Sukhanov I., Zoratto F., Illiano P., Caffino L., Sanna F., et al. Pronounced hyperactivity, cognitive dysfunctions, and BDNF dysregulation in dopamine transporter knock-out rats. *J Neurosci.* 2018; 38: 1959–72. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1931-17.2018>
- Apryatina S.A., Shipelin V.A., Trusov N.V., Mzhelskaya K.V., Evstratova V.S., Kirbaeva N.V., et al. Comparative analysis of the influence of a high-fat/high-carbohydrate diet on the level of anxiety and neuromotor and cognitive functions in Wistar and DAT-KO rats. *Physiol Rep.* 2019; 7 (4): e13987. DOI: <https://doi.org/10.14814/phy2.13987>
- Reeves P.C. AIN-93 purified diets for the study of trace elements metabolism in rodents. In: R.R. Watson (ed.). *Trace Elements in Laboratory Rodents.* New York, etc: CRC Press, 2000.
- Leggett R.W., Williams L.R., Melo D.R., Lipsztein J.L. A physiologically based biokinetic model for cesium in the human body. *Sci Total Environ.* 2003; 317 (1–3): 235–55.
- Apryatina S.A., Shumakova A.A., Vrzhesinskaya O.A., Leonenko S.N., Kodentsova V.M., Gmoshinsky I.V. Alteration of mineral element status of rodents under combined group B vitamin deficiency. *Trace Elem Electrolytes.* 2018; 35 (10): 193–5.

Для корреспонденции

Барило Анна Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН

Адрес: 660022, Российская Федерация, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3г

Телефон: (391) 228-06-81, (391) 228-06-83

E-mail: anntomsk@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5349-9122>

Барило А.А., Смирнова С.В.

Сравнительный анализ спектра сенсибилизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам пациентов с псориазом и атопическим дерматитом

The comparative analysis of the spectrum of sensitization to food, pollen and fungal allergens in patients with atopic dermatitis and psoriasis

Barilo A.A., Smirnova S.V.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук», Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера, 660022, г. Красноярск, Российская Федерация
Krasnoyarsk Science Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Scientific Research Institute of Medical Problems of the North, 660022, Krasnoyarsk, Russian Federation

Актуальность изучения псориазической болезни обусловлена недостаточной эффективностью существующих этиотропных и патогенетических методов лечения, что подтверждает факт необходимости поиска новых подходов в изучении псориаза, в том числе с позиции этиопатогенеза. В литературе имеются сведения о сочетании атопического дерматита и псориаза, что не исключает общность причин и механизмов, приводящих к повреждению кожного покрова.

Цель работы – изучить и провести сравнительный анализ спектра сенсибилизации пациентов с псориазом и атопическим дерматитом к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам.

Материал и методы. Проведено проспективное исследование пациентов с псориазом (1-я группа, n=20) и атопическим дерматитом (2-я группа, n=20) в возрасте от 18 до 57 лет. Выполнено специфическое аллергологическое обследование (сбор аллергологического анамнеза, определение спектра сенсибилизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам методом prick-тестирования). Статистическую обработку данных проводили методами вариационного анализа с использованием t-критерия для качественных признаков.

Результаты и обсуждение. Статистически значимых различий сенсибилизации к аллергенам животного происхождения между обследованными группами не выявлено. В группе пациентов с псориазом сенсибилизация к рису и сое отмечена статистически значимо чаще в сравнении с группой пациентов с атопи-

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке Совета по грантам при Президенте РФ (МК-396.2020.7).

Конфликт интересов. Авторы данной статьи декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Барило А.А., Смирнова С.В. Сравнительный анализ спектра сенсибилизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам пациентов с псориазом и атопическим дерматитом // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 28–34. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10063

Статья поступила в редакцию 25.02.2020. Принята в печать 18.05.2020.

Funding. The study was supported by Presidential Grant Council (MK-396.2020.7).

Conflict of interests. The authors of this article declare no conflict of interest.

For citation: Barilo A.A., Smirnova S.V. The comparative analysis of the spectrum of sensitization to food, pollen and fungal allergens in patients with atopic dermatitis and psoriasis. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 28–34. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10063 (in Russian)

Received 25.02.2020. Accepted 18.05.2020.

ческим дерматитом: 33,3% (6/18) против 5,2% (1/19), $p=0,03$ и 66,7% (10/15) против 29,4% (5/17), $p=0,04$. Сенсibilизация к аллергенам пыльцы растений статистически значимо чаще выявлялась у пациентов с atopическим дерматитом, чем у пациентов с псориазом (72,5 против 54,4%, $p=0,02$). Отмечено, что в группе пациентов с псориазом в сравнении с группой пациентов с atopическим дерматитом чаще отмечена сенсibilизация к грибкам рода *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*, однако различия не достигали уровня статистической значимости.

Заключение. В проведенном исследовании определена сенсibilизация к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам у пациентов не только с atopическим дерматитом, но и с псориазом. Так, при atopическом дерматите чаще определяется сенсibilизация к пищевым и пыльцевым аллергенам, а при псориазе – к пищевым и грибковым аллергенам. Предварительное prick-тестирование ориентирует в плане применения в дальнейшем других методов специфической аллергологической диагностики: элиминационных и провокационных тестов, а также назначения персонализированной терапии.

Ключевые слова: псориаз, atopический дерматит, пищевая аллергия, сенсibilизация

The relevance of the study of psoriatic disease is due to the insufficient effectiveness of existing etiotropic and pathogenetic methods of treatment, which confirms the necessity to search for new approaches in the research of psoriasis, including those from the standpoint of etiopathogenesis. In the literature, there is information about the combination of atopic dermatitis and psoriasis, which does not exclude a commonality of the causes and mechanisms leading to damage to the skin.

The aim of the work was to study and conduct a comparative analysis of the sensitization spectrum of patients with psoriasis and atopic dermatitis to food, pollen and fungal allergens.

Material and methods. A prospective study was conducted on patients with psoriasis (1st, $n=20$) and atopic dermatitis (2nd group, $n=20$) aged 18 to 57 years. A specific allergological examination was performed (collection of an allergological history, determination of the spectrum of sensitization to food, pollen and fungal allergens by prick testing). Statistical data processing was carried out by methods of variational analysis using the t-criterion for qualitative characteristics.

Results and discussion. No statistically significant differences in sensitization to allergens of animal origin between the examined groups were detected. The sensitization to rice and soy was statistically significantly more often noted in patients with psoriasis, in comparison with patients with atopic dermatitis: 33.3 ($n=6/18$) vs 5.2% ($n=1/19$), $p=0.03$ and 66.7 ($n=10/15$) vs 29.4% ($n=5/17$), $p=0.04$. It was determined that sensitization to plant pollen allergens was statistically significantly more often detected in patients with atopic dermatitis compared to the group with psoriasis (72.5 vs 54.4%, $p=0.02$). It was noted that in the group of patients with psoriasis compared to the group of patients with atopic dermatitis, sensitization to fungi of the genus *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum* was more often, however, the differences did not reach statistical significance.

Conclusion. Thus, in our study, we determined the presence of sensitization to food, pollen and fungal allergens not only in patients with atopic dermatitis, but also in psoriasis. So, sensitization to food and pollen allergens is more often determined in atopic dermatitis, and to some food and fungal allergens – in psoriasis. Preliminary prick testing guides us in further application of other methods of specific allergological diagnostics: elimination and provocative tests, and the appointment of personalized therapy.

Keywords: psoriasis, atopic dermatitis, food allergy, sensitization

Несмотря на многообразие теорий возникновения псориаза, до настоящего времени отсутствуют единые взгляды на его этиопатогенез [1, 2]. Актуальность изучения псориатической болезни обусловлена недостаточной эффективностью существующих этиотропных и патогенетических методов лечения, что подтверждает факт необходимости поиска новых подходов в изучении псориаза, в том числе с позиции этиопатогенеза [1–3].

Псориаз и atopический дерматит – 2 нозологии, характеризующиеся наличием системного воспалитель-

ного процесса и прежде всего очагов повреждения кожи. Канонически псориаз рассматривается как Th1/Th17-заболевание, тогда как при atopическом дерматите отмечено преобладание цитокинов Th2-профиля [4–8]. Долгое время считалось, что наличие atopического дерматита включало развитие псориаза у пациентов в результате разной направленности иммунного ответа. В последнее время в литературе появились сведения о сочетании atopического дерматита и псориаза, что обуславливает актуальность изучения данной проблемы [9–12]. Таким образом,

изучение ассоциации атопии и псориаза может привести к открытию новых терапевтических мишеней и облегчить разработку стратегий персонализированной медицины [13].

Известно, что атопический дерматит является самым ранним классическим проявлением атопии у детей и началом «аллергического марша», который характеризуется прогрессированием патологии от кожных симптомов к аллергическому риниту и бронхиальной астме [14]. По аналогии с «аллергическим маршем» в литературе приводятся данные о «псориазическом марше», который отражает полисистемность воспалительного процесса при псориазической болезни [14].

Имеются указания на сходство в гистологических и иммуногистохимических изменениях, происходящих в коже при псориазе и атопическом дерматите. Так, в очагах поражения кожи при псориазе и атопическом дерматите определяется инфильтрация нейтрофилами, а также дефицит молекулы семейства фактора некроза опухоли – TNFSF12 (TWEAK) [13, 15].

Современные исследователи полагают, что хронический воспалительный процесс при псориазе способствует переключению иммунного ответа с Th1- на Th2-тип в результате увеличения количества В-лимфоцитов в очагах поражения кожи с последующей гиперпродукцией общего иммуноглобулина (IgE) в сыворотке крови [16]. Обсуждается роль Th17- и Th22-лимфоцитов в патогенезе как псориаза, так и атопического дерматита [17, 18].

В литературе встречаются данные о наличии аллергии у пациентов с псориазом [16]. При определении спектра сенсибилизации на основании изучения концентрации специфических IgE-антител к различным группам аллергенов установлено, что у пациентов с псориазом присутствует низкий, средний и умеренно высокий титр антител к аллергенам пыльцы березы, тимофеевки, ржи, картофеля и моркови [19]. В доступной литературе данные о сенсибилизации к пищевым аллергенам пациентов с псориазом немногочисленны, что обуславливает актуальность проводимого исследования [19–21].

Нельзя не отметить, что хроническое рецидивирующее повреждение эпидермиса в очагах поражения кожи при псориазе приводит к снижению защитной функции эпителиального барьера и, как следствие, к трансдермальной сенсибилизации к пыльцевым аллергенам, нередко имеющим общие антигенные детерминанты с пищевыми аллергенами [19, 20]. Следовательно, сравнительный анализ спектра сенсибилизации пациентов с псориазом и атопическим дерматитом позволит установить новые факторы и механизмы, приводящие к повреждению кожи.

Цель работы – провести сравнительный анализ спектра сенсибилизации пациентов с псориазом и атопическим дерматитом к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам.

Материал и методы

В исследование были включены пациенты с псориазом (1-я группа, $n=20$) и атопическим дерматитом (2-я группа, $n=20$) в возрасте от 18 до 57 лет. Средний возраст паци-

ентов в 1-й группе составил $40,0\pm 3,9$ года, во 2-й группе – $25,0\pm 2,0$ года. В обеих группах пациентов чаще встречались женщины: при псориазе – в 14 (70%) случаев, а в группе пациентов с атопическим дерматитом – в 11 (55%). Степень тяжести кожного процесса у пациентов с псориазом оценивалась с применением индекса PASI (Psoriasis Area and Severity Index).

Проведено специфическое аллергологическое обследование (сбор аллергологического анамнеза, определение сенсибилизации к аллергенам). Изучение спектра сенсибилизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам в группах обследуемых проводили в ходе выполнения кожного prick-тестирования с учетом размеров волдырной реакции и величины гиперемии: слабоположительная реакция – 3–5 мм (+), положительная – 6–9 мм (++), резко положительная – 10–14 мм (+++), гиперергическая – 15 и более мм (++++). При проведении кожных тестов использовали следующие аллергены (*Allergopharma*, Германия): коровье молоко (белок коровьего молока, казеин), говядину, куриное яйцо (белок, желток, цельное яйцо), мясо курицы, пищевые злаки (пшеничная и ржаная мука, ячневая и овсяная крупа), рис, гречка, фрукты (цитрус, яблоко, груша, виноград, банан), овощи (свекла, морковь, огурец, томат, капуста), рыба; пыльцевые аллергены: смеси аллергенов пыльцы деревьев (береза, дуб, клен, лещина, ольха), злаковые травы (ежа, костер, лисохвост, мятлик, овсяница, пырей, райграс, рожь), сорных трав (лебеда, полынь, подсолнечник); грибковые аллергены: *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*. Кожное тестирование выполнял квалифицированный персонал с использованием стандартизованных аллергенов для prick-тестов. Противопоказания к кожному тестированию: наличие в анамнезе анафилактических реакций, прием β -блокаторов, выраженное обострение аллергического заболевания, дермографическая крапивница, прием некоторых лекарственных препаратов (антигистаминные, антидепрессанты, системные и местные глюкокортикостероиды) в течение 1 мес до исследования.

Для статистического анализа применяли пакет прикладных программ Statistica 6.0. Статистическую обработку данных проводили методами вариационного анализа с использованием t -критерия для качественных признаков. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В группе пациентов с псориазом отягощенный аллергологический анамнез (наличие аллергических реакций и/или заболеваний) отмечен у 11 (55%) человек, отягощенный наследственный аллергологический анамнез (наличие аллергических реакций и/или заболеваний у близких родственников) – у 7 (35%), сезонные проявления аллергии – у 2 (10%), отягощенный наследственный анамнез по псориазу – у 10 (50%). Согласно данным аллергологического анамнеза, у 19 (95%) пациентов с ато-

пическим дерматитом ранее отмечались крапивница, аллергический ринит, инсектная и лекарственная аллергия; у 11 (55%) был выявленотягощенный наследственный аллергологический анамнез, у 12 (60%) – сезонные проявления аллергии.

Длительность заболевания в группе пациентов с псориазом составила 5,0±1,9 года, дебют заболевания – в возрасте 26,0±4,0 года, дебют суставного синдрома – 30,0±5,9 года. Длительность заболевания в группе пациентов с atopическим дерматитом составила 5,0±1,1 года, дебют заболевания – в возрасте 17,5±2,5 года. Индекс PASI в группе пациентов с псориазом варьировал от 3,6 до 41,5, составив в среднем 11,7 [7,8; 21,6].

Основными клиническими проявлениями atopического дерматита были эритема, сухость кожи, экскориации, шелушение. Кожный зуд отмечен у 19 (95%) пациентов с atopическим дерматитом. Поражения кожи у пациентов с atopическим дерматитом были ограниченными в 12 (60%) случаях, распространенными в 6 (30%), диффузными в 2 (10%). У 18 (90%) пациентов отмечено среднетяжелое течение atopического дерматита, у 10% пациентов – тяжелое. В группе пациентов с псориазом чаще наблюдалось круглогодичное непрерывно-рецидивирующее течение кожного процесса – 16 (80%) случаев, обострение в весенне-летний период отмечено в 3 (15%) случаях, преимущественно у пациентов с сопутствующей патологией – поллинозом (сезонный аллергический риноконъюнктивит), обострение в осенне-зимний период – в 1 (5%) случае.

Статистически значимых различий сенсibilизации к аллергенам животного происхождения между группами исследования не выявлено (табл. 1). В обеих группах пациентов практически идентичны данные о сенсibilизации к коровьему молоку: 10 (50%) и 9 (45%) соответственно. Сенсibilизация к казеину и говядине была выше в группе пациентов с atopическим дерматитом по сравнению с больными псориазом, однако различия не достигли уровня статистической значимости. Сенсibilизация к аллергенам куриного яйца была выше в группе пациентов с atopическим дерматитом в сравнении с группой больных псориазом.

Во 2-й группе пациентов сенсibilизация к рису и сое отмечена статистически значимо чаще, чем в 1-й группе. Статистически значимых различий сенсibilизации к остальным пищевым аллергенам растительного происхождения между обследованными группами не выявлено. Однако отмечено, что сенсibilизация к огурцу, томатам, банану чаще определялась в группе пациентов с псориазом в сравнении с пациентами с atopическим дерматитом, но статистической значимости различия не достигли.

В группе пациентов с atopическим дерматитом поливалентная сенсibilизация выявлена в 9 (45%) случаях, а в группе пациентов с псориазом – в 7 (35%). Частота бивалентной сенсibilизации к пищевым аллергенам в группе пациентов с atopическим дерматитом – 35% (n=7), в группе пациентов с псориазом – 50% (n=10) (см. рисунок).

В связи с тем что имеются данные о наличии общих антигенных детерминант пищевых и пыльцевых ал-

Таблица 1. Особенности спектра сенсibilизации к пищевым аллергенам пациентов с псориазом и atopическим дерматитом, % (n/N)

Table 1. Features of the spectrum of sensitization to food allergens in patients with psoriasis and atop dermatitis, % (n/N)

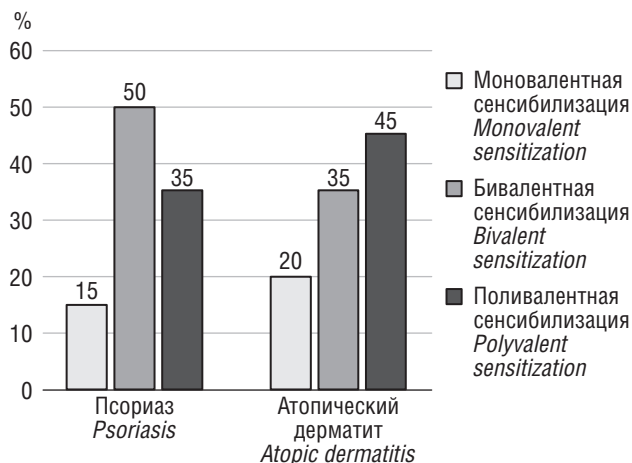
Аллерген <i>Allergen</i>	1-я группа <i>1st group</i>	2-я группа <i>2nd group</i>	<i>p</i>
<i>Аллергены животного происхождения Allergens of animal origin</i>			
Коровье молоко <i>Cow's milk</i>	50,0 (10/20)	45,0 (9/20)	0,7
Казеин <i>Casein</i>	33,3 (2/6)	66,6 (6/9)	0,2
Говядина <i>Beef meat</i>	38,9 (7/18)	50,0 (8/16)	0,5
Куриное яйцо <i>Egg</i>	75,0 (15/20)	85,0 (17/20)	0,4
Курица <i>Chicken's meat</i>	31,6 (6/19)	50,0 (10/20)	0,2
<i>Аллергены растительного происхождения Allergens of plant origin</i>			
Пищевые злаки <i>Food cereals</i>	65 (13/20)	80,0 (16/20)	0,3
Пшеничная мука <i>Wheat flour</i>	30,0 (6/20)	45,0 (9/20)	0,3
Ржаная мука <i>Rye flour</i>	42,1 (8/19)	38,9 (7/18)	0,8
Ячневая крупа <i>Barley grits</i>	25,0 (2/8)	45,5 (5/11)	0,4
Овсяная крупа <i>Oat groats</i>	43,8 (7/16)	46,7 (7/15)	0,9
Рис <i>Rice</i>	5,2 (1/19)	33,3 (6/18)	0,03
Гречка <i>Buckwheat</i>	31,5 (6/19)	27,8 (5/18)	0,8
Кукуруза <i>Corn</i>	28,6 (4/14)	50,0 (6/12)	0,2
Какао <i>Cacao</i>	52,9 (9/17)	50,0 (6/12)	0,9
Соя <i>Soya</i>	29,4 (5/17)	66,7 (10/15)	0,04
Огурец <i>Cucumber</i>	75,0 (9/12)	50,0 (6/12)	0,2
Томат <i>Tomato</i>	53,8 (7/13)	33,3 (3/9)	0,3
Яблоко <i>Apple</i>	22,2 (2/9)	23,1 (3/13)	0,9
Банан <i>Banana</i>	71,4 (5/7)	57,1 (4/7)	0,6

Примечание. n – количество сенсibilизированных пациентов; N – количество тестируемых пациентов.

Note. n – the number of sensitized patients; N – the number of tested patients.

лергенов и, как следствие, о развитии перекрестной аллергии [22], нами был изучен спектр сенсibilизации к пыльцевым аллергенам в группах пациентов (табл. 2).

Сенсibilизация к аллергенам пыльцы растений статистически значимо чаще была выявлена в группе пациентов с atopическим дерматитом по сравнению с больными псориазом (72,5 против 54,4%, p=0,02). Клинические проявления сезонного аллергического риноконъюнктивита у пациентов с псориазом отмечены



Частота встречаемости моновалентной, бивалентной и поливалентной сенсibilизации в группах обследованных, %

The frequency of occurrence of monovalent, bivalent and multivalent sensitization in the studied groups, %

лишь в 10% (2/20) случаев, однако, несмотря на данный факт, в этой группе пациентов отмечена достаточно высокая частота сенсibilизации к пыльцевым аллергенам. В группе пациентов с атопическим дерматитом статистически значимо чаще отмечена сенсibilизация к пыльце сорных трав в сравнении с псориазом, что дает основание сделать предположение о триггерной роли данных аллергенов в повреждении кожи. Сенсibilизация к пыльце деревьев и злаковых трав также чаще определена при атопическом дерматите, однако уровня статистической значимости различия не достигли.

Таблица 2. Особенности спектра сенсibilизации к пыльцевым и грибковым аллергенам пациентов с псориазом и атопическим дерматитом, % (n/N)

Table 2. Features of the spectrum of sensitization to pollen and fungal allergens in patients with psoriasis and atopic dermatitis, % (n/N)

Аллерген Allergen	1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	p
<i>Пыльцевые аллергены Pollen allergens</i>			
Луговые травы Meadow grass	58,8 (10/17)	55,0 (11/20)	0,8
Деревья Trees	58,8 (10/17)	80,0 (16/20)	0,2
Сорные травы Weed grass	58,8 (10/17)	90,0 (18/20)	0,03
Злаковые травы Cereal grass	41,2 (7/17)	65,0 (13/20)	0,1
<i>Грибковые аллергены Fungal allergens</i>			
<i>Candida albicans</i>	57,8 (11/19)	42,1 (8/19)	0,3
<i>Alternaria alternata</i>	46,6 (7/15)	35,7 (5/14)	0,5
<i>Penicillium notatum</i>	33,3 (3/9)	28,5 (4/14)	0,8

Примечание – количество сенсibilизированных пациентов; N – количество тестированных пациентов.

Note. n – the number of sensitized patients; N – the number of tested patients.

При изучении особенностей сенсibilизации к грибковым аллергенам отмечено, что в группе пациентов с псориазом отмечена сенсibilизация к грибкам рода *Candida albicans*, *Alternaria alternata*, *Penicillium notatum*, однако различия не достоверны (см. табл. 2). Можно предположить, что развитию сенсibilизации к грибковым аллергенам у пациентов с псориазом способствует частое и/или длительное применение топических глюкокортикостероидов, преимущественно высокой степени активности [23].

Заключение

Таким образом, в проведенном нами исследовании определено наличие сенсibilизации к пищевым, пыльцевым и грибковым аллергенам у пациентов не только с атопическим дерматитом, но и с псориазом. Однако спектр сенсibilизации к изученным аллергенам имеет свои особенности в зависимости от нозологии. Так, при атопическом дерматите чаще определяется сенсibilизация к пищевым и пыльцевым аллергенам. Поскольку атопический дерматит является классическим примером атопического IgE-опосредованного заболевания, широкий спектр сенсibilизации к пищевым и пыльцевым аллергенам вполне ожидаем. Выявленная нами высокая частота сенсibilизации к куриному яйцу у пациентов с атопическим дерматитом – одна из самых распространенных в мире, что согласуется с данными литературы [24]. В свою очередь сенсibilизация пациентов с атопическим дерматитом к пищевым злакам и рису, вероятно, связана с наличием перекрестной реакции с пыльцевыми аллергенами [22].

Данные об особенностях сенсibilизации к пищевым аллергенам пациентов с псориазом немногочисленны и основаны на анализе концентрации специфических IgE в сыворотке крови. Определено наличие титра IgE к аллергенам ржи, картофеля и моркови у пациентов с псориазом [19]. Данные о результатах кожного prick-тестирования для оценки связи между атопией и псориазом противоречивы [8]. В одном исследовании продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий при кожном prick-тестировании к неинфекционным аллергенам (расторопша обыкновенная, пыльца деревьев, луговых и сорных трав, *Dermatophagoides farinae*) у пациентов с псориазом в сравнении с контролем [25]. В другом исследовании определено, что чувствительность к клещам домашней пыли пациентов с псориазом была увеличена по сравнению с контролем [16]. Все это обуславливает актуальность проведенной работы.

Интересен факт установления нами высокой частоты встречаемости сенсibilизации к пищевым аллергенам у пациентов с псориазом. Наиболее часто отмечена сенсibilизация к молоку и куриному яйцу, что может свидетельствовать о возможном участии данных аллергенов в развитии очагов повреждения кожи при псориазе. Сенсibilизация к ржаной муке, гречке, огурцу, томатам, банану у пациентов с псориазом может быть связана с на-

личием у данных групп аллергенов общих антигенных детерминант с пыльцевыми аллергенами, поскольку сенсибилизация к пыльце луговых трав, деревьев, сорных трав определена нами у большинства пациентов с псориазом.

Кроме того, при псориазе более чем у половины пациентов отмечена сенсибилизация к *Candida albicans*. Известно, что при наличии сенсибилизации к грибковым аллергенам больные отмечают обострение аллергического заболевания после употребления продуктов дрожжевого происхождения: пиво, шампанское, квас, дрожжевое тесто, старый хлеб, определенные сорта сыра, кисломолочные продукты [26]. Этот факт необходимо учитывать в клинической практике при назначении элиминационной диеты не только пациентам с атопическим дерматитом, но и с псориазом, с учетом спектра сенсибилизации. В литературе имеются данные о положительной роли гипоаллергенной диеты на течение кожного процесса при атопическом дерматите [21, 27].

Наличие очагов повреждения кожи, длительное хроническое течение воспалительного процесса при псориазе и атопическом дерматите приводит к повреждению эпидермального барьера, а следовательно, способствует более высокому трансдермальному проникновению пыльцевых аллергенов через очаги патологически измененной кожи с последующим расширением спектра сенсибилизации и может рассматриваться как дополнительный фактор прогрессирования патологии [19, 20].

Наличие сенсибилизации к аллергенам пациентов с псориазом можно рассматривать как новые триггеры псориазической болезни и фактор риска развития заболевания. Предварительное prick-тестирование ориентирует нас в плане применения в дальнейшем других методов специфической аллергологической диагностики: элиминационных и провокационных тестов, назначения персонализированной элиминационной терапии, а при невозможности элиминации (пыльцевая аллергия) – аллергенспецифической иммунотерапии.

Сведения об авторах

Барило Анна Александровна (Anna A. Barilo) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории клинической патофизиологии Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Российская Федерация)

E-mail: anntomsk@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5349-9122>

Смирнова Светлана Витальевна (Svetlana V. Smirnova) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель научного направления Научно-исследовательского института медицинских проблем Севера – обособленного подразделения ФИЦ КНЦ СО РАН (Красноярск, Российская Федерация)

E-mail: svetvita@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1197-1481>

Литература

- Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis // *Lancet*. 2015. Vol. 386. P. 983–994. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
- Ayala-Fontanez N., Soler D.C., McCormick T.S. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases // *Psoriasis*. 2016. Vol. 6. P. 7–32. DOI: <https://doi.org/10.2147/PTT.S64950>.
- Смирнова С.В., Барило А.А., Смольникова М.В. Прогностическое значение клинических и анамнестических маркеров псориазического артрита // *Клиническая дерматология и венерология*. 2016. Т. 15, № 1. С. 23–27.
- Di Meglio P., Villanova F., Nestle F.O. Psoriasis // *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2014. Vol. 4, N 8. P. 1–30. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>.
- Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis // *Nature*. 2007. Vol. 445. P. 866–873. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05663>.
- Смирнова С.В., Смольникова М.В., Барило А.А. Концентрация IL-4, IL-6, IL-10, TNF α в сыворотке крови пациентов с псориазом и псориазическим артритом // *Цитокины и воспаление*. 2015. Т. 16, № 3. С. 31–32.
- Барило А.А., Смирнова С.В., Смольникова М.В. Иммунологические показатели пациентов с псориазом в различные возрастные периоды // *Российский иммунологический журнал*. 2017. Т. 11 (20), № 4. С. 680–681.
- Kabashima K., Nomura T. Revisiting murine models for atopic dermatitis and psoriasis with multipolar cytokine axes // *Curr. Opin. Immunol.* 2017. Vol. 48. P. 99–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.010>.
- Griffiths C.E.M., van de Kerkhof P., Czarnecka-Operacz M. Psoriasis and atopic dermatitis // *Dermatol. Ther. (Heidelb.)*. 2017. Vol. 7. P. 31–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0167-9>.
- Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? // *Curr. Opin. Immunol.* 2017. Vol. 48. P. 68–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.008>.
- Klonowska J., Gleń J., Nowicki R.J. et al. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis – new therapeutic targets // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 10. Article ID 3086. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19103086>.
- Barry K., Zancanaro P., Casseres R. et al. Concomitant atopic dermatitis and psoriasis – a retrospective review // *J. Dermatolog. Treat.* 2019. Dec 5. P. 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1702147>.
- Choy D.F., Hsu D.K., Seshasayee D. et al. Comparative transcriptomic analyses of atopic dermatitis and psoriasis reveal shared neutrophilic inflammation // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2012. Vol. 130, N 6. P. 1335–1343. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.044>.
- Furie M., Kadono T. «Inflammatory skin march» in atopic dermatitis and psoriasis // *Inflamm. Res.* 2017. Vol. 66, N 10. P. 833–842. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1065-z>.
- Sidler D., Wu P., Herro R. et al. TWEAK mediates inflammation in experimental atopic dermatitis and psoriasis // *Nat. Commun.* 2017. Vol. 8. Article ID 15395. DOI: <https://doi.org/10.1038/NCOMMS15395>.
- Ünal E.S., Gül Ü., Dursun A.B. et al. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis // *Turk. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 47, N 2. P. 577–582. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-1601-133>.

17. Brunner P.M., Israel A., Zhang N. et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2018. Vol. 141, N 6. P. 2094–2106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.040>.
18. Sanyal R.D., Pavel A.B., Glickman J. et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2019. Vol. 122, N 1. P. 99–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.08.024>.
19. Weryńska-Kalemba M., Filipowska-Grońska A., Kalemba M. et al. Analysis of selected allergic reactions among psoriatic patients // *J. Postepy Dermatol. Alergol.* 2016. Vol. 33, N 1. P. 18–22. DOI: <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.44015>.
20. Malik K., Ungar B., Garcet S. et al. Dust mite induces multiple polar T cell axes in human skin // *Clin. Exp. Allergy.* 2017. Vol. 47, N 12. P. 1648–1660. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13040>.
21. Барило А.А., Смирнова С.В. Роль алиментарных факторов и пищевой аллергии в развитии псориаза // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 1. С. 60–68. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10002>
22. Dey D., Mondal P., Laha A. et al. Sensitization to common aeroallergens in the atopic population of West Bengal, India: an investigation by skin prick test // *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2019. Vol. 178, N 1. P. 60–65. DOI: <https://doi.org/10.1159/000492584>.
23. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A. et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies // *J. Am. Acad. Dermatol.* 2009. Vol. 60, N 4. P. 643–659. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.032>.
24. Benedé S., Belen Blázquez A., Chiang D. et al. The rise of food allergy: environmental factors and emerging treatments // *EBioMedicine.* 2016. Vol. 7. P. 27–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.012>.
25. Hosseini P., Khoshkhui M., Hosseini R.F. et al. Investigation of the relationship between atopy and psoriasis // *Postepy Dermatol. Alergol.* 2019. Vol. 36, N 3. P. 276–281. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.85639>.
26. Царев С.В. Аллергия к грибам: особенности клинических проявлений и диагностики // *Астма и аллергия.* 2015. № 3. С. 3–7.
27. Čelakovská J., Bukač J. Hypoallergenic diet can influence the severity of atopic dermatitis // *Indian J. Dermatol.* 2013. Vol. 58, N 3. P. 239. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-5154>.

References

1. Boehncke W.H., Schön M.P. Psoriasis. *Lancet.* 2015; 386: 983–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61909-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61909-7).
2. Ayala-Fontanez N., Soler D.C., McCormick T.S. Current knowledge on psoriasis and autoimmune diseases. *Psoriasis.* 2016; 6: 7–32. DOI: <https://doi.org/10.2147/PTT.S64950>.
3. Smirnova S.V., Barilo A.A., Smol'nikova M.V. The prognostic value of clinical and anamnestic markers of psoriatic arthritis. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya [Clinical Dermatology and Venereology]*. 2016; 15 (1): 23–7. (in Russian)
4. Di Meglio P., Villanova F., Nestle F.O. Psoriasis. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014; 4 (8): 1–30. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>.
5. Lowes M.A., Bowcock A.M., Krueger J.G. Pathogenesis and therapy of psoriasis. *Nature.* 2007; 445: 866–73. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature05663>.
6. Smirnova S.V., Smol'nikova M.V., Barilo A.A. The concentration of IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α in the serum of psoriasis and psoriatic arthritis patients. *Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and Inflammation]*. 2015; 16 (3): 31–2. (in Russian)
7. Barilo A.A., Smirnova S.V., Smol'nikova M.V. Immunological indicators of patients with psoriasis in different age groups. *Rossiyskiy immunitologicheskii zhurnal [Russian Journal of Immunology]*. 2017; 11 (4): 680–1. (in Russian)
8. Kabashima K., Nomura T. Revisiting murine models for atopic dermatitis and psoriasis with multipolar cytokine axes. *Curr Opin Immunol.* 2017; 48: 99–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.010>.
9. Griffiths C.E.M., van de Kerkhof P., Czarnecka-Operacz M. Psoriasis and atopic dermatitis. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017; 7: 31–41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13555-016-0167-9>.
10. Guttman-Yassky E., Krueger J.G. Atopic dermatitis and psoriasis: two different immune diseases or one spectrum? *Curr Opin Immunol.* 2017; 48: 68–73. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.08.008>.
11. Klonowska J., Gleń J., Nowicki R.J., et al. New cytokines in the pathogenesis of atopic dermatitis – new therapeutic targets. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (10): 3086. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19103086>.
12. Barry K., Zancanaro P., Casseres R., et al. Concomitant atopic dermatitis and psoriasis – a retrospective review. *J Dermatolog Treat.* 2019; Dec 5: 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1702147>.
13. Choy D.F., Hsu D.K., Seshasayee D., et al. Comparative transcriptomic analyses of atopic dermatitis and psoriasis reveal shared neutrophilic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130 (6): 1335–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.06.044>.
14. Furue M., Kadono T. «Inflammatory skin march» in atopic dermatitis and psoriasis. *Inflamm Res.* 2017; 66 (10): 833–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-017-1065-z>.
15. Sidler D., Wu P., Herro R., et al. TWEAK mediates inflammation in experimental atopic dermatitis and psoriasis. *Nat Commun.* 2017; 8: 15395. DOI: <https://doi.org/10.1038/NCOMMS15395>.
16. Ünal E.S., Gül Ü., Dursun A.B., et al. Prediction of atopy via total immunoglobulin E levels and skin prick tests in patients with psoriasis. *Turk J Med Sci.* 2017; 47 (2): 577–82. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-1601-133>.
17. Brunner P.M., Israel A., Zhang N., et al. Early-onset pediatric atopic dermatitis is characterized by TH2/TH17/TH22-centered inflammation and lipid alterations. *J Allergy Clin Immunol.* 2018; 141 (6): 2094–106. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.02.040>.
18. Sanyal R.D., Pavel A.B., Glickman J., et al. Atopic dermatitis in African American patients is TH2/TH22-skewed with TH1/TH17 attenuation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019; 122 (1) 99–110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2018.08.024>.
19. Weryńska-Kalemba M., Filipowska-Grońska A., Kalemba M., et al. Analysis of selected allergic reactions among psoriatic patients. *J Postepy Dermatol Alergol.* 2016; 33 (1): 18–22. DOI: <https://doi.org/10.5114/pdia.2014.44015>.
20. Malik K., Ungar B., Garcet S., et al. Dust mite induces multiple polar T cell axes in human skin. *Clin Exp Allergy.* 2017; 47 (12): 1648–60. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13040>.
21. Barilo A.A., Smirnova S.V. The role of nutritional factors and food allergy in the development of psoriasis. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (1): 60–8. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10002> (in Russian)
22. Dey D., Mondal P., Laha A., et al. Sensitization to common aeroallergens in the atopic population of West Bengal, India: an investigation by skin prick test. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019; 178 (1): 60–5. DOI: <https://doi.org/10.1159/000492584>.
23. Menter A., Korman N.J., Elmets C.A., et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis. Section 3. Guidelines of care for the management and treatment of psoriasis with topical therapies. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60 (4): 643–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.12.032>.
24. Benedé S., Belen Blázquez A., Chiang D., et al. The rise of food allergy: environmental factors and emerging treatments. *EBioMedicine.* 2016; 7: 27–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.04.012>.
25. Hosseini P., Khoshkhui M., Hosseini R.F., et al. Investigation of the relationship between atopy and psoriasis. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019; 36 (3): 276–81. DOI: <https://doi.org/10.5114/ada.2019.85639>.
26. Tsarev S.V. Allergy to fungi: features of clinical manifestations and diagnosis. *Astma i allergiya [Asthma and Allergy]*. 2015; (3): 3–7. (in Russian)
27. Čelakovská J., Bukač J. Hypoallergenic diet can influence the severity of atopic dermatitis. *Indian J Dermatol.* 2013; 58 (3): 239. DOI: <https://doi.org/10.4103/0019-5154>.

Для корреспонденции

Кытько Олеся Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Российская Федерация, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Телефон: (499) 248-01-81

E-mail: kytkodoc@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Кытько О.В.¹, Дыдыкина И.С.², Санькова М.В.¹, Крючко П.В.¹, Чиликов В.В.¹

Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани

Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome

Kytko O.V.¹, Dydykina I.S.², Sankova M.V.¹, Kryuchko P.V.¹, Chilikov V.V.¹

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

² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», 115522, г. Москва, Российская Федерация

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

² V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, 115522, Moscow, Russian Federation

Проблема соединительнотканной дисплазии в настоящее время особенно актуальна в связи со значительным увеличением количества лиц с характерными признаками отклонений в строении соединительной ткани. Возникающий в процессе онтогенеза недостаток отдельных микроэссенциалов в организме может определять высокий риск ухудшения гомеостаза соединительной ткани. В последнее время появились данные об определяющей роли дефицита магния в прогрессировании этого заболевания.

Цель исследования – обоснование необходимости коррекции содержания магния в организме лиц с соединительнотканной дисплазией на основании изучения патогенетического значения дефицита магния при данной патологии.

Материал и методы. Использовали электронные ресурсы порталов PubMed, NCBI, MEDLINE, Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, КиберЛенинки и Академии Google.

Результаты и обсуждение. Анализ полученных данных позволил выделить принципиально новые положения об основных механизмах влияния магния на метаболизм всех компонентов соединительной ткани. Доказано, что дефицит магния является предиктором ухудшения гомеостаза соединительной ткани.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Санькова М.В., Крючко П.В., Чиликов В.В. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 35–43. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064
Статья поступила в редакцию 30.04.2020. Принята в печать 20.09.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Kytko O.V., Dydykina I.S., Sankova M.V., Kryuchko P.V., Chilikov V.V. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 35–43. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10064 (in Russian)
Received 30.04.2020. Accepted 20.09.2020.

увеличения количества диспластических признаков и прогрессивного нарастания степени их выраженности. Патогенетически обосновано назначение пациентам с дисплазией соединительной ткани сбалансированной диеты, включающей продукты с высоким содержанием магния, с учетом рекомендуемой суточной нормы его потребления в зависимости от возраста пациентов.

Заключение. Ежедневное введение в рацион суточной нормы магния будет способствовать повышению механических свойств и функциональности соединительной ткани и должно быть рекомендовано при дисплазии соединительной ткани для профилактики развития осложнений, сохранения качества жизни и улучшения прогноза при данном заболевании.

Ключевые слова: дисплазия соединительной ткани, патогенетические аспекты, магний, дефицит магния, профилактика прогрессивного течения

The problem of connective tissue dysplasia is currently becoming particularly relevant because of significant increase of individuals with characteristic abnormalities in the structure of connective tissue. The lack of some micronutrients, arising during ontogenesis in the organism, can determine a high risk of worsening connective tissue homeostasis. Recently, the decisive role of magnesium deficiency in the progression of this disease has been demonstrated.

The aim of the study was to substantiate the need for magnesium diet therapy in individuals with connective tissue dysplasia basing on the study of the pathogenetic significance of magnesium deficiency in this pathology.

Material and methods. *The electronic resources of the portals PubMed-NCBI, MEDLINE, the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU, CyberLeninka and the Google Academy were used.*

Results and discussion. *The analysis of the obtained data made it possible to identify fundamentally new provisions on the main mechanisms of the magnesium influence on the metabolic state of all components of connective tissue. It was proved that magnesium deficiency is a predictor of worsening connective tissue homeostasis, increasing in the number of dysplastic symptoms and their severity. This pathogenetically justifies prescribing a balanced diet to patients with connective tissue dysplasia, including products rich in magnesium, taking into account its recommended daily intake, depending on age of patients.*

Conclusion. *Adequate daily intake of magnesium will increase the mechanical properties and functionality of the connective tissue, and should be recommended for patients with connective tissue dysplasia to prevent the development of complications, maintain the quality of life and improve the prognosis for this disease.*

Keywords: *connective tissue dysplasia, pathogenetic aspects, magnesium, magnesium deficiency, magnesium diet, prevention of progressive course*

Проблема соединительнотканной дисплазии в настоящее время становится особенно актуальной в связи со значительным увеличением количества лиц с характерными признаками отклонений в строении соединительной ткани [1, 2]. Возросший интерес врачей к этой системной патологии обусловлен ее негативным влиянием на течение и прогноз практически всех заболеваний [1, 3]. В основе возникновения дисплазии соединительной ткани (ДСТ) лежат дефекты структуры компонентов внеклеточного матрикса, в первую очередь протеогликанов, коллагена и эластана [1, 2].

Наряду с редко встречающимися наследственными синдромными нарушениями соединительной ткани (Стиклера, Элерса–Данло, Марфана, Билса, несовершенный остеогенез и др.) существуют ее аномалии в виде стертых, недифференцированных форм, которые принято выделять как нозологически самостоятельный синдром ДСТ, распространенность которого на сегодняшний день в некоторых популя-

циях достигает 85,4% [3]. Эта патология обусловлена многочисленными генными мутациями, реализующимися под воздействием факторов окружающей среды [1, 4].

Показано, что возникающий в процессе онтогенеза недостаток отдельных микронутриентов в организме может определять высокий риск ухудшения гомеостаза соединительной ткани [5–7]. Установлено, что с возрастом отмечаются увеличение количества диспластических признаков и прогрессивное нарастание степени их выраженности [8, 9]. В последнее время появились данные об определяющей роли дефицита магния (ДМ) в прогрессировании ДСТ [10–12]. В связи с этим представляется актуальным анализ источников литературы, освещающих патогенетические аспекты ДМ при ДСТ, для формирования комплекса профилактических мероприятий, среди которых базовым является сбалансированный рацион питания, включающий продукты с высоким содержанием магния.

Цель исследования – обоснование необходимости магниевой коррекции рациона питания у пациентов с соединительнотканной дисплазией на основании изучения патогенетического значения дефицита магния при данной патологии.

Материал и методы

Базой данного научно-аналитического обзора был анализ современных отечественных и зарубежных данных литературы, размещенных на электронных ресурсах порталов PubMed-NCBI, MEDLINE, Научной электронной библиотеки eLIBRARY.RU, КиберЛенинки и Академии Google. Применяли контент-анализ, структурно-логический и системный методы.

Результаты и обсуждение

В последнее десятилетие особое внимание уделяется проблеме ДМ при ДСТ и его роли в накоплении диспластических признаков, осложняющих течение сопутствующих патологических состояний [5, 10]. На сегодняшний день ДСТ представляется как алиментарно и генетически обусловленное заболевание, характеризующееся прогрессивными морфологическими и функциональными изменениями практически всех систем и органов человека [1, 3, 4]. Ионы магния участвуют более чем в 500 внутриклеточных реакциях электролитного, пластического и энергетического обмена. В форме магний-зависимой аденозинтрифосфатазы он обеспечивает энергией все образующие и потребляющие энергию процессы в различных органах и системах. Это определяет значительную роль магния в поддержании системного функционирования и регуляции жизнедеятельности организма. Особый интерес магний представляет в качестве фактора, влияющего на гомеостаз соединительной ткани [5, 10, 13].

Среди электролитов сыворотки крови этот элемент находится на 4-м месте после калия, натрия и кальция, по внутриклеточному содержанию он занимает 2-е место после калия [9, 11, 14]. Магний относится к макроэлементам, его содержание в организме взрослого человека в среднем составляет 24–25 г. В экстрацеллюлярном пространстве находится ~1% магниевое депо, и только 0,3% – в плазме крови [11, 13, 15].

Наиболее распространенным методом оценки обеспеченности организма магнием является определение его концентрации в сыворотке крови, референтные значения которой варьируют от 0,7 до 1,1 ммоль/л [10, 11, 13]. Однако данные многочисленных исследований свидетельствуют, что при скрытом ДМ содержание этого элемента в периферической крови может оставаться в пределах нормы. В этих условиях организм восполняет уровень сывороточного магния, мобилизируя его переход из костей. В связи с этим клиническая ценность

оценки уровня магния в сыворотке крови ограничена и имеет диагностическую значимость только при наличии гипомагниемии [16–18]. При этом концентрация сывороточного магния от 0,5 до 0,7 ммоль/л соответствует умеренному ДМ в организме, <0,5 ммоль/л – выраженному, угрожающему жизни ДМ.

Показано, что более информативной и высокочувствительной методикой, отражающей истинный ДМ в тканях, т.е. снижение общего его количества в организме [5, 13, 15], является фотометрическое измерение содержания магния в слюне, которая по концентрации всех минеральных веществ приближается к внутриклеточной жидкости [16, 18, 19].

Дефицит магния при ДСТ может быть первичным и вторичным [10, 14, 20]. В первом случае это нарушение генетически детерминировано и встречается нечасто. Биодоступность ионов магния в организме в первую очередь обеспечивается такими генами-белками, как *TRPM6* и *TRPM7* (англ. Transient Receptor Potential Magnesium), которые, являясь проницаемыми ионными каналами, транспортируют двухвалентные катионы. Возникшие в этих генах мутации приводят к развитию первичной гипомагниемии [21, 22]. Показано также, что при недостатке магния отмечается увеличение количества ионных белков-переносчиков Solute Carrier (SLC) [20, 23].

Значительную роль в реабсорбции магния играют клаудины (CLDN), располагающиеся на плотных сочленениях почечных клеток. Генетические дефекты гена *клаудин-16* обуславливают первичную гипомагниемии, *клаудин-19* – почечную гипомагниемии, сочетающуюся с подвывихом хрусталика и миопией [24]. Магниево-кальциевый обмен также регулируется чувствительным рецептором гена *CASR*, который находится в эпителии почечных канальцев и паращитовидной железы. Активирование гена *CASR* вызывает снижение фосфорилирования белка клаудин-16 и его транслокации в лизосомы, что существенно уменьшает обратное всасывание ионов магния в почечных канальцах [10, 25, 26].

Алиментарный ДМ связан прежде всего с несбалансированным питанием [7, 27, 28]. В современном рационе питания присутствует, как правило, крайне мало продуктов с высоким содержанием магния: нерафинированных злаковых, семян, орехов и сухофруктов [6, 7, 28, 29]. В то же время консерванты, искусственные красители, избыток сахара и соли, используемые в фастфуде, способствуют быстрому выведению магния из организма [5]. Современные методы очистки и смягчения воды значительно сокращают количество магния в водопроводной воде [5].

С возрастом риск развития ДМ увеличивается. Установлено, что у большинства пожилых людей снижается количество магния в организме. К факторам, провоцирующим ДМ, относятся заболевания желудочно-кишечного тракта, почек и сердечно-сосудистой системы [9, 25]. Снижение запасов магния в организме может быть следствием длительного приема ряда лекарственных препаратов [30].

Хронические психические и физические стрессовые состояния также приводят к вторичному ДМ. Повышение содержания катехоламинов и стероидов при стрессе вызывает связывание биологически активного внутри- и внеклеточного магния и увеличение его выделения с мочой, что со временем сопровождается истощением магниевого пула [31].

Анализ биохимических механизмов гомеостаза магния в соединительной ткани позволил установить взаимосвязь ДМ и ДСТ [32]. В отличие от других видов тканей соединительная ткань при сравнительно небольшом количестве клеток имеет избыток межклеточного вещества. Внеклеточный матрикс представлен такими белковыми макромолекулами, как коллаген, протеогликаны и эластин, которые поддерживают структурную целостность всех органов [1]. Показано, что ДМ оказывает влияние на состояние метаболизма всех компонентов соединительной ткани [10–12, 33].

Согласно результатам исследований ионы магния необходимы для стабилизации сложной структуры транспортных и ядерных РНК клеток этой ткани. ДМ приводит к частичному распаду этих молекул и нарушению их функции, что проявляется в замедлении скорости синтеза всех белковых соединений внеклеточного матрикса [34]. По данным других авторов, в условиях дефицита ионов магния снижается активность гиалуронансинтетаз и увеличивается скорость реакций с участием гиалуронидаз. Оба процесса ухудшают механические свойства гиалуронана, нити которого скрепляют цепи протеогликанов гелеобразной среды внеклеточного матрикса в единое целое [35, 36].

Многочисленными экспериментами было доказано, что при ДМ увеличивается активность таких протеолитических ферментов, как металлопротеиназы (в частности, коллагеназы), которые вызывают деградацию большинства структурных компонентов внеклеточного матрикса, прежде всего коллагена базальной мембраны и интерстициального коллагена, удаляя основные опоры соединительной ткани. Внеклеточная матрица при этом активно деградирует, так как разрушение коллагеновых волокон превалирует над их синтезом [37, 38].

Показано, что хронический недостаток ионов магния вызывает снижение активности эластаз и увеличение содержания эластиновых волокон [12, 39]. В магниезависимое регулирование вовлечены также такие ферменты, как трансклутаминаза и лизилоксидаза, отвечающие за образование поперечных сшивок отдельных полипептидных цепей эластина и/или коллагена, поэтому при ДМ эти процессы дезактивируются, что в сочетании с повышением активности металлопротеиназ приводит к прогрессированию несостоятельности соединительной ткани [10, 37].

Существуют данные, что наличие антигена Bw35 в системе человеческих лейкоцитарных антигенов (HLA) ассоциируется с ДМ и нарушенным метаболизмом соединительной ткани. Рецепторы, соответствующие этому антигену, активизируют реактивность Т-лимфоцитов

и обуславливают развитие аутоиммунного воспаления, приводящего к деградации соединительной ткани. Это неизбежно сопровождается потерей магния и увеличением его выделения почками [40].

Анализ полученных данных позволил выделить принципиально новые положения об основных механизмах влияния ДМ на соединительную ткань, проявляющихся нарушением синтеза всех белковых соединений внеклеточного матрикса, усиленной деградацией коллагена, эластина и полисахаридных цепей гиалуронана, уменьшением поперечных сшивок волокнистых структур и усилением воспалительных процессов, что проявляется формированием неполноценной соединительной ткани [4, 10, 13].

Активное участие магния практически во всех биохимико-физиологических процессах метаболизма соединительной ткани требует достаточного поступления этого элемента в организм при ДСТ. Установлено, что выраженность клинической симптоматики ДСТ зависит от количества содержащегося в организме магния [10]. Следует отметить, что этот элемент относится к незаменимым веществам, которые не синтезируются в организме человека и поступают в организм только с пищей и водой [41]. Это свидетельствует о целесообразности назначения таким пациентам сбалансированной диеты, включающей продукты с высоким содержанием магния, некоторые из них представлены в табл. 1.

Магниевая коррекция – значимая составляющая комплексного лечения ДСТ, по сути она представляет, этиотропный метод терапии. В основе этой лечебной диеты в первую очередь лежат такие продукты, как ячневая, гречневая, овсяная крупы, пшеничные отруби, соя, бобовые, семена, орехи, сухофрукты, морская капуста и зелень. При ДСТ полноценный рацион должен полностью обеспечивать физиологические потребности организма в магнии [7, 42], которые зависят от возраста и физиологического состояния организма (табл. 2).

Важное значение при составлении коррекционной диеты имеет применение минеральной воды, содержащей ионы неорганических солей магния. К минеральным водам с высоким содержанием магния относятся «Донат Магний» (0,9–1,2 г/л), «Баталинская» (1,5 г/л), «Словения» (1,3 г/л), «Лысогорская скважина» (0,7 г/л), «Скважина № 27» (0,2 г/л), кисловодские нарзаны (<0,2 г/л) и «Крымский нарзан» (<0,2 г/л) [27].

При умеренном и выраженном ДМ при ДСТ дополнительно следует назначать биологически активные добавки к пище, содержащие органические соли магния, которые, в сравнении с неорганическими, реже сопровождаются побочными проявлениями со стороны желудочно-кишечного тракта, отличаются лучшей всасываемостью и переносимостью [27, 42]. Эффективность лечения существенно увеличивается при одновременном назначении магниофиксаторов, к которым относятся глицин, витамины группы В (В₁ или В₆) и оротовая кислота. Глицин, тормозной нейромедиатор, существенно усиливает действие магния, способствуя

Таблица 1. Продукты с высоким содержанием магния, по убыванию

Table 1. Foods, high in magnesium, descending

Пищевой продукт Foodstuff	Содержание магния, мг/100 г Magnesium content, mg/100 g	Пищевой продукт Foodstuff	Содержание магния, мг/100 г Magnesium content, mg/100 g
Семена тыквенные сушеные	592	Имбирь сухой	214
Кунжут, семя	540	Киноа	197
Отруби пшеничные	448	Мускатный орех	183
Мак	442	Рис дикий	177
Мука соевая сырая	429	Арахис	168
Какао-порошок	425	Фундук	165
Льняное семя	392	Морская капуста	170
Бразильский орех сушеный	376	Зелень	170
Кофе растворимый порошок	327	Ячмень	150
Семечки подсолнечника	317	Шоколад горький	146
Кунжутные козинаки	297	Рис коричневый	143
Кешью	292	Икра горбуши зернистая	141
Соя	280	Овес	139
Миндаль	268	Грецкие орехи	131
Кедровый орех	251	Фасоль	130
Проросшие зерна пшеницы	250	Овсяные хлопья	127
Крупа гречневая ядрица	231	Горох	107
Пивные дрожжи	231	Курага	105
Козинаки из семян подсолнечника	228	Чернослив	102
Халва	218	Молоко сухое	95

расслаблению мышц и нормализации сна. Физиологическая доза витамина В₁ (1,5 мг/сут для взрослых) необходима для метаболизма магния. Витамин В₆ (2–5 мг/сут) и оротовая кислота (0,5–2 г/сут) значительно улучшают биодоступность магния, образуя комплексы с макроэлементом, которые легче всасываются [5]. При этом если оротовая кислота транспортирует только один атом магния, то витамин В₆ образует биокоординационные связи сразу с 4 его атомами, способствуя его накоплению внутри клеток [27, 42, 43].

В настоящее время наиболее часто используются такие хорошо усваиваемые магниесодержащие органические соли, как пидолат, оротат, цитрат, глюконат и лактат. Содержащие эти соли лекарственные формы различаются по количеству включенного в них магния [5].

Выбор необходимого соединения магния должен учитывать ряд факторов, и наиболее значимыми из них являются возраст, сопутствующие ДСТ заболевания и степень выраженности ДМ. Цитрат магния является уникальной по своей эффективности и безопасности формой, так как анион лимонной кислоты участвует в главном цикле каждой клетки – энергетическом цикле Кребса. Эта органическая соль магния подходит для коррекции ДМ как у взрослых, так и у детей, особенно в составе комплексного лечения при терапии ожирения. Это обусловлено тем, что лимонная кислота активирует обмен веществ, способствует расщеплению сложных жиров, устранению чувства голода. Цитрат-анионы могут быть рекомендованы для профилактики камнеобразования в почках [5, 27].

Применение пидолата магния увеличивает уровень магния в плазме крови в течение 2–3 ч, что наиболее важно для быстрой коррекции ДМ [10]. Удобная форма питьевого раствора этой органической соли, приятный вкус и возможность использования у детей старше 1 года позволяют рассматривать ее в сочетании с приемом пиридоксина как препарат выбора при ДМ у детей младшего возраста [27, 43].

Магния оротат получил широкое применение в кардиологической практике для профилактики и лечения

Таблица 2. Рекомендуемые суточные нормы потребления магния в зависимости от пола и возраста (МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»)

Table 2. Recommended daily Magnesium intake depending on gender and age (MR 2.3.1.2432-08 "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation")

Возраст	Пол	
	мужской	женский
0–3 мес	55 мг	
4–6 мес	60 мг	
7–12 мес	70 мг	
1–3 года	80 мг	
3–7 лет	200 мг	
7–11 лет	250 мг	
11–14 лет	300 мг	
14–18 лет	400 мг	
Старше 19 лет	400 мг	400 мг (450 мг для беременных и кормящих)

ДМ при ДСТ. Оротат-анионы способствуют фиксации ионов магния в клетке и образованию его соединения с аденозинтрифосфорной кислотой [5]. Оротовая кислота, проявляющая собственные метаболические свойства, оказывает стимулирующее воздействие на обмен веществ, активирует биосинтез нуклеиновых кислот и белка и ускоряет регенеративные процессы в органах и тканях. Особенно активно эти метаболические реакции протекают в энергозависимых тканях и прежде всего в миокарде. Кардиопротективное действие оротовой кислоты выражается в существенном повышении устойчивости кардиомиоцитов к ишемическим приступам, усилении регенерации поврежденного участка сердечной мышцы и повышении выживаемости миокарда при инфаркте [9]. Применение магниевой соли оротовой кислоты при сердечно-сосудистых заболеваниях позволяет скорректировать среднесуточное артериальное давление, увеличить сократительную способность миокарда и снизить риск возникновения сердечной недостаточности. С лечебной целью его назначают по 1,0 г 3 раза в сутки в течение 1-й недели приема, затем по 0,5 г 2–3 раза в сутки в течение 1–1,5 мес [44].

Аспарагинаты магния и калия не только восполняют дефицит этих электролитов, но и проявляют антиаритмическую активность за счет мембраностабилизирующих свойств и ингибирования блокаторов кальциевых каналов. Аспарагинат-ион нормализует соотношения трикарбоновых кислот и синтез аденозинтрифосфорной кислоты, способствуя перемещению ионов магния и калия внутрь клеток. Магний, сохраняя калий внутри клеток, существенно повышает стабильность сердечной мышцы, предотвращая развитие фатальных аритмий. Кроме того, снижая симпатические влияния на сердце и уменьшая содержание катехоламинов, этот элемент уменьшает их повреждающее действие на миокард [9, 43, 44].

Для устранения спастических проявлений желудочно-кишечного тракта, матки и мышц конечностей, вызванных ДМ, целесообразно назначение лактата магния в сочетании с пиридоксином, что нашло свое применение в гастроэнтерологии, неврологии, акушерстве и гинекологии. Суточная доза магния лактата в среднем составляет 300–350 мг [27, 42].

Продолжительность приема магнийсодержащих биологически активных добавок или препаратов зависит от коррекции гомеостаза магния в организме и должна составлять не менее 2 мес [43]. Доза поступающего в организм магния должна подбираться в соответствии с суточной потребностью организма, которая зависит от возраста и функционального состояния (см. табл. 2). Следует отметить, что биодоступность магния существенно снижается при одновременном поступлении пищи, содержащей пищевые волокна, кофеин, насыщенные жиры, алкоголь, избыток кальция и фосфора [7, 9].

Заключение

Магний является одним из ведущих регуляторных факторов, влияющих на состояние метаболизма всех компонентов соединительной ткани. Дефицит ионов магния занимает значимое место среди патогенетических механизмов формирования ДСТ. Для коррекции ДМ, имеющего место при ДСТ, патогенетически обоснованно назначение сбалансированной диеты, включающей продукты с высоким содержанием магния. Регулярно проводимая магниевая коррекция будет способствовать повышению механических свойств и функциональности соединительной ткани и должна быть рекомендована при ДСТ для профилактики прогрессивного течения и развития осложнений, сохранения качества жизни и улучшения прогноза при данном заболевании.

Сведения об авторах

Кытько Олеся Васильевна (Olesya V. Kytko) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: kytkodoc@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5472-415X>

Дыдыкина Ирина Степановна (Irina S. Dydykina) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории изучения коморбидных инфекций и мониторинга безопасности лекарственной терапии ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой (Москва, Российская Федерация)

E-mail: Dydykina_is@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2985-8831>

Санькова Мария Вячеславовна (Marya V. Sankova) – студентка Международной школы «Медицина будущего» ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sankov@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3164-9737>

Крючко Павел Владимирович (Pavel V. Kryuchko) – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dspavel@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5988-7206>

Чиликов Валерий Вячеславович (*Valeriy V. Chilikov*) – ассистент кафедры оперативной хирургии и топографической анатомии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: vetchilikov@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2819-0718>

Литература

1. Кильдиярова Р.Р., Нечаева Г.И., Чернышова Т.Е. Дисплазия соединительной ткани. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. 160 с. (Серия «Библиотека врача-специалиста»). DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5325-4-DYS-2020-1-160> ISBN 978-5-9704-5325-4.
2. Arseni L., Lombardi A., Orioli D. From structure to phenotype: impact of collagen alterations on human health. Review // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, N 5. Article ID E1407. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051407>
3. Мартынов А.И., Нечаева Г.И., Акатова Е.В., Вершинина М.В., Викторова И.А., Гольцова Л.Г. и др. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр) // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018. Т. 13, № 1–2. С. 137–209. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037>
4. Бен Салха М., Репина Н.Б., Усачев И.А., Дмитриева М.Н. Фено- и генотипические характеристики недифференцированной дисплазии соединительной ткани // *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2018. Т. 7, № 1. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-33-39>
5. Рычкова Т.И. Физиологическая роль магния и значение его дефицита при дисплазии соединительной ткани у детей // *Педиатрия. Журнал им. ГН Сперанского*. 2011. Т. 90, № 2. С. 114–120.
6. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопросы питания*. 2017. Т. 86, № 4. С. 113–124.
7. Kim M., Basharat A., Santosh R., Mehdi S.F., Razvi Z., Yoo S.K. et al. Reuniting overnutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients. Review // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2019. Vol. 35, N 1. Article ID e3072. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3072> PubMed PMID: 30171821.
8. Доценко Н.Я., Герасименко Л.В., Боев С.С., Шехунова И.А., Дедова В.О. Проявления неклассифицированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от возраста: прогноз // *Український ревматологічний журнал*. 2012. № 1 (47). С. 19–23.
9. Трисветова Е.Л. Гомеостаз магния и старение // *Медицинские новости*. 2018. № 2 (281). С. 45–50.
10. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and Pyridoxine: Fundamental Studies and Clinical Practice. New York : Nova Science, 2009. 250 p. ISBN-10:1-60741-704-9.
11. Costello R., Wallace T.C., Rosanoff A. Magnesium // *Adv. Nutr.* 2016. Vol. 7, N 1. P. 199–201. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.115.008524> PubMed PMID: 26773023; PubMed Central PMCID: PMC4717872.
12. Janssen R. Magnesium to counteract elastin degradation and vascular calcification in chronic obstructive pulmonary disease // *Med. Hypotheses*. 2017. Vol. 107. P. 74–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.08.014> PubMed PMID: 28915968.
13. Walsh S.B., Zdebek A.A., Unwin R.J. Magnesium: the disregarded cation // *Mayo Clin. Proc.* 2015. Vol. 90, N 8. P. 993–995. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.06.011> PubMed PMID: 26250724.
14. Reddy S.T., Soman S.S., Yee J. Magnesium balance and measurement. Review // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018. Vol. 25, N 3. P. 224–229. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.03.002> PubMed PMID: 29793660.
15. Шилов А.М., Мельник М.В., Свиридова А.Ю. Дисплазия соединительной ткани и дефицит магния // *Фарматека*. 2010. № 20. С. 35–38.
16. Кононова Н.Ю., Чернышова Т.Е., Пименов Л.Т., Стерхова Е.В., Сметанин М.Ю. Изучение корреляции между количеством фенов недифференцированной дисплазии соединительной ткани и уровнем магния в ротовой жидкости // *Терапия*. 2018. № 6 (24). С. 97–102. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.97-102>
17. Machado A., Maneiras R., Bordalo A.A., Mesquita R.B.R. Monitoring glucose, calcium, and magnesium levels in saliva as a non-invasive analysis by sequential injection multi-parametric determination // *Talanta*. 2018. Vol. 186. P. 192–199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.04.055>
18. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. Review // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N 9. Article ID E1202. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091202> PubMed PMID: 30200431; PubMed Central PMCID: PMC6163803.
19. Тихонова О.В., Дрокина О.В., Моисеева Н.Е., Нечаева Г.И., Мартынов А.И. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани // *Архив внутренней медицины*. 2014. № 1. С. 19–24.
20. Wolf M.T. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. Review // *Curr. Opin. Pediatr.* 2017. Vol. 29, N 2. P. 187–198. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000450> PubMed PMID: 27906866; PubMed Central PMCID: PMC5572672.
21. Yang Z., Wang Y., Chen G. Clinical features and TRPM6 mutations of an infant with hypomagnesemia with secondary hypocalcemia [in Chinese] // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019. Vol. 36, N 8. P. 834–836. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.isn.1003-9406.2019.08.020> PubMed PMID: 31400140.
22. Abumaria N., Li W., Clarkson A.N. Role of the channel TRPM7 in the nervous system in health and disease. Review // *Cell. Mol. Life Sci.* 2019. Vol. 76, N 17. P. 3301–3310. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03124-2> PubMed PMID: 31073743.
23. Tsao Y.T., Shih Y.Y., Liu Y.A., Liu Y.S., Lee O.K. Knockdown of SLC41A1 magnesium transporter promotes mineralization and attenuates magnesium inhibition during osteogenesis of mesenchymal stromal cells // *Stem Cell Res. Ther.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0497-2> PubMed PMID: 28222767; PubMed Central PMCID: PMC5320718.
24. Hou J. Claudins and mineral metabolism. Review // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016. Vol. 25, N 4. P. 308–313. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000239> PubMed PMID: 27191348; PubMed Central PMCID: PMC4891285.
25. Agus Z.S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. Review // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016. Vol. 25, N 4. P. 301–307. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000238> PubMed PMID: 27219040.
26. Viering D.H.H.M., de Baaij J.H.F., Walsh S.B., Kleta R., Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. Review // *Pediatr. Nephrol.* 2017. Vol. 32, N 7. P. 1123–1135. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3416-3> PubMed PMID: 27234911; PubMed Central PMCID: PMC5440500.
27. Громова О.А. Дефицит магния как проблема современного питания у детей и подростков // *Педиатрическая фармакология*. 2014. Т. 11, № 1. С. 20–30.
28. Nielsen F.H. Dietary magnesium and chronic disease. Review // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018. Vol. 25, N 3. P. 230–235. DOI:

- <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.11.005> PubMed PMID: 29793661.
29. Nielsen F.H. The problematic use of dietary reference intakes to assess magnesium status and clinical importance. Review // *Biol. Trace Elem. Res.* 2019. Vol. 188, N 1. P. 52–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1573-x> PubMed PMID: 30484139.
 30. Gröber U. Magnesium and drugs. Review // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. Vol. 20, N 9. Article ID E2094. DOI: 10.3390/ijms20092094 PubMed PMID: 31035385; PubMed Central PMCID: PMC6539869.
 31. Nayyar M., Yusuf J., Khan M.U., Weber K.T. K(+) and Mg(2+) dyshomeostasis in acute hyperadrenergic stressor states. Review // *Am. J. Med. Sci.* 2017. Vol. 353, N 5. P. 422–424. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.01.001> PubMed PMID: 28502326.
 32. Corre T., Arjona F.J., Hayward C., Youhanna S., de Baaij J.H.F., Belge H. et al. Genome-wide meta-analysis unravels interactions between magnesium homeostasis and metabolic phenotypes // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2018. Vol. 29, N 1. P. 335–348. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030267>. PubMed PMID: 29093028; PubMed Central PMCID: PMC5748908.
 33. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. Review // *Acta Clin. Belg.* 2019. Vol. 74, N 1. P. 41–47. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1516173>. PubMed PMID: 30220246.
 34. Kolev S.K., Petkov P.S., Rangelov M.A., Trifonov D.V., Milenov T.I., Vayssilov G.N. Interaction of Na(+), K(+), Mg(2+) and Ca(2+) counter cations with RNA. Review // *Metallomics.* 2018. Vol. 10, N 5. P. 659–678. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8mt00043c> PubMed PMID: 29667684.
 35. Хабриев Р.У., Камаев Н.О., Данилова Т.И., Кахоян Е.Г. Особенности действия гиалуронидаза различного происхождения на соединительную ткань // *Биомедицинская химия.* 2016. Т. 62, № 1. С. 82–88.
 36. Yee J. Magnesium: an important orphan // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2018. Vol. 25, N 3. P. 217–221. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.04.001> PubMed PMID: 29793658.
 37. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Kamaev A.A., Mzhavanadze N.D. Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs [in Russian] // *Angiol. Sosud. Khir.* 2016. Vol. 22, N 4. P. 24–28. PubMed PMID: 27935876.
 38. Koldysheva E.V., Klinnikova M.G., Nikityuk D.B. et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in the development of cyclophosphamide-induced cardiomyopathy // *Bull. Exp. Biol. Med.* 2018. Vol. 164. P. 483–487. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4017-x>
 39. Grant T.M., Yapp C., Chen Q., Czernuszka J.T., Thompson M.S. The Mechanical, Structural, and Compositional Changes of Tendon Exposed to Elastase // *Ann. Biomed. Eng.* 2015. Vol. 43, N 10. P. 2477–2486. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1308-5> PMID: 25808209.
 40. Shahi A., Aslani S., Ataollahi M., Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. Review // *Inflammopharmacology.* 2019. Vol. 27, N 4. P. 649–661. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00603-7> PubMed PMID: 31172335.
 41. Ismail A., Ismail A.A.A., Ismail Y. Reply: chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? // *QJM.* 2019. Vol. 112, N 6. P. 475. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy298> PubMed PMID: 30590752.
 42. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. Review // *Nutrients.* 2015. Vol. 7, N 9. P. 8199–8226. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095388> PubMed PMID: 26404370; PubMed Central PMCID: PMC4586582.
 43. Kalinin R.E. Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Kamaev A.A., Isakov S.A., Yabkov A.N. Application of magnesium drugs and their influence on the indicators of connective tissue dysplasia in patients with varicose veins // *Novosti Khirurgii.* 2018. Vol. 26, № 1. P. 51–59.
 44. Трисветова Е.Л. Магний в клинической практике // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012. Т. 8, № 4. С. 545–553.

References

1. Kil'diyarova R.R., Nechaeva G.I., Chernyshova T.E. Connective tissue dysplasia. Moscow: GEOTAR-Media, 2020: 160 p. DOI: <https://doi.org/10.33029/9704-5325-4-DYS-2020-1-160> ISBN 978-5-9704-5325-4. (in Russian)
2. Arseni L., Lombardi A., Orioli D. From structure to phenotype: impact of collagen alterations on human health. Review. *Int J Mol Sci.* 2018; 19 (5): E1407. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms19051407>
3. Martynov A.I., Nechaeva G.I., Akatova E.V., Vershinina M.V., Viktorova I.A., Gol'tsova L.G., et al. Clinical recommendations of the Therapists' Russian Scientific Medical Society in the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia (first review). *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza [Medical Bulletin of North Caucasus].* 2018; 13 (1–2): 137–209. DOI: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2018.13037> (in Russian)
4. Ben Salkha M., Repina N.B., Usachev I.A., Dmitrieva M.N. Pheno- and genotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Zhurnal anatomii i gistopatologii [Journal of Anatomy and Histopathology].* 2018; 7 (1): 33–9. DOI: <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2018-7-1-33-39> (in Russian)
5. Rychkova T.I. The physiological role of magnesium and the importance of its deficiency in connective tissue dysplasia in children. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky].* 2011; 90 (2): 114–20. (in Russian)
6. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Provision of the Russia population with micronutrients and the possibility of its correction. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2017; 86 (4): 113–24. (in Russian)
7. Kim M., Basharat A., Santosh R., Mehdi S.F., Razvi Z., Yoo S.K., et al. Reuniting overnutrition and undernutrition, macronutrients, and micronutrients. Review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019; 35 (1): e3072. DOI: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3072> PubMed PMID: 30171821.
8. Dotsenko N.Ya., Gerasimenko L.V., Boev S.S., Shekhnova I.A., Dedova V.O. Manifestations of unclassified connective tissue dysplasia depending on age: prognosis. *Ukrains'kiy revmatologichnyi zhurnal [Ukrainian Journal of Rheumatology].* 2012; 1 (47): 19–23. (in Russian)
9. Trisvetova E.L. Magnesium homeostasis and aging. *Meditsinskie novosti [Medical News].* 2018; 2 (281): 45–50. (in Russian)
10. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and Pyridoxine: Fundamental Studies and Clinical Practice. New York: Nova Science, 2009: 250 p. ISBN-10:1-60741-704-9.
11. Costello R., Wallace T.C., Rosanoff A. Magnesium. *Adv Nutr.* 2016; 7 (1): 199–201. DOI: <https://doi.org/10.3945/an.115.008524> PubMed PMID: 26773023; PubMed Central PMCID: PMC4717872.
12. Janssen R. Magnesium to counteract elastin degradation and vascular calcification in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Hypotheses.* 2017; 107: 74–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2017.08.014> PubMed PMID: 28915968.
13. Walsh S.B., Zdebek A.A., Unwin R.J. Magnesium: the disregarded cation. *Mayo Clin Proc.* 2015; 90 (8): 993–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.06.011> PubMed PMID: 26250724.
14. Reddy S.T., Soman S.S., Yee J. Magnesium balance and measurement. Review. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2018; 25 (3): 224–9. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.03.002> PubMed PMID: 29793660.
15. Shilov A.M., Mel'nik M.V., Sviridova A.Yu. Connective tissue dysplasia and magnesium deficiency. *Farmateka [Pharmateca].* 2010; (20): 35–8. (in Russian)
16. Kononova N.Yu., Chernyshova T.E., Pimenov L.T., Sterkhova E.V., Smetanin M.Yu. Study of the correlation between the number of

- undifferentiated connective tissue dysplasia phenes and the level of magnesium in the oral fluid. *Terapiya [Therapy]*. 2018; 6 (24): 97–102. DOI: <https://doi.org/10.18565/therapy.2018.6.97-102> (in Russian)
17. Machado A., Maneiras R., Bordalo A.A., Mesquita R.B.R. Monitoring glucose, calcium, and magnesium levels in saliva as a non-invasive analysis by sequential injection multi-parametric determination. *Talanta*. 2018; 186: 192–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.04.055>
 18. Workinger J.L., Doyle R.P., Bortz J. Challenges in the diagnosis of magnesium status. *Review. Nutrients*. 2018; 10 (9): E1202. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10091202> PubMed PMID: 30200431; PubMed Central PMCID: PMC6163803.
 19. Tikhonova O.V., Drokina O.V., Moiseeva N.E., Nechaeva G.I., Martynov A.I. Methods Assessment for determining the content of magnesium in the body on the example of patients with signs of connective tissue dysplasia. *Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archives of Internal Medicine]*. 2014; (1): 19–24. (in Russian)
 20. Wolf M.T. Inherited and acquired disorders of magnesium homeostasis. *Review. Curr Opin Pediatr*. 2017; 29 (2): 187–98. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000450> PubMed PMID: 27906866; PubMed Central PMCID: PMC5572672.
 21. Yang Z., Wang Y., Chen G. Clinical features and TRPM6 mutations of an infant with hypomagnesemia with secondary hypocalcemia [in Chinese]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2019; 36 (8): 834–6. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.08.020> PubMed PMID: 31400140.
 22. Abumaria N., Li W., Clarkson A.N. Role of the channel TRPM7 in the nervous system in health and disease. *Review. Cell Mol Life Sci*. 2019; 76 (17): 3301–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03124-2> PubMed PMID: 31073743.
 23. Tsao Y.T., Shih Y.Y., Liu Y.A., Liu Y.S., Lee O.K. Knockdown of SLC41A1 magnesium transporter promotes mineralization and attenuates magnesium inhibition during osteogenesis of mesenchymal stromal cells. *Stem Cell Res Ther*. 2017; 8 (1): 39. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0497-2> PubMed PMID: 28222767; PubMed Central PMCID: PMC5320718.
 24. Hou J. Claudins and mineral metabolism. *Review. Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25 (4): 308–13. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000239> PubMed PMID: 27191348; PubMed Central PMCID: PMC4891285.
 25. Agus Z.S. Mechanisms and causes of hypomagnesemia. *Review. Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2016; 25 (4): 301–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000238> PubMed PMID: 27219040.
 26. Viering D.H.H.M., de Baaij J.H.F., Walsh S.B., Kleta R., Bockenhauer D. Genetic causes of hypomagnesemia, a clinical overview. *Review. Pediatr Nephrol*. 2017; 32 (7): 1123–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00467-016-3416-3> PubMed PMID: 27234911; PubMed Central PMCID: PMC5440500.
 27. Gromova O.A. Magnesium deficiency as a problem of modern nutrition in children and adolescents. *Pediatriceskaya farmakologiya [Pediatric Pharmacology]*. 2014; 11 (1): 20–30. (in Russian)
 28. Nielsen F.H. Dietary magnesium and chronic disease. *Review. Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25 (3): 230–5. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2017.11.005> PubMed PMID: 29793661.
 29. Nielsen F.H. The problematic use of dietary reference intakes to assess magnesium status and clinical importance. *Review. Biol Trace Elem Res*. 2019; 188 (1): 52–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1573-x> PubMed PMID: 30484139.
 30. Gröber U. Magnesium and drugs. *Review. Int J Mol Sci*. 2019; 20 (9): E2094. DOI: 10.3390/ijms20092094 PubMed PMID: 31035385; PubMed Central PMCID: PMC6539869.
 31. Nayyar M., Yusuf J., Khan M.U., Weber K.T. K(+) and Mg(2+) dyshomeostasis in acute hyperadrenergic stressor states. *Review. Am J Med Sci*. 2017; 353 (5): 422–4. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2017.01.001> PubMed PMID: 28502326.
 32. Corre T., Arjona F.J., Hayward C., Youhanna S., de Baaij J.H.F., Belge H., et al. Genome-wide meta-analysis unravels interactions between magnesium homeostasis and metabolic phenotypes. *J Am Soc Nephrol*. 2018; 29 (1): 335–48. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2017030267> PubMed PMID: 29093028; PubMed Central PMCID: PMC5748908.
 33. Van Laecke S. Hypomagnesemia and hypermagnesemia. *Review. Acta Clin Belg*. 2019; 74 (1): 41–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/17843286.2018.1516173> PubMed PMID: 30220246.
 34. Kolev S.K., Petkov P.S., Rangelov M.A., Trifonov D.V., Milenov T.I., Vayssilov G.N. Interaction of Na(+), K(+), Mg(2+) and Ca(2+) counter cations with RNA. *Review. Metallomics*. 2018; 10 (5): 659–78. DOI: <https://doi.org/10.1039/c8mt00043c> PubMed PMID: 29667684.
 35. Khabriev R.U., Kamaev N.O., Danilova T.I., Kakhoyan E.G. Features of the hyaluronidases action of various origin on connective tissue. *Biomeditsinskaya khimiya [Biomedical Chemistry]*. 2016; 62 (1): 82–8. (in Russian)
 36. Yee J. Magnesium: an important orphan. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018; 25 (3): 217–21. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2018.04.001> PubMed PMID: 29793658.
 37. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Kamaev A.A., Mzhavanadze N.D. Concentration of matrix metalloproteinases and magnesium ions in patients with varicose veins of lower limbs [in Russian]. *Angiol Sosud Khir*. 2016; 22 (4): 24–8. PubMed PMID: 27935876.
 38. Koldysheva E.V., Klinnikova M.G., Nikityuk D.B., et al. Role of matrix metalloproteinase-2 in the development of cyclophosphamide-induced cardiomyopathy. *Bull Exp Biol Med*. 2018; 164: 483–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-018-4017-x>
 39. Grant T.M., Yapp C., Chen Q., Czernuszka J.T., Thompson M.S. The mechanical, structural, and compositional changes of tendon exposed to elastase. *Ann Biomed Eng*. 2015; 43 (10): 2477–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10439-015-1308-5> PMID: 25808209.
 40. Shahi A., Aslani S., Ataollahi M., Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Review. Inflammopharmacology*. 2019; 27 (4): 649–61. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00603-7> PMID: 31172335.
 41. Ismail A., Ismail A.A.A., Ismail Y. Reply: chronic magnesium deficiency and human disease; time for reappraisal? *QJM*. 2019; 112 (6): 475. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcy298> PubMed PMID: 30590752.
 42. Gröber U., Schmidt J., Kisters K. Magnesium in prevention and therapy. *Review. Nutrients*. 2015; 7 (9): 8199–226. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095388> PubMed PMID: 26404370; PubMed Central PMCID: PMC4586582.
 43. Kalinin R.E., Suchkov I.A., Pshennikov A.S., Kamaev A.A., Isakov S.A., Yabkov A.N. Application of magnesium drugs and their influence on the indicators of connective tissue dysplasia in patients with varicose veins. *Novosti Khirurgii*. 2018; 26 (1): 51–9.
 44. Trisvetova E.L. Magnesium in clinical practice. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational Pharmacotherapy in Cardiology]*. 2012; 8 (4): 545–53. (in Russian)

Для корреспонденции

Петрова Наталья Александровна – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог, заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
 Адрес: 194341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
 Телефон: (812) 702-68-67
 E-mail: natalja5@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>

Петрова Н.А., Каплина А.В., Курзина Е.А., Никифоров В.Г., Федосеева Т.А., Баиров В.Г.

Сравнительный анализ стратегий энтерального питания, направленных на профилактику гастроинтестинальных осложнений у новорожденных с дуктус-зависимыми пороками сердца

Comparative analysis of enteral feeding practices for prevention of gastrointestinal complications in infants with ductus-dependent congenital heart diseases

Petrova N.A., Kaplina A.V., Kurzina E.A., Nikiforov V.G., Fedoseeva T.A., Bairov V.G.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
 Almazov National Medical Research Centre of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 197341, Saint Petersburg, Russian Federation

Обеднение мезентериального кровотока при дуктус-зависимых врожденных пороках сердца – один из главных патогенетических факторов развития некротизирующего энтероколита (НЭК). Присоединение НЭК в послеоперационном периоде повышает частоту летального исхода, ассоциируется с длительным пребыванием в стационаре, неблагоприятным неврологическим исходом. Выбор тактики энтерального питания может способствовать снижению риска гастроинтестинальных осложнений. Особый интерес представляют факторы, предрасполагающие к развитию НЭК у детей с врожденными пороками сердца. В обзоре обсуждаются критерии начала и увеличения объема энтерального питания в пред- и послеоперационном периодах, приводятся рекомендации ведущих кардиохирургических центров мира. Представлены подходы к обеспечению высокой потребности в энергии и нутриентах у детей с пороками сердца за счет энтерального питания.

Ключевые слова: дуктус-зависимые врожденные пороки сердца, энтеральное питание, некротизирующий энтероколит, обеднение мезентериального кровотока

Mesenterial hypoperfusion is one of the main pathogenetic factors of necrotizing enterocolitis (NEC) in infants with ductus-dependent congenital heart diseases. NEC in

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Петрова Н.А., Каплина А.В., Курзина Е.А., Никифоров В.Г., Федосеева Т.А., Баиров В.Г. Сравнительный анализ стратегий энтерального питания, направленных на профилактику гастроинтестинальных осложнений у новорожденных с дуктус-зависимыми пороками сердца // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 44–58. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10065

Статья поступила в редакцию 25.03.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Petrova N.A., Kaplina A.V., Kurzina E.A., Nikiforov V.G., Fedoseeva T.A., Bairov V.G. Comparative analysis of enteral feeding practices for prevention of gastrointestinal complications in infants with ductus-dependent congenital heart diseases. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 44–58. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10065 (in Russian)

Received 25.03.2020. **Accepted** 20.09.2020.

infants undergoing congenital heart surgery increases mortality and length of hospital stay. NEC is also associated with adverse neurodevelopmental outcome. Optimization of enteral feeding can reduce the risk of gastrointestinal complications. NEC risk factors in infants with congenital heart are of special interest in the literature. This article discusses criteria for enteral feeding initiation and increasing preoperatively and after heart surgery. Enteral feeding protocols of leading cardiac surgical centers are reviewed. Practices to provide high energy and nutrient consumption in infants with congenital heart disease are described.

Keywords: ductus-dependent congenital heart diseases, enteral feeding, necrotizing enterocolitis, mesenteric hypoperfusion

Дуктус-зависимые пороки сердца – это пороки, при которых гемодинамика зависит от функционирования открытого артериального протока. Дети с дуктус-зависимыми врожденными пороками сердца (ВПС) имеют реверс кровотока из системного круга кровообращения в легочный через открытый артериальный проток, что приводит к феномену «обкрадывания» – снижению перфузии тканей в результате ретроградного диастолического кровотока [1]. Мезентериальная гипоперфузия является одним из главных факторов риска развития некротизирующего энтероколита (НЭК) у детей с ВПС.

Частота НЭК у детей с критическими ВПС составляет 3–10% [2–4]. НЭК в 7 раз повышает риск летального исхода у детей с ВПС [5], ассоциируется с более длительным пребыванием в стационаре и неблагоприятным неврологическим исходом [6].

Недостаточность питания у детей с ВПС ассоциирована с дисфункцией миокарда, нарушением целостности эндотелия сосудов, плохим заживлением ран, а также с большей продолжительностью искусственной вентиляции легких (ИВЛ), увеличением риска заражения внутрибольничной инфекцией, большей длительностью пребывания в реанимации и/или госпитализации [7].

Выбор тактики энтерального питания (ЭП) у детей с дуктус-зависимыми ВПС не только играет важную роль в снижении риска НЭК, но и может способствовать более благоприятному течению послеоперационного периода.

Актуальность проблемы

ВПС в Российской Федерации являются одной из наиболее частых форм пороков, составляя у детей в возрасте от 0 до 14 лет 40,3% от всех пороков развития [8]. Почти 72% детей с ВПС требуется оперативное лечение в течение первого года жизни. Число кардиохирургических операций у детей с ВПС в России растет. Так, в 1995 г. не зарегистрировано операций у новорожденных с ВПС, а в 2014 г. оперированы 2175 детей с ВПС в возрасте 1 мес, из них 829 с применением экстракорпорального кровообращения [9].

Возрастает актуальность вопросов послеоперационного ведения детей с ВПС. Нормативные документы, регламентирующие профилактику гастроинтестиналь-

ных осложнений в послеоперационном периоде у детей с ВПС, отсутствуют. Однако в отечественной литературе представлены локальные подходы к обеспечению ЭП у данной группы детей.

Описан опыт Иркутской областной клинической больницы в питании детей в возрасте от 3 мес до 1 года, перенесших операции с применением экстракорпорального кровообращения [10]. В предоперационном периоде целевая калорийность составляла 100–120 ккал/кг в сутки. ЭП начинали спустя 6–8 ч после операции через назогастральный зонд со скоростью 1 мл/кг в час с увеличением в течение суток до расчетной потребности. Парентеральное питание назначали со 2-х суток после операции.

В Центре кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБУ РО «РОКБ» (Ростов-на-Дону, Россия) ЭП начинали через назогастральный зонд на 2-е сутки после операции. Начальный объем ЭП – 10 мл каждые 3 ч, при усвоении объем увеличивали на 10–20 мл/сут [11].

После коррекции ВПС отечественные авторы начинают ЭП смесью на основе гидролизата сывороточного белка (полуэлементной смесью) [10–12].

В ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург, Россия) ЭП в предоперационном периоде проводили всем детям с критическими ВПС, получавшим терапию простагландином E1 (PGE1) [12]. После операции ЭП начинали при стабилизации гемодинамики, у 50% детей в 1-е сутки после операции. Противопоказаниями к ЭП служили критическое состояние ребенка, диастаз грудины, хилоторакс. При паллиативной коррекции ВПС ЭП начинали полуэлементной смесью с последующим переходом на формулу для недоношенных детей, при радикальной коррекции – смесью для доношенных/недоношенных детей. В раннем послеоперационном периоде кормление проводили постоянно микроструйно [12].

Ю.Г. Мухиной и соавт. разработан рабочий протокол нутритивной поддержки новорожденных с хирургическими заболеваниями кишечника. Детям с НЭК, не находящимся на ИВЛ, рекомендовано увеличение потребления энергии на 15–20 ккал/кг в сутки по сравнению со стандартными потребностями, новорожденным с сепсисом в первые 3 дня заболевания – увеличение калорийности на 10–15 ккал/кг в сутки [13].

Ряд исследований посвящен пищевому статусу детей с ВПС: оценке антропометрических данных, биохими-

ческих маркеров недостаточности поступления белка (концентрации общего белка, альбумина [14], инсулиноподобного фактора роста-1 в сыворотке крови [15]).

Особое внимание уделено проблеме питания у детей с сердечной недостаточностью (СН). Ограничение ЭП при СН обусловлено ограничением объема вводимой жидкости, трудностями при кормлении (утомляемость, потливость, усиление одышки) [16]. У детей данной группы выявлена высокая концентрация мочевины в сыворотке крови, свидетельствующая о катаболизме белка при дефиците небелковых калорий [14].

Детям с ВПС необходима оценка состояния питания и составление алгоритмов нутритивной поддержки. В Национальной программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019 г.) определены факторы риска гипотрофии у детей с ВПС, представлен алгоритм выбора способа вскармливания детей первого полугодия жизни с хронической СН [17].

Таким образом, в отечественной литературе подробно освещена роль нутритивной поддержки у детей с ВПС. Однако недостаточно исследований, посвященных ЭП новорожденных с ВПС на фоне терапии PGE1 в предоперационном периоде. Отсутствуют критерии начала и увеличения объема ЭП после операции. Отсутствуют публикации, посвященные влиянию вида оперативного лечения (радикальное/паллиативное) на усвоение ЭП; тактике питания детей, перенесших операцию Норвуда.

В данном обзоре представлена попытка отразить современные подходы к профилактике гастроинтестинальных осложнений у новорожденных с ВПС в пред- и послеоперационном периодах.

Потребность в энергии и нутриентах у детей с врожденными пороками сердца

Дети с ВПС при рождении часто имеют нормальную массу тела для гестационного возраста, однако в первые месяцы жизни у них наблюдается задержка роста в результате недостатка энергии и нутриентов. У детей с ВПС в предоперационном периоде отмечается высокая частота мальнутриции: низкая масса тела – weight for age z-score (WAZ) ≤ -2 у 22,8–33,4% детей, низкий рост – height for age z-score (HAZ) ≤ -2 у 11,4–26,8% [15, 18].

Пищевой статус в предоперационном периоде может служить предиктором клинических исходов после коррекции ВПС. По данным С. Lim и соавт., WAZ ≤ -2 ассоциировался с высоким риском 30-дневной летальности, HAZ ≤ -2 – с большей длительностью ИВЛ, объемом инотропной поддержки более 3 препаратов в послеоперационном периоде, большей продолжительностью госпитализации [18].

М. Wakita и соавт. предлагают оценивать пищевой статус детей с ВПС при помощи Onodera's prognostic nutritional index (PNI):

$$PNI = 10 \times \text{альбумин сыворотки (г/дл)} + 0,005 \times \text{абсолютное число лимфоцитов крови/мл} [19].$$

Величина PNI < 55 в предоперационном периоде ассоциирована с большей продолжительностью пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в послеоперационном периоде [19]. Низкий уровень инсулиноподобного фактора роста-1 в крови служит маркером недостаточного поступления белка у детей с ВПС [15].

Причиной недостаточности питания у детей с ВПС является сочетание 3 факторов: недостаточное поступление энергии, чрезмерно высокая потребность в энергии и нутриентах, нарушение усвоения пищевых веществ [20]. У детей с ВПС увеличение потребности в энергии может достигать 50%, что связано с тахикардией, тахипноэ, шунтированием крови слева направо, в то время как потребление калорий ограничено [21].

В раннем послеоперационном периоде также увеличивается потребность в белке в связи с гиперметаболизмом, отрицательным азотистым балансом [22] при дефиците небелковых калорий [14]. Потребность в белке у новорожденных в тяжелом состоянии с дыхательной недостаточностью, требующей ИВЛ, составляет 2,5–3 г/кг в сутки [7]. По данным Национальной программы оптимизации вскармливания детей первого года жизни, потребность в белке у детей с ВПС составляет 3–4,5 г/кг в сутки [17].

Основным энергетическим субстратом для тяжелобольных детей являются жиры, у них рекомендовано применение жировых эмульсий в дозе 1 г/кг в сутки с увеличением в течение нескольких дней до 2–3 г/кг в сутки под контролем уровня триглицеридов в крови [23]. Однако Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN) не рекомендует начинать парентеральное питание у детей в критическом состоянии ранее 24 ч с момента поступления в отделение реанимации [7]. Парентеральное питание может быть начато детям в тяжелом состоянии в течение 1-й недели с момента поступления в отделение реанимации при высоком риске мальнутриции, усвоении малого объема ЭП [7].

Рекомендуемая норма энергетической потребности у детей с ВПС – 120–160 ккал/кг в сутки [17]. По данным J. Kaufman и соавт., целевая калорийность питания у доношенных с ВПС в тяжелом состоянии: на ИВЛ – 80 ккал/кг в сутки, без дыхательной поддержки – 100–130 ккал/кг в сутки [24].

Некротизирующий энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца

Частота НЭК у детей с ВПС в 10–100 раз выше, чем у поздних недоношенных и доношенных новорожденных без ВПС [25]. НЭК у детей с ВПС сопровождается более высокой летальностью – 38–50% [5, 26]. Ключевыми факторами риска НЭК при дуктус-зависимых ВПС являются низкое диастолическое давление в нисходящей аорте, низкая оксигенация кровотока, что приводит к мезентериальной гипоперфузии.

Необходимо также учитывать роль СН в повышении риска НЭК у новорожденных с ВПС. СН связана с системной эндотоксемией и продукцией цитокинов миокардом. У детей с ВПС уровень фактора некроза опухоли- α в предоперационном периоде выше, чем у взрослых с застойной СН класса III по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA) [27]. У детей с ВПС в предоперационном периоде отмечается повышение уровней эндотоксина в плазме [28].

По результатам систематического обзора 2018 г., посвященного НЭК у детей с ВПС, выделена особая нозологическая форма – кардиогенный НЭК [26]. Новорожденные с кардиогенным НЭК отличались большей массой тела при рождении и гестационным возрастом. У детей с ВПС отмечалась большая частота НЭК по сравнению с детьми без ВПС (5,8 против 0,9%). Дебют кардиогенного НЭК в предоперационном периоде выявлен у 48% детей. Летальность при кардиогенном НЭК значимо выше, чем при классическом (38 и 27%), детям с ВПС реже требовалось оперативное лечение НЭК (31 и 66%) [26].

У детей с обеднением мезентериального кровотока (при ВПС и у недоношенных детей с открытым артериальным протоком), оперированных по поводу НЭК IIb и III стадий, значимо чаще были положительные результаты бактериальных посевов, взятых интраоперационно. У данных детей во время операции чаще обнаруживали макроскопические проявления некроза кишечника [29].

Нет единого мнения о локализации НЭК у детей с ВПС. По данным С. Cozzi и соавт., у недоношенных детей без ВПС и у доношенных с ВПС при НЭК отмечалось преимущественное поражение тонкой кишки [30]. Однако, по данным J.M. Bubberman, при НЭК у новорожденных с ВПС, в отличие от НЭК у недоношенных детей, чаще поражается толстая кишка, а не тонкая или илеоцекальная область [31]. Толстая кишка предрасположена к ишемическому поражению в результате недостаточного коллатерального кровообращения [29]. По данным S. Diez, по сравнению с НЭК только толстой кишки при поражении тонкой кишки риск молниеносного течения НЭК увеличивается в 5,8 раза, при поражении тонкой и толстой кишки – в 42 раза [29].

Энтеральное питание в предоперационном периоде

В предоперационном периоде новорожденным с дуктус-зависимыми ВПС для поддержания открытого артериального протока необходима постоянная инфузия PGE1. Нет единого мнения о роли ЭП у детей с дуктус-зависимыми ВПС, непрерывно получающих PGE1, в развитии НЭК. В предоперационном периоде у данной группы детей частота НЭК составляет 0,3%, причем 57% из них – недоношенные дети [32]. По данным K. Nordenström и соавт., среди детей с дуктус-зависимым системным кровотоком, получавших ЭП в предоперационном периоде, частота НЭК составила 0,5% [33].

К факторам риска НЭК у новорожденных с ВПС относятся более ранний гестационный возраст, недоношенность, синдром гипоплазии левых отделов сердца (СГЛОС), общий артериальный ствол, высокие дозы PGE1 (>50 нг/кг в минуту), эпизоды снижения системной перфузии или шок [25, 34, 35]. Среди новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС НЭК выявляется чаще у детей с СГЛОС (9–24%) [3, 32]. У новорожденных с ВПС категории периоперационного риска по системе Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 (RACHS-1) >2 отмечена значимо большая частота НЭК, чем при категории RACHS-1 \leq 2 (6,2 против 1,7%), однако значимых различий по частоте хирургического НЭК не выявлено [3].

Риск развития НЭК у новорожденных с дуктус-зависимыми ВПС обусловлен также нарушением формирования кишечной микрофлоры вследствие мезентериальной гипоперфузии, снижения сердечного выброса в сочетании с отсроченным началом ЭП, применением антибактериальной терапии [36]. L. Kosjancic и соавт. выявили значимое снижение частоты НЭК с 5,6 до 0% у новорожденных с коарктацией, перерывом дуги аорты при применении пробиотической терапии *Bifidobacterium infantis* и *Lactobacillus acidophilus* [36].

Ряд авторов не начинают ЭП у детей на фоне постоянной инфузии PGE1 в предоперационном периоде в связи с риском НЭК [21, 37]. Тем не менее отсутствие ЭП не предотвращает развитие НЭК [2]. По результатам опроса сотрудников 59 педиатрических ОРИТ из 18 стран Европы, в 63% отделений проводится ЭП на фоне инфузии PGE1 [38].

Отсутствуют достоверные данные о негативном влиянии ЭП в предоперационном периоде на частоту НЭК, нарушение толерантности к ЭП, длительность госпитализации, время достижения полного ЭП в послеоперационном периоде [39].

ЭП при усвоении, нормальной функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) должно быть основным источником энергии и нутриентов для детей в тяжелом состоянии [7].

Многие авторы признают преимущества ЭП в предоперационном периоде: снижение продолжительности ИВЛ после операции [34, 40], меньшая потребность в инфузионной терапии (отрицательный водный баланс), более быстрое достижение объема полного ЭП после операции [40], улучшение долгосрочного неврологического прогноза [41], созревание кишечного барьера, формирование здорового микробиома кишечника [42]. Питание исключительно небогащенным грудным молоком в предоперационном периоде значимо снижает риск НЭК у детей с дуктус-зависимыми ВПС [43]. Отказ от ЭП может вызвать отрицательные последствия, способствуя атрофии клеток, увеличению проницаемости слизистой кишки, задержке созревания кишечника, снижению перистальтики [42].

Таким образом, начало ЭП в предоперационном периоде не только не повышает риск НЭК, но и может способствовать более благоприятному течению послеоперационного периода.

Таблица 1. Критерии начала энтерального питания у детей с врожденными пороками сердца, получающих простагландин E1

Table 1. Enteral nutrition initiation criteria in prostaglandin E1-dependent infants with congenital heart defects

Исследование	Критерии начала энтерального питания	Объем питания
J. Furlong-Dillard и соавт., 2018 [44] Университет Юты, США	Для пациентов с двумя желудочками сердца Состояние при рождении: – срок гестации >36 нед; – масса тела при рождении >2,2 кг. Стабильность гемодинамики: – диастолическое артериальное давление ≥ 25 мм рт.ст.; – лактат ≤ 2 ммоль/л. Объем инотропной поддержки: – эпинефрин $\leq 0,05$ мкг/кг в минуту; – допамин ≤ 5 мкг/кг в минуту; – вазопрессин $\leq 0,1$ МЕ/кг в минуту; – отсутствие норэпинефрина; – <2 других препаратов	Объем 20–30 мл/кг в сутки без увеличения. Питание из рожка: при частоте дыхательных движений <70/мин, респираторной поддержке потоком <3 л/мин через назальные канюли. В остальных случаях питание через зонд. Формула: – ≥ 37 нед: сцеженное грудное молоко (СГМ)/Similac Advance; – <37 нед: СГМ/Similac NeoSure. При нарушении толерантности к ЭП: СГМ/Alimentum/Pregestimil. Кровь в стуле без НЭК: Alimentum/Pregestimil/Elecare
C.J. Scahill и соавт., 2017 [34] Медицинский университет Южной Каролины, США	Стабильность гемодинамики: – адекватный сердечный выброс; – отсутствие инотропной поддержки; – отсутствие лактат-ацидоза	Объем 20 мл/кг в сутки каждые 3 ч. При толерантности к ЭП – увеличение объема питания на 20 мл/кг в сутки. Если пациент интубирован: трофический объем питания через назогастральный зонд постоянно со скоростью 1 мл/кг в час
R. Toms и соавт., 2014 [40] Университет Алабамы в Бирмингеме, США	Решение о начале питания принимается neonатологом индивидуально	20–30 мл/кг в сутки, болюсно каждые 3 ч – без увеличения объема. Целевые значения (энтеральное + парентеральное питание): объем 110 мл/кг в сутки, белок 3 г/кг в сутки, жиры 3 г/кг в сутки

Примечание. Здесь и в табл. 2-4: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Отсутствуют общепринятые критерии оптимального времени начала ЭП в предоперационном периоде (табл. 1). Только 31% педиатрических ОРИТ стран Европы имеют протокол питания детей в предоперационном периоде [38].

Об увеличении объема ЭП также нет единого мнения: ряд авторов не рекомендуют объем питания >20–30 мл/кг в сутки на фоне инфузии PGE1 [44, 40], однако другие увеличивают объем на 20 мл/кг в сутки при толерантности к ЭП [34]. Объем ЭП >20 мл/кг в сутки до операции не повышает частоту НЭК [34]. По данным R. Toms и соавт., у детей с СГЛОС, до операции получавших питание в объеме 20–30 мл/кг в сутки болюсно каждые 3 ч, не выявлено нарушения толерантности к ЭП, НЭК [40]. По данным A. Cognata и соавт., объем ЭП более 100 мл/кг в сутки повышает риск НЭК в предоперационном периоде [43].

Энтеральное питание в послеоперационном периоде

Дети, перенесшие оперативное лечение с применением аппарата искусственного кровообращения, подвержены риску развития ишемии слизистой оболочки кишки, особенно при глубокой гипотермии [45]. Оперативное лечение ВПС с применением аппарата искусственного кровообращения приводит к системному воспалительному ответу в результате контакта крови с инородными поверхностями, ишемии/реперфузионного повреждения и выброса эндотоксина из ЖКТ [46]. Глубокая гипотермия приводит к снижению кровотока

в слизистой оболочке кишки, который еще больше снижается при согревании [45]. У новорожденных с СГЛОС отмечается повышенная проницаемость кишечной стенки как до, так и после операции, причем увеличение проницаемости сохраняется до 24 ч после операции [47].

Одним из маркеров повреждения энтероцитов у новорожденных, перенесших оперативное лечение ВПС с применением аппарата искусственного кровообращения, является кишечный белок, связывающий жирные кислоты (intestinal fatty acid-binding protein, IFABP). Новорожденные, у которых развился НЭК в послеоперационном периоде, имели значимо более высокий уровень IFABP в сыворотке крови спустя 6 ч после оперативного лечения ВПС [48].

Частота гастроинтестинальных осложнений у новорожденных в послеоперационном периоде составляет 3,9%, из них НЭК – более 90% [49]. По данным ФГБУ «НЦССХ им. А.Н. Бакулева» (Москва, Россия), НЭК в послеоперационном периоде чаще развивался у детей с обструкцией системного кровотока (СГЛОС, коарктация аорты) – 48% [50]. Среди новорожденных, перенесших НЭК в послеоперационном периоде, летальность была в 3 раза выше [49]. Развитие НЭК II–III сопровождалось ростом летальности у детей с ВПС. Общая летальность у детей с НЭК составила 36,5%, без НЭК – 12% [50].

К факторам риска НЭК в послеоперационном периоде относятся недоношенность, низкая масса тела при рождении [49], нарушение мезентериального кровотока, проницаемости кишечной стенки на фоне декомпенсации СН, синдрома полиорганной недостаточности [50].

Дисбиоз кишечника в предоперационном периоде может предрасполагать к развитию НЭК после операции на сердце [49]. У детей, получавших вазоактивные препараты, не выявлено большей частоты осложнений, связанных с ЭП [51].

Существуют различные подходы к ЭП детей, оперированных по поводу ВПС (табл. 2). Нет единого мнения относительно сроков начала, тактики увеличения ЭП в послеоперационном периоде.

N.M. Mehta и соавт. (Бостонская детская больница, США) рекомендуют раннее начало ЭП – через 24–48 ч с момента поступления в ОРИТ. Обеспечение более $2/3$ потребности в энергии и более 60% потребности в белке при помощи ЭП ассоциировано с меньшей 60-дневной летальностью [53].

По данным R. Kalra и соавт. (Больница сэра Ганга Рама, Нью-Дели, Индия), дети, у которых ЭП было начато в трофическом объеме (10–20 мл/кг в час) в течение 6 ч после операции (в сравнении с началом ЭП после экстубации), имели меньшую продолжительность ИВЛ,

меньшую длительность нахождения в ОРИТ [54]. Раннее трофическое питание способствует восстановлению кровообращения в кишечнике после операции путем уменьшения вазоконстрикции сосудов брыжейки, препятствует транслокации бактерий через стенку кишки, снижает риск инфекционных осложнений, способствует созреванию лимфоидной ткани слизистой оболочки кишки. Раннее ЭП приводит к более быстрому восстановлению объема питания после экстубации [54].

C. Schwalbe-Terilli и соавт. (Нью-Йоркский медицинский колледж, США) начинают полное парентеральное питание на 2-е сутки после операции, а ЭП проводят через 12–24 ч после экстубации и удаления пупочного катетера [21]. Кормление начинают постоянно микроструйно через назогастральный зонд сцеженным грудным молоком (СГМ) или смесью, содержащей 67 ккал/100 мл. Учитывая риск НЭК, объем ЭП увеличивают медленно – до 100–120 мл/кг в сутки в течение 48–72 ч. При достижении данного объема парентеральное питание прекращают, переходят на дробное

Таблица 2. Тактика энтерального питания у детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде

Table 2. Postoperative enteral nutrition in infants with congenital heart defects

Исследование	Рекомендации по тактике энтерального питания
J. Furlong-Dillard, 2018 [44] Университет Юты, США	<p>Критерии начала ЭП у пациентов, перенесших двухжелудочковую коррекцию ВПС [при несоответствии критериям – парентеральное питание (ПП) в течение 12–24 ч, далее – повторная оценка состояния]:</p> <ul style="list-style-type: none"> – состояние при рождении: срок гестации более 36 нед, масса тела более 2,2 кг; – стабильность гемодинамики: диастолическое артериальное давление ≥ 25 мм рт.ст.; лактат ≤ 2 ммоль/л; – объем инотропной поддержки: эпинефрин $\leq 0,05$ мкг/кг в минуту, допамин ≤ 5 мкг/кг в минуту, вазопрессин $\leq 0,1$ МЕ/кг в минуту, отсутствие норэпинефрина, менее 2 других препаратов. <p>Начало ЭП. Если стернотомная рана открыта – обеспечить ПП, скорость ЭП 1 мл/ч до закрытия раны. Если стернотомная рана закрыта – начинать ЭП с 1 мл/кг в час постоянно.</p> <p>Увеличение объема ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при усвоении – увеличение на 1 мл/кг в час каждые 6 ч до достижения целевого объема (у детей на ИВЛ – 135 мл/кг в сутки, у детей на самостоятельном дыхании – 150 мл/кг в сутки); – если ребенок не усваивает ЭП, но нет данных о течении НЭК – остановить ЭП на 6 ч, далее продолжить со скоростью, при которой ребенок усваивал ЭП. <p>Увеличение калорийности: при достижении целевого объема ЭП увеличивать калорийность смеси на 6,8–13,5 ккал/100 мл каждые 12–24 ч до достижения 120–130 ккал/кг в сутки.</p> <p>Выбор формулы ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – срок гестации ≥ 37 нед: СГМ/Similac Advance, < 37 нед: СГМ/Similac NeoSure; – нарушение толерантности к ЭП: СГМ/Alimentum/Pregestimil; – кровь в стуле без НЭК: Alimentum/Pregestimil/Elecare; – подозрение на НЭК: СГМ/Elecare; – нет хилоторакса + НЭК/аллергия к белку коровьего молока – Enfaport; – хилоторакс + НЭК/аллергия к белку коровьего молока – Pediatric Vivonex. <p>Начало болюсного кормления – при достижении целевого объема и калорийности питания. ЭП каждые 2 ч в течение 1 ч болюсно, предлагать питание из рожка.</p> <p>У пациентов, перенесших операцию на дуге аорты (в том числе с СГЛОС), до оценки функции глотания при помощи рентгеноскопии с барием продолжать ЭП постоянно через зонд.</p>
C.J. Scahill, 2017 [34] Медицинский университет Южной Каролины, США	<p>Обследования до начала ЭП – ларингоскопия для выявления паралича голосовой связки. При поражении голосовых связок – оценка функции глотания при помощи рентгеноскопии с барием.</p> <p>Критерии начала ЭП: стабильность гемодинамики (терапия эпинефрином отменена, допамин < 5 мкг/кг в минуту). Ребенок экстубирован, переведен на неинвазивную вентиляцию (NIV).</p> <p>Начало ЭП: СГМ или смесь для доношенных детей.</p> <p>При неинвазивной вентиляции легких/пограничной гемодинамике: ЭП постоянно 1 мл/кг в час.</p> <p>При назальных канюлях/стабильной гемодинамике: 20 мл/кг в сутки болюсно каждые 3 ч.</p> <p>Увеличение объема ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при усвоении ЭП – увеличение на 20 мл/кг в сутки – болюсно каждые 3 ч; – при постоянном ЭП – увеличение скорости на 1 мл/кг в час каждые 6 ч. <p>Увеличение калорийности ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при достижении целевого объема ЭП – увеличение калорийности смеси до 80 ккал/100 мл. Увеличение калорийности смеси на 6,8 ккал/100 мл в сутки до достижения целевой калорийности питания

Исследование	Рекомендации по тактике энтерального питания
<p>J. Kaufman, 2015 [24] Детская больница Колорадо, США</p>	<p>Критерии начала ЭП: стабильность гемодинамики; отсутствие шока, остановки кровообращения в анамнезе. Мягкий живот при пальпации; изменение окружности живота <10%; отсутствие примеси желчи в остаточном объеме желудка; отсутствие признаков НЭК.</p> <p>У детей, получающих PGE1/с единственным желудочком сердца контроль при ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – мониторинг соматической оксиметрии при помощи спектроскопии (близкая к инфракрасной спектроскопия – near-infrared spectroscopy, NIRS); – анализ кислотно-основного состояния и газов крови + лактат крови ежедневно; – измерение окружности живота каждые 6 ч; – контроль примеси крови в стуле каждые 12 ч. <p>«Красные флаги»: соматическая NIRS<35% или тенденция к снижению, SatO₂>85%, повышение уровня лактата, дефицита оснований, метаболический ацидоз. Тенденция к увеличению окружности живота, увеличению остаточного объема желудка, кровь в стуле.</p> <p>Тактика при «красных флагах»: остановка ЭП, рентгенография брюшной полости, контроль уровня лейкоцитов крови, С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, посев крови.</p> <p>Начало ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – если есть риск ишемии ЖКТ: трофическое питание 0,5 мл/кг в час более 12–24 ч; – если нет риска ишемии ЖКТ: 0,5 мл/кг в час с увеличением скорости на 0,5 мл/кг в час каждые 4–6 ч. <p>Переход на болюсное ЭП – когда ребенок готов к питанию из рожка, но не может высосать весь объем.</p> <p>Увеличение калорийности смеси на 6,8 ккал/100 мл – при болюсном ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при калорийности >90 ккал/100 мл – консультация диетолога. <p>Целевая калорийность:</p> <ul style="list-style-type: none"> – у доношенного ребенка на ИВЛ – 80 ккал/кг в сутки; – без респираторной поддержки – 100–130 ккал/кг в сутки
<p>S. Yoshimura, 2015 [52] Нагойский университет, Высшая школа медицинских наук, Япония</p>	<p>Протокол не применяется у детей менее 1 мес жизни с высоким риском НЭК (при СГЛОС, коарктации аорты), нестабильной гемодинамикой, кровотечением из ЖКТ. Решение о начале ЭП принимается неонатологами совместно с кардиохирургами.</p> <p>Начало ЭП: рассчитать целевой объем ЭП (мл/сут) в течение 48 ч с момента поступления в ОРИТ.</p> <p>1-е сутки: начало ЭП с 10% от целевого объема/сут – постоянно за 4 ч – 4 раза/сут (40% целевого объема за 1 сут). Оценка остаточного объема желудка через 2 ч от начала ЭП.</p> <p>Увеличение объема питания</p> <p>2-е сутки: при остаточном объеме желудка менее 1/2 за 4 ч – увеличение объема до 15% за 4 ч – 4 раза/сут (60% целевого объема за сутки).</p> <p>Далее при усвоении ЭП:</p> <ul style="list-style-type: none"> – 3-и сутки – 20% 4 раза/сут (80% целевого объема за сутки); – 4-е сутки – 25% 4 раза/сут (достижение 100% целевого объема в сутки при усвоении питания). <p>При остаточном объеме желудка более 1/2 – снижение объема за 4 ч на 5%.</p> <p>Целевая калорийность (ЭП + ПП) в отделении реанимации – 55 ккал/кг в сутки</p>
<p>R. Toms, 2014 [40] Университет Алабамы в Бирмингеме, США</p>	<p>Начало питания: электролитный раствор, используемый для пероральной регидратации и содержащий хлорид натрия, цитрат натрия, цитрат калия, осмолярность 250 мОсм/л (Pedialyte) или CFM со скоростью 1 мл/кг в час 4 ч.</p> <p>Далее питание смесью 67 ккал/100 мл 1 мл/кг в час 4 ч → 2 мл/кг в час 4 ч → 3 мл/кг в час 4 ч → 4 мл/кг/ч 4 ч → 5 мл/кг в час (целевая скорость ЭП).</p> <p>Увеличение объема питания: продолжать питание со скоростью 5 мл/кг в час до экстубации. Оценка остаточного объема желудка каждые 4 ч до увеличения скорости (до 1/3 объема ЭП – вариант нормы).</p> <p>Начало болюсного питания 15 мл/кг каждые 3 ч через 24 ч после экстубации или через 8 ч после достижения скорости 5 мл/кг в час (если ребенок экстубирован);</p> <ul style="list-style-type: none"> – применение ранитидина (отмена при отсутствии рефлюкса, усвоении ЭП). <p>Отмена питания, обследование:</p> <ul style="list-style-type: none"> – при увеличении остаточного объема желудка более объема питания за 2 ч; – при увеличении окружности живота более 10%. <p>Если при обследовании нет данных о течении НЭК:</p> <ul style="list-style-type: none"> – отмена ЭП на 1 ч, далее – питание с предыдущей скоростью; – если дважды выявлен остаточный объем – поднять головной конец кровати, начать применение метоклопрамида, поставить глицериновую свечу

ЭП, повышают калорийность формулы ЭП. У детей с единственным желудочком сердца стремятся к применению формулы калорийностью 80–90 ккал/100 мл, объем ЭП 120–150 мл/кг в сутки. У детей с двумя желудочками как можно раньше предпринимают попытки кормления из рожка (зонд используют по мере необходимости). В дополнение к ЭП продолжают парентеральное питание липидами, пока калорийность ЭП не достигнет 100 ккал/кг в сутки [21].

D. Davis и соавт. (Детский госпиталь клиники Кливленда, США) начинают ЭП через назогастральный зонд со ско-

ростью 2 мл/ч с медленным расширением до 100 мл/кг в сутки под контролем усвоения. Далее переходят на болюсное питание через каждые 2 ч в течение 24–48 ч, затем – через каждые 3 ч. После того как достигнут объем питания через зонд, начинают питание из рожка [37].

Ряд исследований посвящен эффективности применения протокола ЭП при ведении детей с ВПС в послеоперационном периоде: отмечено увеличение частоты достижения целевых значений калорийности и белка [24], снижение частоты рвоты у детей, увеличение доли калорийности за счет ЭП [52].

Поиск оптимального субстрата для энтерального питания после операции

Отсутствует единое мнение о выборе субстрата для ЭП в раннем послеоперационном периоде. В ряде протоколов рекомендовано начинать ЭП с СГМ [26, 34, 44], смеси для доношенных [34], недоношенных детей [44], электролитного раствора [40, 55]. Отечественные авторы рекомендуют в раннем послеоперационном периоде ЭП полуэлементной смесью в связи с низкой осмолярностью, быстрой эвакуацией из желудка [10, 11], улучшением моторики ЖКТ [10].

Ряд исследований посвящен роли калорийности смеси в питании детей, которым была проведена радикальная коррекция ВПС. Учитывая ограничение объема потребления жидкости в раннем послеоперационном периоде, питание высококалорийной, богатой белком смесью позволит обеспечить адекватную нутритивную поддержку, ограничив объем жидкости до 33% в сравнении со смесью с калорийностью 67 ккал/100 мл [56]. У детей с ВПС рекомендовано питание смесью для недоношенных детей, при выраженном ограничении объема жидкости – питание высококалорийной высокобелковой смесью (1 ккал/мл) [17].

По данным Y. Cui и соавт., начало ЭП смесью с энергетической ценностью 100 ккал/100 мл и содержанием белка 2,6 г/100 мл в раннем послеоперационном периоде ассоциируется с положительным азотистым балансом со 2-х суток после операции, большей концентрацией незаменимых аминокислот в крови (лейцин, изолейцин) [56]. У детей с ВПС, получавших питание смесью для недоношенных детей, к 20-м суткам жизни удалось достигнуть значимо большего содержания белка и углеводов в питании [14]. У детей, получавших питание смесью калорийностью 100 ккал/100 мл отмечалась большая прибавка веса, меньшие длительность антибактериальной терапии, продолжительность пребывания в стационаре [57].

F. Pillo-Blosca и соавт. исследовали влияние быстрого перехода (в течение 2 дней после перевода из ОРИТ) на ЭП более калорийной смесью у детей, оперированных по поводу ВПС: в 1-е сутки – ЭП смесью 80 ккал/100 мл, 2-е сутки – 90 ккал/100 мл, 3-и сутки и до выписки из стационара – 100 ккал/100 мл [58]. У детей, которых быстро переводили на питание высококалорийной смесью, отмечалась большая прибавка массы тела, меньшая продолжительность пребывания в стационаре. Среди детей, получавших питание высококалорийной смесью, 98% достигли целевой калорийности к моменту выписки [58].

Альтернативой применения высококалорийной смеси может являться обогащение грудного молока. Питание обогащенным грудным молоком в раннем послеоперационном периоде позволило обеспечить потребление на 40 ккал больше к 10-м суткам после операции [59]. Тем не менее несмотря на обогащение грудного молока, к 10-м суткам после операции за счет ЭП удалось достичь только 42,2% от целевой калорийности. У детей,

получавших питание обогащенным грудным молоком, отмечалась меньшая продолжительность ИВЛ и пребывания в отделении реанимации [59].

В приведенных исследованиях не оценивали толерантность к ЭП высококалорийной смесью, обогащенным грудным молоком у детей, имевших обеднение мезентериального кровотока после операции.

Энтеральное питание детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца после операции Норвуда

Пациенты с СГЛОС имеют особенно высокую частоту НЭК (7,6–18%) в сравнении с другими ВПС (2,1%) [25]. После операции Норвуда частота НЭК составляет 6–18% [60, 61]. Вероятной причиной НЭК является гипоперфузия верхней брыжеечной артерии у пациентов с СГЛОС как до, так и после операции Норвуда [62].

Питание детей после операции Норвуда представляет особо сложную задачу в связи с ишемией стенки кишечника, вызванной диастолическим обеднением мезентериального кровотока через шунт [21]. Детям с СГЛОС в послеоперационном периоде требуется значительно больше времени для достижения полного объема и калорийности ЭП, чем детям с транспозицией магистральных сосудов. Дети с СГЛОС имеют больше осложнений, связанных с питанием (48 против 4%). Частыми послеоперационными осложнениями при СГЛОС являлись инфекция (18,5%), паралич голосовой связки (18,5%) и дыхательная недостаточность (22,2%) [37].

По данным M.L. Skinner и соавт., нарушение толерантности к ЭП у детей, перенесших операцию Норвуда, увеличивает летальность детей в период между выпиской из больницы и вторым этапом операции [58]. Летальность после операции Норвуда у детей с развившимся НЭК составляла 38% по сравнению с 7% детей без НЭК [63].

В Детской больнице Лос-Анджелеса (США) предложен протокол ЭП детей после операции Норвуда [55] (табл. 3). Рекомендовано начало ЭП с электролитного раствора, далее при усвоении – питание СГМ или полуэлементной смесью. После введения протокола отмечалось снижение частоты НЭК с 27 до 6,5%. Несмотря на то что по протоколу дети позже начинали ЭП, требовалось больше времени для достижения полного ЭП, отмечалась тенденция к снижению длительности госпитализации.

Энтеральное питание детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца после гибридной процедуры

Гибридная процедура (стентирование открытого артериального протока и двустороннее раздельное суживание легочных артерий) является альтернативой операции Норвуда у новорожденных. После нее также

Таблица 3. Тактика энтерального питания у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца после операции Норвуда (по S.L. del Castillo и соавт. [55])

Table 3. Enteral nutrition in infants with hypoplastic left heart syndrome after stage 1 Norwood procedure (according to [55])

Параметр	Рекомендации по тактике энтерального питания
Оценка перед началом ЭП	– Анамнез: гипоперфузия/ацидоз; время до стабилизации состояния. – Масса тела ребенка: соответствие гестационному возрасту. – Способ ЭП: зонд/рожок; постоянное/болюсное введение. – При питании из рожка необходима оценка частоты дыхания, координации сосания и глотания. – Оценка данных при пальпации живота, активности перистальтики кишечника
Противопоказания к ЭП	Открыта стернотомная рана, наличие пупочного артериального катетера, нестабильность гемодинамики – инотропная поддержка допамином/добутамином >5 мкг/кг в минуту, милрином >0,5 мкг/кг в минуту, критическая коарктация аорты, симптомы НЭК (кровь в стуле/по желудочному зонду, вздутие живота)
При начале ЭП	– Рекомендовано оценить массу и длину тела, окружность головы, окружность живота – отметить на графике в истории болезни, измерять массу тела каждую неделю. – Измерение окружности живота каждую смену. – Рекомендован анализ на скрытую кровь каждого образца кала, анализ отделяемого по желудочному зонду на скрытую кровь при необходимости
Оценка остаточного объема желудка	– Рекомендовано проверять остаточный объем каждые 4 ч при постоянном кормлении через назогастральный зонд или перед кормлением болюсно. – Допускается остаточный объем в размере кормления за 2 ч при постоянном введении ЭП или менее половины объема кормления при болюсном ЭП. – Если остаточный объем больше допустимого и отсутствуют клинические проявления, убрать остаточный объем и начать ЭП с ранее усваиваемого объема/концентрации смеси
Медикаментозная терапия	– Рекомендовано применение ранитидина или лансопризола у всех новорожденных с единственным желудочком сердца до выполнения операции Гленна. – При постоянных эпизодах увеличения остаточного объема начать терапию метоклопрамидом. Ведение электролитов энтерально может вызвать раздражение слизистой оболочки желудка. Пероральные препараты смешивать с СГМ/смесью
Начало ЭП	Постоянно через желудочный зонд (при частоте дыхания >60 или диспноэ, симптомах НЭК в анамнезе, риске НЭК). ЭП начинают электролитным раствором, используемым для пероральной регидратации и содержащим хлорид натрия, цитрат натрия, цитрат калия, осмолярностью 250 мОсм/л (Pedialyte) со скоростью 3 мл/кг за 6 ч
При усвоении ЭП	– Питание СГМ или Pregestimil (смесь на основе полностью гидролизованного казеина, не содержит лактозы, осмолярность 320 мОсм/л) со скоростью 3 мл/ч за 6 ч. – При более одной (+) реакции кала на скрытую кровь – питание смесью Неокейт (смесь на основе аминокислот, осмолярность 320 мОсм/л) или СГМ. – При усвоении ЭП – увеличение скорости ЭП до 3 мл/ч за 6 ч каждые 6 ч до целевого объема. <i>При усвоении целевого объема в течение 12 ч</i> – увеличение калорийности ЭП до 80 ккал/100 мл в течение 24 ч. Далее возможно увеличение объема ЭП или калорийности до 92 ккал/100 мл. <i>При усвоении целевого объема в течение 24 ч</i> – введение 3-часового объема ЭП за 2 ч (перерыв 1 ч). При усвоении – введение объема за 1 ч (перерыв 2 ч)
Критерии отмены ЭП и проведения УЗИ брюшной полости	– Вздутие живота, ослаблена/отсутствует перистальтика кишечника, явная кровь в стуле, более 1 эпизода (+) реакции кала на скрытую кровь, рвота более 1 раза в течение 4 ч, продолжающаяся диарея. – Увеличение остаточного объема вместе с перечисленными выше симптомами. <i>При отсутствии патологии</i> при обследовании, (-) реакции кала на скрытую кровь – проведение энтеральной паузы в течение минимум 24 ч, возобновление ЭП с начального объема ЭП по протоколу
Консультация хирурга	– При повторных эпизодах (+) реакции кала на скрытую кровь при расширении ЭП. – Если требуется установка гастростомы перед выпиской. – При нарастании симптомов НЭК

отмечается диастолический реверс кровотока в нисходящей аорте, что повышает риск НЭК. Частота НЭК после гибридной процедуры 11–33,3% [64, 65]. После гибридной процедуры дети имеют более высокий риск гастроинтестинальных осложнений (75%), чем при операции Норвуда [66]. Наименьшая частота гастроинтестинальных осложнений после операции Норвуда отмечалась при применении шунта Sano (9%) в отличие от модифицированного шунта Blalock–Taussig (31%) [66].

К.-R. Carpenito и соавт. (Центр сердца общенациональной детской больницы, Колумбус, Огайо, США) предлагают протокол ЭП детей после гибридной процедуры (табл. 4) [35]. После введения протокола частота НЭК

снизилась в 2 раза (с 11 до 5,8%), однако дети позже достигали полного объема ЭП 120 мл/кг в сутки после процедуры (7,8±3,9 против 3,3±2,9 сут).

Дисфагия у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца

Факторами, затрудняющими кормление детей, перенесших операцию Норвуда, являются гастроэзофагеальный рефлюкс, нарушение глотания, паралич гололевой связки [67]. Около 50% новорожденных с СГЛОС, в отличие от детей с транспозицией магистральных сосудов, после I этапа оперативного лечения испыты-

Таблица 4. Тактика энтерального питания у детей с синдромом гипоплазии левых отделов сердца после выполнения гибридной процедуры (по K.-R. Carpenito и соавт. [35])**Table 4.** Enteral nutrition in infants with hypoplastic left heart syndrome undergoing hybrid procedure (according to [35])

Параметр	Рекомендации по тактике энтерального питания
Критерии отмены ЭП	– рН (артерия) <7,35, рН (вена) <7,3, лактат >2 ммоль/л, дефицит оснований (BE) ≥4 ммоль/л. – Увеличение окружности живота >10%. – Начало инотропной поддержки эпинефрином или допамином
При наличии респираторной поддержки (ИВЛ/ВіРАР/СРАР/ HFNC)	– <i>Начало питания:</i> трофическое питание через назогастральный/назоюнональный зонд небогащенным грудным молоком или смесью со скоростью 1 мл/кг в час в течение 24 ч. – <i>Увеличение объема питания:</i> при усвоении трофического ЭП – увеличение объема питания на 1 мл/кг в час каждые 24 ч до достижения целевого объема. – <i>Целевой объем ЭП:</i> при отсутствии пупочного артериального катетера – 6 мл/кг в час (145 мл/кг в сутки); при наличии пупочного артериального катетера – 3 мл/кг в час (70 мл/кг в сутки). – <i>Увеличение калорийности питания</i> – при усвоении целевого объема ЭП в течение 24 ч. Переход от постоянного к болюсному введению ЭП
При отсутствии респираторной поддержки	– <i>Начало ЭП:</i> 1-е сутки: питание из рожка по требованию (небогащенное грудное молоко или смесь) в течение 24 ч. Время кормления до 30 мин. При наличии пупочного артериального катетера ограничение объема кормления до 9 мл/кг; 2-е сутки: при питании из рожка в достаточном объеме продолжить кормление из рожка по требованию. Достаточный суточный объем ЭП для детей менее 7 сут жизни или начинающих питание из рожка: 1-е сутки – 20 мл/кг, 2-е сутки – 40 мл/кг, 3-и сутки – 60 мл/кг, 4-е сутки – 80 мл/кг, 5-е сутки – 100 мл/кг, 6-е сутки – 120 мл/кг. – <i>При питании из рожка в недостаточном объеме</i> – докорм через желудочный зонд. Сначала предлагать питание из рожка (в течение 10 мин), докорм оставшегося объема через зонд
Объем кормления через зонд при питании из рожка в недостаточном объеме	<i>Начало ЭП</i> в объеме 3 мл/кг каждые 3 ч. Объем разового кормления увеличивают на 3 мл/кг каждые 24 ч Целевой объем разового кормления – 18 мл/кг, кормление каждые 3 ч (145 мл/кг в сутки). Если у пациента пупочный артериальный катетер – объем кормления ограничен до 9 мл/кг. <i>При усвоении ЭП в целевом объеме</i> в течение 24 ч увеличивать калорийность ЭП до 115 ккал/кг в сутки

П р и м е ч а н и е. ВіРАР (Biphasic Positive Airway Pressure) – режим искусственной вентиляции легких с бифазным положительным давлением в дыхательных путях; СРАР – режим искусственной вентиляции легких с постоянным положительным давлением в дыхательных путях; HFNC (high flow nasal cannula) – высокопоточная назальная канюля.

вают трудности при кормлении, связанные с гастроэзофагеальным рефлюксом, аспирацией, нарушением сосания и глотания [37]. Только 25% детей с СГЛОС при выписке способны к питанию из рожка. Около 15% детей с СГЛОС в послеоперационном периоде требовалась установка гастростомы/операция Ниссена в связи с невозможностью кормления из рожка [37]. Дети с СГЛОС в послеоперационном периоде нуждаются в проведении упражнений, направленных на стимуляцию сосания, для обеспечения кормления из рожка [37].

Факторами риска дисфагии могут быть нарушение иннервации грудного отдела пищевода в результате хирургической травмы, длительная ИВЛ, влияние наркоза, гипотермии во время операции. Данные факторы могут влиять на пищеводные рефлексы и приводить к нарушению функции пищевода [68]. Начало питания *per os* после длительной интубации трахеи может привести к нарушению координации глотания [63].

Операция Норвуда, как и другие операции, проводящиеся на дуге аорты, включает мобилизацию левого возвратного гортанного нерва, располагающегося около артериального протока. Повреждение нерва в ходе операции может стать потенциальной причиной паралича голосовой связки у детей после операции [63]. Нарушение подвижности голосовых связок приводит к их неспособности защитить голосовую щель во время глотания, что приводит к аспирации.

После операции Норвуда 48% детей имели нарушения глотания [63], аспирация отмечалась у 24%, однако, по данным эндоскопической ларингоскопии, паралич левой голосовой связки встречался относительно редко (у 9% детей после операции Норвуда, у 25% – после реконструкции дуги аорты) и не являлся основной причиной дисфагии [63]. Паралич голосовой связки, выявленный после операции, сохранялся при наблюдении в динамике, также у 9% детей после операции отмечалось неполное смыкание голосовых связок, что приводило к аспирации и потребовало гастростомии [63].

Рутинная оценка функции голосовых связок и выявление нарушения глотания после операции Норвуда позволит как можно раньше выявить детей из группы риска и адаптировать режим кормления для этих детей [67]. По данным K. Averin и соавт., после введения в практику рутинной оценки состояния голосовых связок после операции Норвуда и оценки функции глотания даже без клинических проявлений отмечено увеличение частоты выявления паралича голосовых связок с 10 до 45% [67].

Среди детей, которым проводилась гибридная процедура, у 20% также отмечался парез голосовых связок, несмотря на меньшую инвазивность процедуры, отсутствие манипуляций в области дуги аорты [65]. Длительность ИВЛ после гибридной процедуры не была ассоциирована с увеличением частоты пареза [65]. Кроме того,

у детей, которым проведена операция Норвуда и гибридная процедура, отмечалась схожая частота нарушения функции глотания по данным видеофлюороскопии (модифицированного бариового глотка) – 87,5 и 80% [65], большая часть детей имели нарушения глотания при нормальной функции голосовых связок. Потенциальными причинами дисфункции голосовых связок после гибридной процедуры могут быть прямое повреждение во время интубации трахеи, длительная ИВЛ, тракционное повреждение во время суживания левой легочной артерии или растяжение возвратного гортанного нерва во время установки стента в открытый артериальный проток [65].

Заключение

Новорожденные с дуктус-зависимыми ВПС имеют высокий риск НЭК в результате мезентериальной гипоперфузии. Кардиогенный НЭК повышает риск летального исхода у детей с ВПС, ассоциирован с большей длитель-

ностью пребывания в стационаре и неблагоприятным неврологическим исходом.

Выбор тактики ЭП может оказывать влияние на риск развития гастроинтестинальных осложнений в этой группе детей. Отсутствуют достоверные данные о негативном влиянии ЭП в предоперационном периоде на частоту НЭК. Объем ЭП в предоперационном периоде ограничен вследствие увеличения риска НЭК, однако данные о допустимом объеме питания противоречивы. Питание небогащенным грудным молоком снижает риск НЭК [40].

В послеоперационном периоде риск НЭК повышается в результате ишемического/реперфузионного повреждения слизистой кишки на фоне применения гипотермии, аппарата искусственного кровообращения во время операции. Кроме того, возможности ЭП в послеоперационном периоде могут быть ограничены отсутствием сосания, парезом голосовых связок. Отсутствует единое мнение о тактике ЭП в послеоперационном периоде. Применение критериев начала и увеличения объема ЭП может способствовать снижению риска НЭК в предоперационном и послеоперационном периодах.

Сведения об авторах

ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

Петрова Наталья Александровна (Natalia A. Petrova) – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог, заведующий научно-исследовательской лабораторией физиологии и патологии новорожденных

E-mail: natalja5@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0479-0850>

Каплина Александра Владимировна (Aleksandra V. Kaplina) – врач-неонатолог, младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных

E-mail: kaplinashi@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-6939-6961>

Курзина Елизавета Александровна (Elizaveta A. Kurzina) – кандидат медицинских наук, врач-неонатолог, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных

E-mail: elizavetakurzina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3657-528X>

Никифоров Владимир Гивиевич (Vladimir G. Nikiforov) – врач – анестезиолог-реаниматолог, заведующий отделением анестезиологии и реанимации для детей кардиохирургического профиля

E-mail: nikiforov_vg@almazovcentre.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9790-7906>

Федосеева Татьяна Александровна (Tatyana A. Fedoseeva) – кандидат медицинских наук, доцент, старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории физиологии и патологии новорожденных

E-mail: taspb2009@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9262-8852>

Баиров Владимир Гиреевич (Vladimir G. Bairov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории хирургии врожденной и наследственной патологии

E-mail: v-bairov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8446-830X>

Литература

1. Carlo W.F., Kimball T.R., Michelfelder E.C., Border W.L. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease // *Pediatrics*. 2007. Vol. 119, N 2. P. 330–335. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2640>
2. Iannucci G.J., Oster M.E., Mahle W.T. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of enteral feeds // *Cardiol. Young*. 2013. Vol. 23, N 4. P. 553–559. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1047951112001370>
3. Lau P.E., Cruz S.M., Ocampo E.C. et al. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: a single center experience //

- J. *Pediatr. Surg.* 2018. Vol. 53, N 5. P. 914–917. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.014>
4. Day T.G., Dionisio D., Zannino D. et al. Enteral feeding in duct-dependent congenital heart disease // *J. Neonatal Perinatal Med.* 2019. Vol. 12, N 1. P. 9–12. DOI: <https://doi.org/10.3233/npm-1861>
 5. Kessler U., Hau E.-M., Kordasz M. et al. Congenital heart disease increases mortality in neonates with necrotizing enterocolitis // *Front. Pediatr.* 2018. Vol. 6. P. 312. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00312>
 6. Hintz S.R. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis // *Pediatrics.* 2005. Vol. 115, N 3. P. 696–703. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0569>
 7. Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y., Coss-Bu J.A., Vermilyea S., Farrington E.A. et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2017. Vol. 41, N 5. P. 706–742. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607117711387>
 8. Клинические рекомендации по ведению детей с врожденными пороками сердца / под ред. Л.А. Бокерия. Москва : НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2014. 342 с.
 9. Бокерия Л.А. Современные тенденции развития сердечно-сосудистой хирургии (20 лет спустя) // *Анналы хирургии.* 2016. Т. 21, № 1–2. С. 10–18. DOI: <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-1-10-18>
 10. Надирадзе З.З., Бахарева Ю.А., Надирадзе О.В., Незнахина Л.В. Нутритивная поддержка у детей после кардиохирургических операций // *Общая реаниматология.* 2010. Т. VI, № 4. С. 38–42. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-4-38>
 11. Дюжиков А.А., Живова Л.В., Калабанов Д.Ю., Бомбин Д.А., Кислицкий А.И., Путилина Н.И. Энтеральное питание детей раннего возраста после кардиохирургических вмешательств // *Вопросы современной педиатрии.* 2007. Т. 6, № 4. С. 113–117.
 12. Петрова Н.А., Курзина Е.А., Никифоров В.Г., Рябцева Е.А., Черткочева К.М. Анализ нутритивной поддержки новорожденных с критическими врожденными пороками сердца, рожденных в перинатальном центре // *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018. Т. 6, № 4. С. 24–33. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-14003>
 13. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Смирнов А.Н. Рабочий протокол нутритивной поддержки новорожденных детей с хирургическими заболеваниями кишечника // *Вопросы практической педиатрии.* 2007. Т. 2, № 3. С. 33–45.
 14. Цой Е.Г., Цигельникова Л.В., Игишева Л.Н., Журавлева И.А. Нутритивная обеспеченность у новорожденных с врожденными пороками сердца // *Мать и дитя в Кузбассе.* 2016. Т. 66, № 3. С. 19–25.
 15. Чубарова А.И., Бирюкова С.Р. Инсулиноподобный фактор роста-1 в оценке нутритивного статуса у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2014. № 2. С. 83–88.
 16. Садькова Д.И., Хабибрахманова З.Р., Шакирова А.Р., Сафина Л.З. Особенности нутритивного статуса у детей с врожденными пороками сердца // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2019. Т. 64, № 5. С. 194–198.
 17. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Москва : Союз педиатров России, 2019. 206 с.
 18. Lim C., Lim J., Moorakonda R. et al. The impact of pre-operative nutritional status on outcomes following congenital heart surgery // *Front. Pediatr.* 2019. Vol. 7. P. 429. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00429>
 19. Wakita M., Fukatsu A., Amagai T. Nutrition assessment as a predictor of clinical outcomes for infants with cardiac surgery: using the prognostic nutritional index // *Nutr. Clin. Pract.* 2011. Vol. 26, N 2. P. 192–198. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533611399922>
 20. Mitchell I.M., Davies P.S., Day J.M. et al. Energy expenditure in children with congenital heart disease, before and after cardiac surgery // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994. Vol. 107, N 2. P. 374–380.
 21. Schwalbe-Terilli C.R., Hartman D.H., Nagle M.L. et al. Enteral feeding and caloric intake in neonates after cardiac surgery // *Am. J. Crit. Care.* 2009. Vol. 18, N 1. P. 52–57. DOI: <https://doi.org/10.4037/ajcc2009405>
 22. Zhang J., Cui Y.-Q., Ma Z.-M. et al. Energy and protein requirements in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery: current problems and future direction // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2019. Vol. 43, N 1. P. 52–64. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1314>
 23. Karpen H.E. Nutrition in the cardiac newborns // *Clin. Perinatol.* 2016. Vol. 43, N 1. P. 131–145. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.009>
 24. Kaufman J., Vichayavilas P., Rannie M. et al. Improved nutrition delivery and nutrition status in critically ill children with heart disease // *Pediatrics.* 2015. Vol. 135, N 3. P. 717–725. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1835>
 25. McElhinney D., Hedrick H., Bush D. et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes // *Pediatrics.* 2000. Vol. 106, N 5. P. 1080–1087. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.106.5.1080>
 26. Siano E., Lauriti G., Ceccanti S., Zani A. Cardiogenic necrotizing enterocolitis: a clinically distinct entity from classical necrotizing enterocolitis // *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2018. Vol. 29, N 1. P. 14–22. DOI: <https://doi.org/10.1055/s0038-1668144>
 27. Mou S.S., Haudek S.B., Lequier L. et al. Myocardial inflammatory activation in children with congenital heart disease // *Crit. Care Med.* 2012. Vol. 30, N 4. P. 827–832. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003246-200204000-00018>
 28. Lequier L.L., Nikaidoh H., Leonard S.R. et al. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease // *Chest.* 2000. Vol. 117, N 6. P. 1706–1712. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.117.6.1706>
 29. Diez S., Tievesch L., Weiss C. et al. Clinical characteristics of necrotizing enterocolitis in preterm patients with and without persistent ductus arteriosus and in patients with congenital heart disease // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8. Article ID 257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00257>
 30. Cozzi C., Aldrink J., Nicol K. et al. Intestinal location of necrotizing enterocolitis among infants with congenital heart disease // *J. Perinatol.* 2013. Vol. 33, N 10. P. 783–785. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2013.49>
 31. Bubberman J.M., van Zoonen A., Bruggink J.L.M. et al. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a different entity? // *J. Pediatr. Surg.* 2018. Vol. 54, N 9. P. 1755–1760. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.11.012>
 32. Becker K., Hornik C., Cotton M. et al. Necrotizing enterocolitis in infants with ductal-dependent congenital heart disease // *Am. J. Perinatol.* 2015. Vol. 32, N 7. P. 633–638. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390349>
 33. Nordenström K., Lannering K., Mellander M., Elfvin A. Low risk of necrotising enterocolitis in enterally fed neonates with critical heart disease: an observational study // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2020. March 13. P. F1–F6. DOI: <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2019-318537>
 34. Scahill C.J., Graham E.M., Atz A.M. et al. Preoperative feeding neonates with cardiac disease: is the necrotizing enterocolitis fear justified? // *World J. Pediatr. Congenit. Heart Surg.* 2017. Vol. 8, N 1. P. 62–68. DOI: <https://doi.org/10.1177/2150135116668833>
 35. Carpenito K.-R., Prusinski R., Kirchner K. et al. Results of a feeding protocol in patients undergoing the hybrid procedure // *Pediatr. Cardiol.* 2016. Vol. 37, N 5. P. 852–859. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1359-x>
 36. Kocjancic L., Bührer C., Berger F., Boos V. Effect of a dual-strain probiotic on necrotizing enterocolitis in neonates with ductal-dependent congenital heart disease: a retrospective cohort study // *Neonatology.* 2020. Aug 11. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508831>

37. Davis D., Davis S., Cotman K. et al. Feeding difficulties and growth delay in children with hypoplastic left heart syndrome versus d-transposition of the great arteries // *Pediatr. Cardiol.* 2008. Vol. 29. P. 328–333. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-007-9027-9>
38. Tume L.N., Balmaks R., da Cruz E. et al. Enteral feeding practices in infants with congenital heart disease across european PICUs // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 19, N 2. P. 137–144. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001412>
39. Kataria-Hale J., Osborne S.W., Hair A. et al. Preoperative feeds in ductal-dependent cardiac disease. A systematic review and meta-analysis // *Hosp. Pediatr.* 2019. Vol. 9, N 12. P. 998–1006. DOI: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2019-0111>
40. Toms R., Jackson K.W., Dabal R.J. et al. Preoperative trophic feeds in neonates with hypoplastic left heart syndrome // *Congenit. Heart Dis.* 2015. Vol. 10, N 1. P. 36–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/chd.12177>
41. Ravishankar C., Zak V., Williams I.A., Bellinger D.C., Gaynor J.W., Ghanayem N.S. et al. Association of impaired linear growth and worse neurodevelopmental outcome in infants with single ventricle physiology: a report from the pediatric heart network infant single ventricle trial // *J. Pediatr.* 2013. Vol. 62, N 2. P. 250–256. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.048>
42. Berseth C.L. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine // *J. Pediatr.* 1992. Vol. 120, N 6. P. 947–953. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81969-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81969-9)
43. Cognata A., Kataria-Hale J., Griffiths P. et al. Human milk use in the preoperative period is associated with a lower risk for necrotizing enterocolitis in neonates with complex congenital heart disease // *J. Pediatr.* 2019. Vol. 215. P. 11–16.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.009>
44. Furlong-Dillard J., Neary A., Marietta J. et al. Evaluating the impact of a feeding protocol in neonates before and after biventricular cardiac surgery // *Pediatr. Qual. Saf.* 2018. Vol. 3, N 3. Article ID e080. DOI: <https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000080>
45. Booker P.D., Prosser D.P., Franks R. Effect of hypothermia on rectal mucosal perfusion in infants undergoing cardiopulmonary bypass // *Br. J. Anaesth.* 1996. Vol. 77. P. 591–596. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/77.5.591>
46. Schumacher K., Korr S., Vazquez-Jimenez J.F. et al. Does cardiac surgery in newborn infants compromise blood cell reactivity to endotoxin? // *Crit. Care.* 2005. Vol. 9, N 5. P. 549–555. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc3794>
47. Malagon I., Onkenhout W., Klok M. et al. Gut permeability in neonates after a stage I Norwood procedure // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005b. Vol. 6, N 5. P. 547–549. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000175990.72753.97>
48. Watson J.D., Urban T.T., Tong S.S. et al. Immediate post-operative enterocyte injury, as determined by increased circulating intestinal fatty acid binding protein, is associated with subsequent development of necrotizing enterocolitis after infant cardiothoracic surgery // *Front. Pediatr.* 2020. Vol. 8. Article ID 267. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00267>
49. Ferguson L.P., Gandiya T., Kaselas C. et al. Gastrointestinal complications associated with the surgical treatment of heart disease in children // *J. Pediatr. Surg.* 2017. Vol. 52, N 3. P. 414–419. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.10.052>
50. Адкин Д.В., Баринштейн Д.Б., Нефедова И.Е., Барышникова И.Ю., Бершвили Д.О. Некротический энтероколит у новорожденных с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде // *Детские болезни сердца и сосудов.* 2016. Т. 13, № 4. С. 208–218.
51. Panchal A.K., Manzi J., Connolly S. et al. Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2016. Vol. 40, N 2. P. 236–241. DOI: <https://doi.org/10.1177/01488607114546533>
52. Yoshimura S., Miyayazu M., Yoshizawa S. et al. Efficacy of an enteral feeding protocol for providing nutritional support after paediatric cardiac surgery // *Anaesth. Intensive Care.* 2015. Vol. 43, N 5. P. 587–593. DOI: <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300506>
53. Mehta N.M., Bechard L.J., Cahill N. et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children – an international multicenter cohort study // *Crit. Care Med.* 2012. Vol. 40, N 7. P. 2204–2211. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824e18a8>
54. Kalra R., Vohra R., Negi M. et al. Feasibility of initiating early enteral nutrition after congenital heart surgery in neonates and infants // *Clin. Nutr. ESPEN.* 2018. Vol. 25. P. 100–102. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.03.127>
55. Del Castillo S.L., McCulley M.E., Khemani R.G., Jeffries H.E., Thomas D.W., Peregrine J. et al. Reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in neonates with hypoplastic left heart syndrome with the introduction of an enteral feed protocol // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2010. Vol. 11, N 3. P. 373–377. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181c01475>
56. Cui Y., Li L., Hu C. Effects and tolerance of protein and energy-enriched formula in infants following congenital heart surgery: a randomized controlled trial // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2018. Vol. 42, N 1. P. 196–204. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1031>
57. Scheeffer V.A., Ricachinevsky C.P., Freitas A.T. et al. Tolerability and effects of the use of energy-enriched infant formula after congenital heart surgery: a randomized controlled trial // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2019. Vol. 44, N 2. P. 348–354. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1530>
58. Pillo-Blocka F., Adatia I., Sharieff W. et al. Rapid advancement to more concentrated formula in infants after surgery for congenital heart disease reduces duration of hospital stay: a randomized clinical trial // *J. Pediatr.* 2004. Vol. 145, N 6. P. 761–766. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.07.043>
59. Sahu M.K., Singal A., Menon R. et al. Early enteral nutrition therapy in congenital cardiac repair postoperatively: a randomized, controlled pilot study // *Ann. Card. Anaesth.* 2016. Vol. 19, N 4. P. 653–661. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-9784.191550>
60. ElHassan N. O., Tang X., Gossett J. et al. Necrotizing enterocolitis in infants with hypoplastic left heart syndrome following stage I palliation or heart transplant // *Pediatr. Cardiol.* 2018. Vol. 39. P. 774–785. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1820-0>
61. Jeffries H.E., Wells W.J., Starnes V.A. et al. Gastrointestinal morbidity after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 81, N 3. P. 982–987. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.09.001>
62. Harrison M.A., Davis S., Reid J.R. et al. Neonates with hypoplastic left heart syndrome have ultrasound evidence of abnormal superior mesenteric artery perfusion before and after modified Norwood procedure // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2005. Vol. 6, N 4. P. 445–447. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000163674.53466.CA>
63. Skinner M.L., Halstead L.A., Rubinstein C.S. et al. Laryngopharyngeal dysfunction after the Norwood procedure // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005. Vol. 130, N 5. P. 1293–1301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.07.013>
64. Luce W.A., Schwartz R.M., Beauseau W. et al. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease // *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011. Vol. 12, N 1. P. 46–51. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e3250c>
65. Davies R.R., Carver S.W., Schmidt R. et al. Gastrointestinal complications after Stage I Norwood versus hybrid procedures // *Ann. Thorac. Surg.* 2013. Vol. 95, N 1. P. 189–196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.130>
66. Weiss S.L., Gossett J.G., Kaushal S. et al. Comparison of gastrointestinal morbidity after Norwood and hybrid palliation for complex heart defects // *Pediatr. Cardiol.* 2011. Vol. 32, N 4. P. 391–398. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9864-9>
67. Averin K., Uzark K., Beekman R.H. et al. Postoperative assessment of laryngopharyngeal dysfunction in neonates after Norwood operation // *Ann. Thorac. Surg.* 2012. Vol. 94, N 4. P. 1257–1261. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.009>
68. Malkar M.B., Jadcherla S. Neuro-motor mechanisms of pharyngo-esophageal motility in dysphagic infants with congenital heart disease // *Pediatr. Res.* 2014. Vol. 76, N 2. P. 190–196. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.68>

References

- Carlo W.F., Kimball T.R., Michelfelder E.C., Border W.L. Persistent diastolic flow reversal in abdominal aortic Doppler-flow profiles is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis in term infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2007; 119 (2): 330–5. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2640>
- Iannucci G.J., Oster M.E., Mahle W.T. Necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease: the role of enteral feeds. *Cardiol Young*. 2013; 23 (4): 553–9. DOI: <https://doi.org/10.1017/s1047951112001370>
- Lau P.E., Cruz S.M., Ocampo E.C., et al. Necrotizing enterocolitis in patients with congenital heart disease: a single center experience. *J Pediatr Surg*. 2018; 53 (5): 914–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.02.014>
- Day T.G., Dionisio D., Zannino D., et al. Enteral feeding in duct-dependent congenital heart disease. *J Neonatal Perinatal Med*. 2019; 12 (1): 9–12. DOI: <https://doi.org/10.3233/npm-1861>
- Kessler U., Hau E.-M., Kordasz M., et al. Congenital heart disease increases mortality in neonates with necrotizing enterocolitis. *Front Pediatr*. 2018; 6: 312. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00312>
- Hintz S.R. Neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants after necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2005; 115 (3): 696–703. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2004-0569>
- Mehta N.M., Skillman H.E., Irving S.Y., Coss-Bu J.A., Vermilyea S., Farrington E.A., et al. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the pediatric critically ill patient: Society of critical care medicine and American society for parenteral and enteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017; 41 (5): 706–42. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607117711387>
- Clinical guidelines for the management of children with congenital heart disease. In: L.A. Bokeria (ed.). Moscow: NTSSKh im. A.N. Bakuleva, 2014: 342 p. (in Russian)
- Bokeria L.A. Modern trends in the development of cardiovascular surgery. *Annaly khirurgii [Annals of Surgery]*. 2016; 21 (1–2): 10–8. DOI: <https://doi.org/10.18821/1560-9502-2016-21-1-10-18> (in Russian)
- Nadiradze Z.Z., Bakhareva Yu.A., Nadiradze O.V., Neznakhina L.V. Nutritional support in children after cardiothoracic operations. *Obshchaya reanimatologiya [General Resuscitation]*. 2010; VI (4): 38–42. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2010-4-38> (in Russian)
- Diuzhikov A.A., Zhivova L.V., Kislitskiy A.I., Putilina N.I. Enteral feeding of the infants after cardiothoracic interventions. *Voprosy sovremennoy pediatrii [Problems of Modern Pediatrics]*. 2007; 6 (4): 113–7. (in Russian)
- Petrova N.A., Kurzina E.A., Nikiforov V.G., Ryabzeva E.A., Chertkova K.M. Analysis of nutritional support in neonates with congenital heart disease born in perinatal centre. *Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Neonatology: News, Opinions, Training]*. 2018; 6 (4): 24–33. DOI: <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-14003> (in Russian)
- Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Smirnov A.N. Provisional protocol of nutritional support of the newborns with surgical bowel diseases. *Voprosy prakticheskoy pediatrii [Problems of Practical Pediatrics]*. 2007; 2 (3): 33–45. (in Russian)
- Tsoy E.G., Tsigel'nikova L.V., Igisheva L.N., Zhuravleva I.A. Nutritional provision of infants with congenital heart disease. *Mat' i ditya v Kuzbasse [Mother and Child in Kuzbass]*. 2016; 66 (3): 19–25. (in Russian)
- Chubarova A.I., Biryukova S.R. Insulin-like growth factor-1 in the assessment of the current nutritional status in infants with congenital heart disease. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2014; (2): 83–8. (in Russian)
- Sadykova D.I., Khabibrakhmanova Z.R., Shakirova A.R., Safina L.Z. The features of nutritional status in children with congenital heart disease. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]*. 2019; 64 (5): 194–8. (in Russian)
- National program of the infants feeding optimization in the Russian Federation. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii, 2019: 206 p. (in Russian)
- Lim C., Lim J., Moorakonda R., et al. The impact of pre-operative nutritional status on outcomes following congenital heart surgery. *Front Pediatr*. 2019; 7: 429. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00429>
- Wakita M., Fukatsu A., Amagai T. Nutrition assessment as a predictor of clinical outcomes for infants with cardiac surgery: using the prognostic nutritional index. *Nutr Clin Pract*. 2011; 26 (2): 192–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533611399922>
- Mitchell I.M., Davies P.S., Day J.M., et al. Energy expenditure in children with congenital heart disease, before and after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994; 107 (2): 374–80.
- Schwalbe-Terilli C.R., Hartman D.H., Nagle M.L., et al. Enteral feeding and caloric intake in neonates after cardiac surgery. *Am J Crit Care*. 2009; 18 (1): 52–7. DOI: <https://doi.org/10.4037/ajcc2009405>
- Zhang J., Cui Y.-Q., Ma Z.-M., et al. Energy and protein requirements in children undergoing cardiopulmonary bypass surgery: current problems and future direction. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 43 (1): 52–64. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1314>
- Karpen H.E. Nutrition in the cardiac newborns. *Clin Perinatol*. 2016; 43 (1): 131–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clp.2015.11.009>
- Kaufman J., Vichayavilas P., Rannie M., et al. Improved nutrition delivery and nutrition status in critically ill children with heart disease. *Pediatrics*. 2015; 135 (3): 717–25. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1835>
- McElhinney D., Hedrick H., Bush D., et al. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease: risk factors and outcomes. *Pediatrics*. 2000; 106 (5): 1080–7. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.106.5.1080>
- Siano E., Lauriti G., Ceccanti S., Zani A. Cardiogenic necrotizing enterocolitis: a clinically distinct entity from classical necrotizing enterocolitis. *Eur J Pediatr Surg*. 2018; 29 (1): 14–22. DOI: <https://doi.org/10.1055/s0038-1668144>
- Mou S.S., Haudek S.B., Lequier L., et al. Myocardial inflammatory activation in children with congenital heart disease. *Crit Care Med*. 2012; 30 (4): 827–32. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003246-200204000-00018>
- Lequier L.L., Nikaidoh H., Leonard S.R., et al. Preoperative and postoperative endotoxemia in children with congenital heart disease. *Chest*. 2000; 117 (6): 1706–12. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.117.6.1706>
- Diez S., Tievesch L., Weiss C., et al. Clinical characteristics of necrotizing enterocolitis in preterm patients with and without persistent ductus arteriosus and in patients with congenital heart disease. *Front Pediatr*. 2020; 8: 257. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00257>
- Cozzi C., Aldrink J., Nicol K., et al. Intestinal location of necrotizing enterocolitis among infants with congenital heart disease. *J Perinatol*. 2013; 33 (10): 783–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/jp.2013.49>
- Bubberman J.M., van Zoonen A., Bruggink J.L.M., et al. Necrotizing enterocolitis associated with congenital heart disease: a different entity? *J Pediatr Surg*. 2018; 54 (9): 1755–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.11.012>
- Becker K., Hornik C., Cotton M., et al. Necrotizing enterocolitis in infants with ductal-dependent congenital heart disease. *Am J Perinatol*. 2015; 32 (7): 633–8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0034-1390349>
- Nordenström K., Lannering K., Mellander M., Elfvin A. Low risk of necrotizing enterocolitis in enterally fed neonates with critical heart disease: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2020; March 13: F1–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/fetalneonatal-2019-318537>
- Seahill C.J., Graham E.M., Atz A.M., et al. Preoperative feeding neonates with cardiac disease: is the necrotizing enterocolitis fear justified? *World J Pediatr Congenit Heart Surg*. 2017; 8 (1): 62–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/2150135116668833>
- Carpenito K.-R., Prusinski R., Kirchner K., et al. Results of a feeding protocol in patients undergoing the hybrid procedure. *Pediatr Cardiol*. 2016; 37 (5): 852–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-016-1359-x>

36. Kocjancic L., Bühner C., Berger F., Boos V. Effect of a dual-strain probiotic on necrotizing enterocolitis in neonates with ductal-dependent congenital heart disease: a retrospective cohort study. *Neonatology*. 2020; Aug 11: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508831>
37. Davis D., Davis S., Cotman K., et al. Feeding difficulties and growth delay in children with hypoplastic left heart syndrome versus d-transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol*. 2008; 29: 328–33. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-007-9027-9>
38. Tume L.N., Balmaks R., da Cruz E., et al. Enteral feeding practices in infants with congenital heart disease across european PICUs. *Pediatr Crit Care Med*. 2018; 19 (2): 137–44. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000001412>
39. Kataria-Hale J., Osborne S.W., Hair A., et al. Preoperative feeds in ductal-dependent cardiac disease. A systematic review and meta-analysis. *Hosp Pediatr*. 2019; 9 (12): 998–1006. DOI: <https://doi.org/10.1542/hpeds.2019-0111>
40. Toms R., Jackson K.W., Dabal R.J., et al. Preoperative trophic feeds in neonates with hypoplastic left heart syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2015; 10 (1): 36–42. DOI: <https://doi.org/10.1111/chd.12177>
41. Ravishankar C., Zak V., Williams I.A., Bellinger D.C., Gaynor J.W., Ghanayem N.S., et al. Association of impaired linear growth and worse neurodevelopmental outcome in infants with single ventricle physiology: a report from the pediatric heart network infant single ventricle trial. *J Pediatr*. 2013; 62 (2): 250–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.07.048>
42. Berseth C.L. Effect of early feeding on maturation of the preterm infant's small intestine. *J Pediatr*. 1992; 120 (6): 947–53. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)81969-9](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)81969-9)
43. Cognata A., Kataria-Hale J., Griffiths P., et al. Human milk use in the preoperative period is associated with a lower risk for necrotizing enterocolitis in neonates with complex congenital heart disease. *J Pediatr*. 2019; 215: 11–6.e2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.08.009>
44. Furlong-Dillard J., Neary A., Marietta J., et al. Evaluating the impact of a feeding protocol in neonates before and after biventricular cardiac surgery. *Pediatr Qual Saf*. 2018; 3 (3): e080. DOI: <https://doi.org/10.1097/pq9.0000000000000080>
45. Booker P.D., Prosser D.P., Franks R. Effect of hypothermia on rectal mucosal perfusion in infants undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth*. 1996; 77: 591–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/bja/77.5.591>
46. Schumacher K., Korr S., Vazquez-Jimenez J.F., et al. Does cardiac surgery in newborn infants compromise blood cell reactivity to endotoxin? *Crit Care*. 2005; 9 (5): 549–55. DOI: <https://doi.org/10.1186/cc3794>
47. Malagon I., Onkenhout W., Klok M., et al. Gut permeability in neonates after a stage 1 Norwood procedure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005b; 6 (5): 547–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.pcc.0000175990.72753.97>
48. Watson J.D., Urban T.T., Tong S.S., et al. Immediate post-operative enterocyte injury, as determined by increased circulating intestinal fatty acid binding protein, is associated with subsequent development of necrotizing enterocolitis after infant cardiopulmonary surgery. *Front Pediatr*. 2020; 8: 267. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00267>
49. Ferguson L.P., Gandiya T., Kaselas C., et al. Gastrointestinal complications associated with the surgical treatment of heart disease in children. *J Pediatr Surg*. 2017; 52 (3): 414–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.10.052>
50. Adkin D.V., Barinshteyn D.B., Nefedova I.E., Baryshnikova I.Yu., Berishvili D.O. Necrotizing enterocolitis in neonates with congenital heart disease after cardiac surgery. *Detskie bolezni serdtsa i sosudov [Children's Heart Troubles and Vessels]*. 2016; 13 (4): 208–15. (in Russian)
51. Panchal A.K., Manzi J., Connolly S., et al. Safety of enteral feedings in critically ill children receiving vasoactive agents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; 40 (2): 236–41. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607114546533>
52. Yoshimura S., Miwazuru M., Yoshizawa S., et al. Efficacy of an enteral feeding protocol for providing nutritional support after paediatric cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2015; 43 (5): 587–93. DOI: <https://doi.org/10.1177/0310057X1504300506>
53. Mehta N.M., Bechard L.J., Cahill N., et al. Nutritional practices and their relationship to clinical outcomes in critically ill children – an international multicenter cohort study. *Crit Care Med*. 2012; 40 (7): 2204–11. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31824e18a8>
54. Kalra R., Vohra R., Negi M., et al. Feasibility of initiating early enteral nutrition after congenital heart surgery in neonates and infants. *Clin Nutr ESPEN*. 2018; 25: 100–2. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.03.127>
55. Del Castillo S.L., McCulley M.E., Khemani R.G., Jeffries H.E., Thomas D.W., Peregrine J., et al. Reducing the incidence of necrotizing enterocolitis in neonates with hypoplastic left heart syndrome with the introduction of an enteral feed protocol. *Pediatr Crit Care Med*. 2010; 11 (3): 373–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181c01475>
56. Cui Y., Li L., Hu C. Effects and tolerance of protein and energy-enriched formula in infants following congenital heart surgery: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2018. Vol. 42, N 1. P. 196–204. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1031>
57. Scheeffer V.A., Ricachinevsky C.P., Freitas A.T., et al. Tolerability and effects of the use of energy-enriched infant formula after congenital heart surgery: a randomized controlled trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2019; 44 (2): 348–54. DOI: <https://doi.org/10.1002/jpen.1530>
58. Pillo-Blocka F., Adatia I., Sharieff W., et al. Rapid advancement to more concentrated formula in infants after surgery for congenital heart disease reduces duration of hospital stay: a randomized clinical trial. *J Pediatr*. 2004; 145 (6): 761–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.07.043>
59. Sahu M.K., Singal A., Menon R., et al. Early enteral nutrition therapy in congenital cardiac repair postoperatively: a randomized, controlled pilot study. *Ann Card Anaesth*. 2016; 19 (4): 653–61. DOI: <https://doi.org/10.4103/0971-9784.191550>
60. ElHassan N. O., Tang X., Gossett J., et al. Necrotizing enterocolitis in infants with hypoplastic left heart syndrome following stage 1 palliation or heart transplant. *Pediatr Cardiol*. 2018; 39: 774–85. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-018-1820-0>
61. Jeffries H.E., Wells W.J., Starnes V.A., et al. Gastrointestinal morbidity after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2006; 81 (3): 982–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.09.001>
62. Harrison M.A., Davis S., Reid J.R., et al. Neonates with hypoplastic left heart syndrome have ultrasound evidence of abnormal superior mesenteric artery perfusion before and after modified Norwood procedure. *Pediatr Crit Care Med*. 2005; 6 (4): 445–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.PCC.0000163674.53466.CA>
63. Skinner M.L., Halstead L.A., Rubinstein C.S., et al. Laryngopharyngeal dysfunction after the Norwood procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2005; 130 (5): 1293–301. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.07.013>
64. Luce W.A., Schwartz R.M., Beauseau W., et al. Necrotizing enterocolitis in neonates undergoing the hybrid approach to complex congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2011; 12 (1): 46–51. DOI: <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e3250c>
65. Davies R.R., Carver S.W., Schmidt R., et al. Gastrointestinal complications after Stage I Norwood versus hybrid procedures. *Ann Thorac Surg*. 2013; 95 (1): 189–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.05.130>
66. Weiss S.L., Gossett J.G., Kaushal S., et al. Comparison of gastrointestinal morbidity after Norwood and hybrid palliation for complex heart defects. *Pediatr Cardiol*. 2011; 32 (4): 391–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00246-010-9864-9>
67. Averin K., Uzark K., Beekman R.H., et al. Postoperative assessment of laryngopharyngeal dysfunction in neonates after Norwood operation. *Ann Thorac Surg*. 2012; 94 (4): 1257–61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.01.009>
68. Malkar M.B., Jadcherla S. Neuro-motor mechanisms of pharyngo-esophageal motility in dysphagic infants with congenital heart disease. *Pediatr Res*. 2014; 76 (2): 190–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.68>

Для корреспонденции

Лейдерман Илья Наумович – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
 Адрес: 197341, Российская Федерация, г. Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2
 Телефон: (812) 702-37-49
 E-mail: inl230970@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>

Хошбоньяни П.А.¹, Исмаилов И.С.¹, Лейдерман И.Н.²

Ключевые проблемы при проведении нутритивной поддержки у пациентов с ишемическим инсультом и нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием

Key problems of nutritional support in patients with ischemic stroke and nontraumatic intracranial hemorrhage

Khoshbonyani P.A.¹, Ismayilov I.S.¹, Leyderman I.N.²

¹ Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, г. Баку, Азербайджанская Республика

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ Azerbaijan Medical University, AZ1022, Baku, Azerbaijan Republic

² Almazov National Medical Research Center, 197341, St. Petersburg, Russian Federation

Представленный систематический обзор литературы посвящен ключевым проблемам проведения нутритивной поддержки, возникающим при комплексном лечении пациентов с ишемическим инсультом и нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием. Нутритивная поддержка является важной составляющей частью интенсивной терапии у пациентов с инсультом с неврологическим дефицитом. Проведение рациональной нутритивной терапии у данной категории пациентов требует учета особенностей как основной, так и сопутствующей патологии, в частности сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. Углубленный анализ данных последних лет показывает, что ряд вопросов оценки гиперметаболического синдрома и дифференцированной коррекции расстройств белкового и энергетического обмена при различных клинических формах (ишемический, геморрагический) мозгового инсульта с наличием или отсутствием коморбидной патологии изучен недостаточно и ждет своего решения. Продолжается поиск новых методик и оптимальных алгоритмов нутритивной поддержки с последующей разработкой соответствующих клинических рекомендаций для применения у этой категории пациентов. Спорными остаются

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хошбоньяни П.А., Исмаилов И.С., Лейдерман И.Н. Ключевые проблемы при проведении нутритивной поддержки у пациентов с ишемическим инсультом и нетравматическим внутричерепным кровоизлиянием // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 59–68. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10066

Статья поступила в редакцию 17.03.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Khoshbonyani P.A., Ismayilov I.S., Leyderman I.N. Key problems of nutritional support in patients with ischemic stroke and nontraumatic intracranial hemorrhage. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 59–68. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10066 (in Russian)

Received 17.03.2020. **Accepted** 20.09.2020.

вопросы, касающиеся сроков начала нутритивной поддержки, потребности организма в белке и энергии, способов контроля адекватности и эффективности искусственного лечебного питания.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нетравматическое внутричерепное кровоизлияние, нутритивная поддержка, энтеральное питание, парентеральное питание

The presented systematic literature review is focused on the main problems of nutritional support as a complex treatment of patients with ischemic stroke and non-traumatic intracranial hemorrhage. Nutritional support is one of the main points of intensive care in patients with stroke with a neurological deficit. Conducting rational nutritional therapy in this category of patients requires taking into account the characteristics of both the main and concomitant pathologies, in particular diabetes mellitus, cardiovascular pathology. Deep analysis of recent data shows that a number of questions for assessing the severity of hypermetabolic syndrome and differentiated correction of protein and energy metabolic disorders in various clinical forms (ischemic, hemorrhagic) of cerebral stroke with or without comorbid pathology has not been studied enough and are waiting to be resolved. The search continues for new techniques and optimal algorithms for nutritional support with the subsequent development of appropriate clinical recommendations for use in this category of patients. Controversial issues remain regarding the timing of the start of nutritional support, protein and energy requirements, ways to control the adequacy and effectiveness of clinical nutrition.

Keywords: ischemic stroke, intracranial hemorrhage, nutritional support, enteral nutrition, parenteral nutrition

Ежегодно от церебрального инсульта в мире умирают более 6 млн человек. Уровень заболеваемости растет с каждым годом. Четверть инсультов встречается у трудоспособного населения [1]. Уровень летальности достигает 20%. Риск повторного инсульта в течение года сохраняется у 15% пациентов, а 1/3 больных, перенесших инсульт впервые, в течение последующих 5 лет переносит повторный инсульт [2]. В структуре летальности инсульт занимает 2-е место и 1-е место по частоте инвалидизации. Только у 8% больных наблюдается полное выздоровление, при этом каждый 5-й остается глубоким инвалидом, требующим постоянного внимания и ухода со стороны близких [3]. На сегодняшний день инсульт остается очень сложной не только медицинской, но и социально-экономической проблемой во всем мире.

Первый по значимости фактор риска развития инсульта – наличие артериальной гипертензии. Для пациентов с гипертензией инсульт – наиболее частое и грозное развитие событий. Следующий фактор – наличие фибрилляции предсердий. Следом идут повышенный уровень холестерина, курение, злоупотребление алкоголем, сахарный диабет, ожирение, применение оральные контрацептивов [1]. Пожилой возраст, мужской пол и наследственность являются некорректируемыми факторами. Однако исследования показывают, что 3/4 случаев инсульта можно предотвратить, если изменить образ жизни и широко применить профилактические меры по воздействию на факторы риска [4].

Несмотря на то что современная нейрореаниматология достигла значительных успехов в лечении инсультов за счет внедрения реперфузионной, нейрометаболической, противоотечной и симптоматической терапии, на

сегодняшний день совершенствование методов лечения у пациентов с инсультом все равно остается актуальным вопросом практической медицины. Требуются значительные улучшения аддитивных компонентов интенсивной терапии инсультов [5–8]. В отделения реанимации и интенсивной терапии госпитализируются пациенты с острой церебральной недостаточностью (ОЦН), с нарушенным уровнем бодрствования, дыхания и глотания, с судорожным синдромом, тяжелыми нарушениями гомеостаза, декомпенсацией функций жизненно важных систем организма [8–11].

Основой патогенетической цепи формирования и прогрессирования критического состояния при остром инсульте является системная воспалительная реакция, формирующая ряд патофизиологических синдромов, таких как секвестрация объема циркулирующей крови с развитием относительной гиповолемии, дисбаланс между транспортом и потреблением кислорода, перестройка основных метаболических процессов, моно- и полиорганная дисфункция [12–14].

Проявлениями метаболического расстройства в пост-агрессивный период являются ускорение обмена веществ, дисбаланс катаболических и анаболических процессов с преобладанием реакций распада белка, повышение потребности в источниках энергии и белка и развивающейся при этом резистентности к ним. Наиболее тяжелой формой системной воспалительной реакции в критическом состоянии является развитие синдрома полиорганной недостаточности, являющегося основной причиной летальности пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии [15], в том числе и пациентов с ОЦН. Острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) приводит к нарушению контроля цен-

тральной нервной системы (ЦНС) над висцеральными процессами. В развитии полиорганной дисфункции при тяжелых инсультах важную роль играют нарушения их регуляции со стороны вегетативной и эндокринной системы. Непосредственное или опосредованное повреждение надсегментарных вегетативных центров ведет к быстрому развитию нарушений трофогенной регуляции и соматогенной автономии [7, 16]. Неспецифическая стресс-реакция проявляется активизацией симпатoadrenalовой и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, что проявляется усиленным выбросом в кровеносное русло глюкокортикоидов, минералокортикоидов и катехоламинов [4, 16].

У пациентов с обширными инфарктами и массивными кровоизлияниями в мозг полиорганная дисфункция отличается быстротой развития и практически одномоментным вовлечением в патологический процесс многих органов и систем организма. Осложняют течение инсульта также развивающиеся острая дыхательная, сердечно-сосудистая, острая почечная недостаточность, стрессовые язвы желудка и динамическая кишечная непроходимость. Одним из наиболее опасных экстрацеребральных патологических процессов у пациентов с тяжелым инсультом является тромбоэмболия легочной артерии, на долю которой приходится пятая часть всех летальных исходов [17–19].

Метаболические расстройства при системной воспалительной реакции в большинстве публикаций рассматриваются как единый синдром гиперкатаболизма-гиперметаболизма, или аутоканнибализма. Гиперметаболизм-гиперкатаболизм – биохимическое состояние с увеличенной циркуляцией в кровотоке катаболических гормонов (кортизол, катехоламины), и провоспалительных медиаторов, при котором обмен веществ ускоряется в 2 раза и более, что приводит к увеличению потребности в кислороде, продукции углекислого газа, повышенной скорости распада белка [20]. Эволюция гиперметаболизма и реакций катаболического преобразования основных пищевых веществ завершается развитием резистентной к нутритивной терапии белково-энергетической недостаточности. Синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма и белково-энергетическая недостаточность являются наиболее яркими проявлениями метаболической дисрегуляции, которые в острый период ОНМК сопутствуют системному воспалению и полиорганной дисфункции [21–23]. Возникающая и нарастающая в динамике белково-энергетическая недостаточность в период гиперметаболизма-гиперкатаболизма приводит к истощению функциональных резервов организма [24]. Развивающийся синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма направлен на мобилизацию энергии для поддержания иммунных реакций и регенерации поврежденных тканей. Но повышенная скорость глюконеогенеза приводит к снижению концентрации в сыворотке общего белка, альбумина и трансферрина [25–28]. Именно поэтому одним из важнейших направлений в интенсивной терапии критических состояний является коррекция

гиперметаболизма, уменьшение потерь азота и адекватное обеспечение потребностей организма макро- и микронутриентами [29–32].

Синтез белка происходит медленнее, чем его распад, что приводит к отрицательному азотистому балансу. Кроме того, медиаторы воспаления и стресс-гормоны снижают синтез белка [33–35], и даже повышенное поступления белка в организм не прекращает процесс его катаболизма. Этот феномен анаболической резистентности указывает на сниженный синтез белка в ответ на нормальный анаболический эффект гипераминоацидемии [33, 36]. На настоящем этапе развития медицины критических состояний ранняя нутритивная поддержка является наиболее эффективным методом профилактики и коррекции расстройств белково-энергетического обмена [23].

Учитывая принципиальную роль желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) в патофизиологии системной воспалительной реакции и синдрома полиорганной недостаточности, именно энтеральный способ доставки нутриентов показан в первую очередь у пациентов с дисфункцией важнейших систем жизнеобеспечения [20]. Таким образом, искусственное питание пациента становится одним из важнейших звеньев интенсивной терапии ОЦН. Главной функцией искусственного питания у больных с ОЦН является обеспечение организма источниками энергии и пластическим материалом.

С позиций современной доказательной медицины методы энтерального и парентерального питания являются обязательными компонентами комплексной интенсивной терапии пациентов с ОНМК [37–40]. Многочисленными исследованиями установлено, что адекватное искусственное питание пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии способствует более быстрому выздоровлению больных, снижает риск возникновения осложнений, включая сепсис, уменьшает сроки нахождения больного на искусственной вентиляции легких, снижает летальность в отделениях интенсивной терапии и реанимации [41–44].

Для определения тактики искусственного питания необходимы скрининг и оценка пищевого статуса пациента, определение суточной энергопотребности больного, а также потребностей в макро- и микронутриентах.

Скрининг пищевого статуса включает оценку с помощью шкал NRS 2002 (Nutritional risk screening), MUST (malnutrition universal screening tool) [45], SGA (subjective global assessment). В диссертационном исследовании, проведенном Y.M. Кама, было установлено, что высокий риск развития недостаточности питания у больных с острым церебральным инсультом, установленный с использованием скрининговой шкалы MUST, может являться предиктором клинического исхода основного заболевания [46].

Определение маркеров недостаточности питания проводится также с учетом антропометрических [индекс массы тела (ИМТ), окружность плеча, окружность мышц плеча, толщина кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ)], биохимических (общий белок, альбумин, транс-

феррин) и иммунологических критериев (лимфоциты в крови). J.T. De Souza и соавт. была выявлена связь между величиной тощей массы тела и уровнем инвалидизации у больных с инсультом. При этом пациенты с ожирением могут иметь сниженную тощую массу. Авторы определяли состав тела, измеряли ИМТ, КЖСТ и обхват плеча. Сочетание сниженной толщины КЖСТ и окружности мышц плеча с ожирением напрямую связано с высоким риском инвалидизации больных с инсультом как минимум в течение 90 сут после инсульта. В ходе исследования была обнаружена связь между этими параметрами и модифицированной шкалой Рэнкин. В ходе исследования также было установлено, что увеличение толщины КЖСТ на 1 мм снижает вероятность инвалидизации на 31%. В заключение авторы подчеркивают, что сниженная толщина КЖСТ изолированно или в сочетании с ожирением у пациентов с инсультом ассоциируется с худшим функциональным исходом ОНМК [47].

Однако в недавно опубликованной статье N. Foley и соавт. подчеркивается, что рутинные биохимические маркеры пищевого статуса на сегодняшний день не могут точно представить картину расстройств белково-энергетического обмена при инсульте. Так, само критическое состояние может нарушить функции печени, при этом концентрация альбумина и преальбумина в сыворотке крови будет снижена, что не позволит использовать их как маркеры пищевого статуса для определения адекватности нутритивной терапии. Также изменения антропометрических показателей, в свою очередь, часто могут быть связаны не с нутритивной терапией, а, например, с развитием отеочного синдрома. Кроме того, окружность мышц плеча может уменьшаться не из-за неадекватной нутритивной поддержки, а в связи с длительной иммобилизацией пациента, перенесшего инсульт, что приводит к атрофии мышц [48].

Обязателен скрининг всех больных на дисфагию, особенно пациентов, набравших по шкале NRS 2002 >3 баллов. Дисфагия встречается у 30–65% пациентов с ОЦН. А при более глубоком исследовании с помощью видеофлюороскопии или фиброоптической эндоскопии дисфагия обнаруживается у 64–78% пациентов с инсультами. Развивающаяся недостаточность питания у этих больных составляет 7–15% в остром периоде и 22–35% спустя 2 нед после начала заболевания [49–52].

Согласно рекомендациям Европейского общества по питанию и метаболизму (ESPEN) 2019 г. [53] суточная потребность в энергии у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии составляет 20–25 ккал/кг в сутки, в белке – 1,3 г/кг в сутки. В литературе 2016 и 2017 гг. имеется ряд публикаций, в которых для некоторых категорий критических больных потребление белка рекомендуется повышать до 2–2,5 г/кг в сутки [54]. Однако эти рекомендации не нашли своего подтверждения в исследованиях. Российскими учеными предлагается коридор оптимальной белковой нагрузки 1,2–1,5 г/кг в сутки [33, 55].

Для определения потребности пациента с ОНМК в энергии, как правило, используют метод непрямой калориметрии, а также расчетный метод (уравнения Харриса–Бенедикта, Айртона–Джонса и др.). Непрямая калориметрия является более точным методом определения реальной энергопотребности. Метод основан на определении уровня потребления кислорода и выделения углекислого газа за определенный отрезок времени [56–59].

У пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения пищевого статуса любой вид введения с первых суток 100% от расчетного требуемого количества энергии опасно развитием рефидинг-синдрома, сопровождающегося выраженной гипофосфатемией с клиническими проявлениями острой сердечной недостаточности. Поэтому во избежание таких осложнений в первые 3–5 сут больные должны получать не более 70% от расчетной потребности с постепенным увеличением нагрузки на 10–15% каждые 24–48 ч. Такой режим также важен для функциональной адаптации тонкой кишки [51].

В клинической практике точно измерить потери белка невозможно. Измерение азотистого баланса имеет ограничения – необходим точный учет поступления белка и потерь азота. При обычном методе оценки азотистого баланса недооценивается потеря азота с мочой, с аммиаком, креатинином, мочевой кислотой, аминокислотами, гастроинтестинальные потери при диарее и через кожу. Поэтому анализ азотистого баланса дает только приблизительную картину нарушений метаболизма белка. Более точные результаты можно получить при использовании метода с мечеными изотопами и анализа активности нейтронов *in vivo* (IVNAA) [60]. Однако эти методы не имеют широкого распространения в практической медицине.

Пациентам с церебральным инсультом, находящимся в критическом состоянии, необходимо начинать проведение искусственного лечебного питания не позже 48 ч с момента поступления в стационар [33, 38]. Сегодня вопрос о том, кормить или не кормить критического больного, уже не стоит. Стоит вопрос о том, как кормить и чем – энтерально, парентерально или смешанно. Каждый метод имеет свои недостатки и достоинства. В настоящее время для нутритивной поддержки критических больных приоритетным методом является энтеральное питание [61].

Регенераторную трофику слизистой оболочки кишки обеспечивают внутрипросветные субстраты, которые служат стимуляторами роста и восстановления ее клеточных элементов. Длительное отсутствие пищевого химуса в кишечнике вызывает дистрофию его слизистой, снижение ферментативной активности, сопровождается нарушением секреции кишечной слизи, иммуноглобулина А, способствует активному перемещению условно-патогенной микрофлоры из дистальных отделов кишечника в проксимальные [62]. Все это подавляет барьерную функцию слизистой кишечника и, как следствие, приводит к активной транслокации микроорганизмов и их

токсина в кровь [63–66]. Это значительно увеличивает риск септических осложнений и развивающейся на этом фоне полиорганной недостаточности.

К преимуществам энтерального питания также относится меньший риск развития гипергликемии. Энтеральное питание физиологично, значительно дешевле по сравнению с парентеральным питанием, а специализированные виды энтеральных смесей (типа Гепа, Нефро, Диабет) позволяют подобрать питания с учетом коморбидной патологии [20, 38].

Назначение пациентам с ОНМК раннего энтерального питания позволяет в значительной степени минимизировать последствия агрессивного воздействия различных факторов на верхние отделы ЖКТ. Риск возникновения стресс-язв особенно высок у пациентов с угнетенным уровнем бодрствования, дыхательной недостаточностью, коагулопатией [67].

В клинических рекомендациях ESPEN 2017 г. по проведению нутритивной поддержки у неврологических пациентов [2] решение о начале проведения энтерального питания через зонд принимается в течение 72 ч.

В статье М. Arsava и соавт., опубликованной в 2018 г., подчеркивается, что энтеральное питание – неотъемлемая часть лечения пациентов с инсультом. Несмотря на то что пока нет данных рандомизированных исследований относительно реальных сроков начала энтерального питания пациентов с ОНМК, рекомендуется начинать питание у этих больных сразу же после стабилизации гемодинамики не позднее 48–72 ч после поступления в стационар. Также в этой работе отмечается, что скрининг на наличие дисфагии необходимо проводить в течение первых 24 ч и только после этого начинать оральный прием пищи [41].

В работе Zhiyan Dong и соавт. изучалось влияние раннего начала энтерального питания у пожилых пациентов с острым церебральным инсультом и дисфагией на азотистый баланс и тяжесть состояния по шкале NIHSS. Авторами было установлено, что уровень азотистого баланса у пациентов, получавших раннее энтеральное питание, был значительно выше по сравнению с пациентами, получавшими обычную жидкую пищу из натуральных продуктов. Количество баллов по шкале NIHSS также было меньше, осложнения в виде регургитации и диареи встречались значительно реже в группе раннего энтерального питания [68].

Другие авторы также подтверждают необходимость максимально раннего начала энтерального питания для улучшения показателей клинического исхода заболевания [69]. Энтеральное введение специализированной смеси можно осуществлять через назогастральный зонд или чрескожную эндоскопическую гастростому. Представлены данные о том, что 20% больных с острым церебральным инсультом получают энтеральное питание в острой фазе заболевания, при этом 8% требуют более длительного энтерального питания продолжительностью более 6 мес. Несмотря на то что использование чрескожной эндоскопической гастростомы снижает риск желудочно-кишечных кровоте-

ний, а также обеспечивает лучшую доставку пищи, этот метод также не лишен своих недостатков – он ухудшает качество жизни, создавая определенный дискомфорт и риск инфицирования раны вокруг гастростомы [69].

В проведенном метаанализе 8 рандомизированных исследований, включавших 5484 больных инсультом, К. Sakai и соавт. изучали влияние энтерального питания на показатель госпитальной летальности, качество жизни, риск возникновения инфекций, в частности пневмонии, уровень инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкин и частоту развития повторного инсульта. В результате установлено, что применение энтерального питания снижает риск развития любых инфекционных осложнений. Однако не выявлено очевидных доказательств положительного влияния этой методики на качество жизни, смертность, степень инвалидизации и риск развития повторного инсульта [70].

В ходе исследования у пациентов с инсультом, получавших энтеральное питание через назогастральный зонд, на 21-й день заболевания определялся неврологический дефицит по шкале NIHSS, наличие нозокомиальной инфекции, оценивали параметры пищевого статуса и уровень летальности. Было выявлено, что раннее назначение энтерального питания через назогастральный зонд снижает смертность, риск нозокомиальной инфекции и улучшает показатели пищевого статуса по сравнению с пациентами, получавшими обычное питание. Также в группе пациентов, получавших энтеральное зондовое питание, была ниже оценка по шкале NIHSS. Однако различий между сравниваемыми группами по индексу Бартела и модифицированной шкале Рэнкин не отмечено. В результате авторы сделали вывод, что раннее назначение энтерального питания улучшает ранний краткосрочный прогноз у пациентов с острым инсультом, осложненным дисфагией [71].

У пациентов с инсультами со значительными повреждениями мозга, находящихся в коме, происходит нарушение функции ЖКТ, что снижает всасывание компонентов смеси на 50% в первые сутки. В острейший период выброс катехоламинов и централизация кровообращения способствуют развитию эрозивных и язвенных поражений верхних отделов ЖКТ, нарушению моторики кишечника, приводящему к замедлению эвакуации пищи, скоплению газов и жидкости в кишечнике, повышению внутрибрюшного давления, что повышает риск регургитации. У этой категории больных зачастую невозможно восполнить возросшие энергетические и пластические потребности организма за счет энтерального питания. В таких ситуациях прибегают к использованию парентерального или смешанного типа искусственного питания [72].

Неправильно выбранный режим и передозировка нутритивной поддержки может привести к гипералиментации больных. Клинически это может проявляться гипертермией, появлением одышки, гиперкапнией, десинхронизацией с аппаратом искусственной вентиляции легких, а также жировой инфильтрацией печени, нарастанием азотемии [20].

J.J. Lopez-Gomez и соавт. провели исследования у пациентов с острым инсультом без сахарного диабета в анамнезе, у которых развилась гипергликемия на фоне энтерального питания. Установлено, что в группе пациентов, у которых гипергликемия возникла непосредственно после применения энтерального питания, уровень смертности был выше, а восстановление перорального приема пищи происходило значительно медленнее. Тем самым было показано, что гипергликемия, развивающаяся после применения энтерального питания у пациентов с ОНМК, является самостоятельным фактором риска высокой смертности и длительного восстановления перорального приема пищи [73].

Противопоказаниями к проведению нутритивной поддержки являются рефрактерный шок, индивидуальная непереносимость компонентов, декомпенсированный метаболический ацидоз, глубокая гиповолемия [38].

Анализируя данные литературы, следует отметить: несмотря на множество проведенных исследований у пациентов в разные периоды ОНМК сохраняется целый ряд нерешенных проблем и противоречий. Так, суточная потребность в белке у критических больных до сих пор является темой дискуссий, нет достаточной информации об особенностях течения синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма при различных формах инсультов [33]. До сих пор нет единого мнения о наиболее объективном методе оценки энергопотребности. Во многих клиниках проведение непрямой калориметрии у пациентов на спонтанном дыхании не представляется возможным. Зачастую рекомендованные диагностические и лечебные методы в клинической практике

не дают ожидаемого результата, не удается восполнить рассчитанную потребность в энергосубстратах и пластическом материале из-за нежелательных побочных эффектов искусственного питания, таких как диарея, большой остаточный объем в желудке. Стойкая гипергликемия при использовании парентерального питания зачастую не поддается коррекции, что иногда даже требует прекращения этого пути введения нутриентов.

Заключение

Резюмируя, можно отметить, что в настоящее время немало проблем, возникающих при проведении нутритивной терапии у пациентов в остром периоде нарушения церебрального кровообращения, остаются нерешенными.

В связи с отсутствием однозначных данных о нарушениях белкового и энергетического гомеостаза у пациентов с тяжелой церебральной недостаточностью сосудистого генеза можно считать актуальным проведение дальнейших исследований для выявления закономерностей расстройств белкового и энергетического обмена при ОНМК, выбора оптимальных вариантов нутритивной поддержки. Полученные данные позволят сформулировать и внедрить в клиническую практику методы раннего выявления синдрома гиперметаболизма-гиперкатаболизма, а также повысить эффективность ранней нутритивной поддержки у пациентов с острым церебральным инсультом.

Сведения об авторах

Хошбоньяни Париса Алиатдин (Parisa A. Khoshbonyani) – ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджанская Республика)

E-mail: pkhoshbonyani@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8379-216X>

Исмайлов Исбандяр Селимхан (Isbendiyar S. Ismayilov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Азербайджанского медицинского университета (Баку, Азербайджанская Республика)

E-mail: isfandiyarism@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1163-0043>

Лейдерман Илья Наумович (Ilya N. Leyderman) – доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: inl230970@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-8519-7145>

Литература

1. Chugh C. Acute ischemic stroke: management approach // *Indian J. Crit. Care Med.* 2019. Vol. 23, suppl. 2. P. S140–S146. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>
2. Burgos R., Breton I., Cereda E., Desport J.C., Dziewas R., Genton L. et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology // *Clin. Nutr.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 354–396. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
3. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Гехт А.Б. Неврология : национальное руководство. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. С. 298.
4. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Крылов В.В. Снижение смертности и инвалидности от сосудистых заболеваний мозга в Российской Федерации // *Неврологический вестник.* 2007. Т. XXXIX, № 1. С. 128–133.
5. An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage // *J. Stroke.* 2017. Vol. 19, N 1. P. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
6. Hankey G.J. Stroke // *Lancet.* 2017. Vol. 389, N 10 069. P. 641–654. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30962-X)

7. Hasan T.F., Rabinstein A.A., Middlebrooks E.H., Haranahalli N., Silliman S.L., Meschia J.F. et al. Diagnosis and management of acute ischemic stroke // *Mayo Clin. Proc.* 2018. Vol. 93, N 4. P. 523–538. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.013>.
8. Bevers M.B., Kimberly W.T. Critical care management of acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc. Med.* 2017; 19 (6): 41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0542-6>
9. Пирадов М.А. Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. 3-е изд., доп. и перераб. Москва : МЕДпресс-информ, 2018. 51 с.
10. Кондратьев А.Н., Крылов В.В., Парфенов А.Л. Ключевые вопросы патофизиологии центральной нервной системы // Национальное руководство по интенсивной терапии. Москва, 2009. Т. 1. С. 291–301.
11. Ценин М.В., Мамедов Х.И., Акишин Е.М., Тахавиев Ф.В. Предикторы развития респираторных нарушений у больных в остром периоде мозгового инсульта // *Практическая медицина.* 2013. Т. 1, № 1–2 (69). С. 135–137.
12. Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L. et al. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke patients // *PLoS One.* 2016. Vol. 11, N 11. Article ID e0167189. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167189>
13. Hagen M., Sembill J.A., Sprügel M.I., Gerner S.T., Madžar D., Lücking H. et al. Systemic inflammatory response syndrome and long-term outcome after intracerebral hemorrhage // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2019. Vol. 6, N 5. P. 588. DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000588>
14. Chakraborty R.K., Burns B. *Systemic Inflammatory Response Syndrome.* Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2020 Jan.
15. Мартынов Д.В., Женило В.М., Бычков А.А., Малыгин В.Н. Интенсивная терапия сепсиса. Ростов-на-Дону : РостГМУ, 2016. 68 с.
16. Пирадов М.А., Гулевская Т.С., Гнедовская Е.В., Лебедева Е.В., Рябинкина Ю.В., Моргунов В.А. и др. Экстрацеребральная патология и синдром полиорганной недостаточности при тяжелых формах инсульта // *РМЖ.* 2006. Т. 14, № 23. С. 1645–1648.
17. Кабаева Е.Н., Силина Е.В., Ноздрюхина Н.В., Чмутин Г.Е. Синдром полиорганной недостаточности у больных с тяжелым инсультом // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* 2018. № 6. С. 34–39.
18. Schaller B., Jacobs A.H., Graff R. Pathophysiological changes of the gastrointestinal tract in ischemic stroke // *Am. J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 101, N 7. P. 1655–1665. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00540.x>
19. Машин В.В., Белова Л.А., Прошин А.Н., Евстигнеева А.Ю., Абрамова В.В., Васицкий Н.Р. Ишемический инсульт – мультидисциплинарная проблема, синдром полиорганной недостаточности, возможности нейропротекции в остром и раннем восстановительном периодах // *РМЖ.* 2014. Т. 22, № 16. С. 1168–1172.
20. Лейдерман И.Н. Современная концепция нутритивной поддержки при критических состояниях. 5 ключевых проблем // *Интенсивная терапия.* 2005. № 1. С. 15–20.
21. José I.B., Leandro-Merhi V.A., Aquino J.L.B. Target, prescription and infusion of enteral nutritional therapy of critical patients in intensive care unit // *Arq. Gastroenterol.* 2018. Vol. 55, N 3. P. 283–289. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-72>
22. Kawakami M. Nutrition therapy for patients with stroke during the convalescent phase // *Jpn. J. Rehabil. Med.* 2017. Vol. 54, N 2. P. 97–101. DOI: <https://doi.org/10.2490/jjrmc.54.97>
23. Mulherin D.W., Cogle S.V. Updates in nutrition support for critically ill adult patients // *Hosp. Pharm.* 2017. Vol. 52, N 1. P. 17–26.
24. Попова Т.С., Шестопалов А.Е., Проценко Д.Н., Петриков С.С., Гельфанд Б.Р. Практика нутритивной поддержки в отделениях реанимации и интенсивной терапии Российской Федерации // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2011. Т. 8, № 5. С. 7–10.
25. Левит Д.А., Лейдерман И.Н. Острое катаболическое состояние при синдроме системного воспалительного ответа раз-
личной этиологии. Попытка клинического анализа // *Вестник интенсивной терапии.* 2006. № 2. С. 9–14.
26. Aller M.A., Arias J.I., Alonso-Poza A., Arias J. A review of metabolic staging in severely injured patients // *Scand. J. Trauma Resusc. Emerg. Med.* 2010. Vol. 18. P. 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-27>
27. Wada A., Kawakami M., Otsuka T., Aoki H., Anzai A., Yamada Y. et al. Nitrogen balance in patients with hemiparetic stroke during the subacute rehabilitation phase // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2017. Vol. 30, N 3. P. 302–308. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12457>
28. Seematter G., Binnert C., Tappy L. Stress and metabolism // *Metab. Syndr. Relat. Disord.* 2005. Vol. 3, N 1. P. 8–13. DOI: <https://doi.org/10.1089/met.2005.3.8>
29. Góes C.R., Balbi A.L., Ponce D. Evaluation of factors associated with hypermetabolism and hypometabolism in critically ill AKI patients // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, N 4. P. 505. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10040505>
30. Jing J., Pan Y., Zhao X., Zheng H., Jia Q., Mi D. et al. Insulin resistance and prognosis of nondiabetic patients with ischemic stroke. The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients With Acute Stroke Across China) // *Stroke.* 2017. Vol. 48, N 4. P. 887–893. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015613>
31. Radrizzani D., Bertolini G., Facchini R. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial // *Intensive Care Med.* 2006. Vol. 32, N 8. P. 1191–1198. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0238-y>
32. Lewis S.R., Schofield-Robinson O.J., Alderson P, Smith A.F. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018. Vol. 6. CD012276. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012276.pub2>
33. Лейдерман И.Н., Ярошецкий А.И. К вопросу о потребности в белке пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии // *Вестник интенсивной терапии.* 2018. № 3. С. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-59-66>
34. Rennie M.J. Anabolic resistance in critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2009. Vol. 37, suppl. 10. P. 398–399. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6ec1f>
35. Morton R.W., Traylor D.A., Weijs P.J.M., Philips S.M. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018. Vol. 24, N 2. P. 124–130. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000488>
36. Mansoor O., Breuille D., Bechereau F. et al. Effect of an enteral diet and supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients // *Clin. Nutr.* 2007. Vol. 26, N 1. P. 30–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.07.007>
37. Robertson S.T., Grimley R.S., Anstey C., Rosbergen I.C. Acute stroke patients not meeting their nutrition requirements: investigating nutrition within the enriched environment // *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39, N 5. P. 1470–1477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.009>
38. Галушко О.А. Нутритивная поддержка больных в отделении интенсивной терапии: старые правила и новые возможности // *Медицина неотложных состояний.* 2015. № 4 (67). С. 58–62.
39. Obara H., Ito N., Doi M. Nutrition and critical care in very elderly stroke patients diet and nutrition in critical care // *Diet and Nutrition in Critical Care / eds R. Rajendram, V.R. Preedy, V.B. Patel.* New York : Springer, 2015. P. 753–767. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7836-2_31
40. Хомяков С.В. Нутритивная поддержка больных в остром периоде тяжелого нетравматического внутримозгового кровоизлияния : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Воронеж, 2012.
41. Arsava E.M., Aydoğdu I., Güngör L., Işıkyay C.T., Yaka E. Nutritional approach and treatment in patients with stroke, an expert

- opinion for Turkey // *Turk. J. Neurol.* 2018. Vol. 24. P. 226–242. DOI: <https://doi.org/10.4274/tnd.92603>
42. Recommendations for the Management of Nutrition and Hydration in Patients with Stroke – A Guidance Document. National Stroke Programme. Royal College of Physicians of Ireland, CSP009/20, Version 1, April. 2019. URL: <https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/ncps/stroke/resources/recommendations-for-the-management-of-nutrition-and-hydration-in-patients-with-stroke.pdf>
 43. Hoffer L.J., Bistrian B.R. Nutrition in critical illness: a current conundrum // *F1000Research*. 2016. Vol. 5. P. 2531. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.9278.1>
 44. Wirth R., Smoliner C., Jager M., Warnecke T., Leischker A.H., Dziewas R. et al. Guideline clinical nutrition in patients with stroke // *Exp. Transl. Stroke Med.* 2013. Vol. 5. P. 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/2040-7378-5-14>
 45. Reber E., Gomes F., Vasiloglou M., Schuetz P., Stanga Z. Nutritional risk screening and assessment // *J. Clin. Med.* 2019. Vol. 8, N 7. P. 1065. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8071065>
 46. Yassin Mohamed M. Kama. Evaluation of nutritional status in patients after stroke. Thesis submitted to the University of Manchester for the degree of Master of Philosophy in the Faculty of Biology, Medicine and Health. 2018. P. 1–127. URL: <http://www.manchester.ac.uk/escholar/uk-ac-man-scw:313421>
 47. de Souza J.T., Minicucci M.F., Zornoff L.A.M., Polegato B.F., Ribeiro P.W., Bazan S.G.Z. et al. Adductor pollicis muscle thickness and obesity are associated with Poor Outcome after Stroke // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2017. Vol. 27, N 5. P. 1375–1380. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.028>
 48. Foley N., Teasell R., Richardson M., Wiener J., Finestone H. Nutritional Interventions Following Stroke: Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation (EBRSR). 19th ed. 2018. P. 1–42. URL: <http://www.ebrsr.com/evidence-review/16-nutritional-interventions-following-stroke>
 49. The MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) Explanatory Booklet. A guide for adults / edited on behalf of MAG (Malnutrition Action Group) V. Todorovic, K. Russell, M. Elia. 2011. ISBN 978-1-899467-71-6. URL: <https://www.health.gov.il/download/ng/N500-19.pdf>
 50. Al-Khaled M., Matthis C., Binder A., Mudter J., Schattschneider J., Pulkowski U. et al. Dysphagia in patients with acute ischemic stroke: early dysphagia screening may reduce stroke-related pneumonia and improve stroke outcomes // *Cerebrovasc. Dis.* 2016. Vol. 42, N 1–2. P. 81–89. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445299>
 51. Hinchey J.A., Shephard T., Furie K., Smith D., Wang D., Tonn S. et al. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia // *Stroke*. 2005. Vol. 36, N 9. P. 1972–1976. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d>
 52. Boaden E., Doran D., Burnell J., Clegg A., Dey P., Hurley M. et al. Screening for aspiration risk associated with dysphagia in acute stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 6. CD012679. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012679>
 53. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38, N 1. P. 48–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
 54. Singer P., Singer J. Clinical guide for the use of metabolic carts: indirect calorimetry – no longer the orphan of energy estimation // *Nutr. Clin. Pract.* 2016. Vol. 31, N 1. P. 30–38. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533615622536>
 55. Лейдерман И.Н., Грицан А.И., Заболотских И.Б. Метаболический контроль и нутритивная поддержка у пациентов на длительной искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Клинические рекомендации // *Анестезиология и реаниматология*. 2019. № 4. С. 5–19. DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190415>
 56. Cooney R.N., Frankenfield D.C. Determining energy needs in critically ill patients: equations or indirect calorimeters // *Curr. Opin. Crit. Care*. 2012. Vol. 18, N 2. P. 174–177. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283514bbc>
 57. Frankenfield D.C., Ashcraft C.M. Estimating energy needs in nutrition support patients // *JPEN J. Parenter. Enteral Nutr.* 2011. Vol. 35, N 5. P. 563–570. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607111415859>
 58. Ndahimana D. Energy requirements in critically ill patients // *Clin. Nutr. Res.* 2018. Vol. 7, N 2. P. 81–90. DOI: <https://doi.org/10.7762/cnr.2018.7.2.81>
 59. Xiao G.Z., Su L., Duan P.K., Wang Q.X., Huang Y. [Comparison of measuring energy expenditure with indirect calorimetry and traditional estimation of energy expenditure in patients in intensive care unit] // *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011. Vol. 23, N 7. P. 392–395. (in Chinese)
 60. Gomes F., Hookway C., Weekes C.E. Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party evidence-based guidelines for the nutritional support of patients who have had a stroke // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2014. Vol. 27, N 2. P. 107–121.
 61. Koethe J.R., Marseille E., Giganti M.J., Chi B.H., Heimbürger D., Stringer J.S. Estimating the cost-effectiveness of nutrition supplementation for malnourished, HIV-affected adults starting antiretroviral therapy in a resource-constrained setting // *Cost Eff. Resour. Alloc.* 2014. Vol. 12. P. 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/1478-7547-12-10>
 62. Луфт В.М. Современные возможности нутриционной поддержки больных в интенсивной медицине // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2010. Т. 7, № 5. С. 42–51.
 63. Fraipont V., Preiser J.C. New trends in ICU nutrition // *ICU Manag. Pract.* 2019. Vol. 19, N 3. P. 146–149.
 64. Parker A., Lawson M., Vaux L., Pin C. Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract // *Environ. Microbiol.* 2018. Vol. 20, N 7. P. 2337–2353. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13926>
 65. Lamprecht G., Heiningner A. Current aspects of sepsis caused by bacterial translocation // *Zentralbl. Chir.* 2012. Vol. 137, N 3. P. 274–278. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284043>
 66. Rosero O., Kovács T., Onody P., Harsányi L., Szijártó A. Bacterial translocation: gap in the shield // *Orv. Hetil.* 2014. Vol. 155, N 8. P. 304–312. DOI: <https://doi.org/10.1556/ON.2014.29836>
 67. Королёв М.П., Климов А.В., Оглоблин А.Л., Терехов И.С., Сыдинов А.А., Донияров Ш.Х. Гастроуденальные кровотечения у больных патологией центральной нервной системы // *Вестник хирургии имени И.И. Грекова*. 2018. Т. 177, № 3. С. 76–79. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-76-79>
 68. Xiaorong G., Ning S., Yao Y. Effect of early enteral nutrition support on nitrogen balance and NIHSS score in elderly patients with acute cerebral stroke and dysphagia // *Pteridines*. 2018. Vol. 29, N 1. P. 91–96. DOI: <https://doi.org/10.1515/pteridines-2018-0010>
 69. Ojo O., Brooke J. The use of enteral nutrition in the management of stroke // *Nutrients*. 2016. Vol. 8, N 12. P. 827. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8120827>
 70. Sakai K., Kinoshita S., Tsuboi M., Fukui R., Momosaki R., Wakabayashi H. Effects of nutrition therapy in older stroke patients undergoing rehabilitation. a systematic review and meta-analysis // *J. Nutr. Health Aging*. 2019. Vol. 23, N 1. P. 21–26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1095-4>
 71. Zheng T., Zhu X., Liang X. et al. Impact of early enteral nutrition on short term prognosis after acute stroke // *J. Clin. Neurosci.* 2015. Vol. 22, N 9. P. 1473–1476. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.028>
 72. Nair R., Radhakrishnan K., Chatterjee A., Gorthi S.P., Prabhu V.A. Serum albumin as a predictor of functional outcomes following acute ischemic stroke // *J. Vasc. Interv. Neurol.* 2018. Vol. 10, N 2. P. 65–68.
 73. López-Gómez J.J., Delgado-García E., Coto-García C. et al. Influence of hyperglycemia associated with enteral nutrition on mortality in patients with stroke // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 5. P. 996. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11050996>

References

1. Chugh C. Acute ischemic stroke: management approach. *Indian J Crit Care Med.* 2019; 23 (suppl 2): S140–6. DOI: <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23192>
2. Burgos R., Breton I., Cereda E., Desport J.C., Dziewas R., Genton L., et al. ESPEN guideline clinical nutrition in neurology. *Clin Nutr.* 2018; 37 (1): 354–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.09.003>
3. Gusev E.I., Konovalov A.N., Gekht A.B. Neurology. National guidelines. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 298. (in Russian)
4. Gusev E.I., Skvortsova V.I., Krylov V.V. Reduction of mortality and disability from vascular brain diseases in the Russian Federation. *Nevrologicheskii vestnik [Neurological Bulletin].* 2007; XXXIX (1): 128–33. (in Russian)
5. An S.J., Kim T.J., Yoon B.W. Epidemiology, risk factors, and clinical features of intracerebral hemorrhage. *J Stroke.* 2017; 19 (1): 3–10. DOI: <https://doi.org/10.5853/jos.2016.00864>
6. Hankey G.J. Stroke. *Lancet.* 2017; 389 (10 069): 641–54. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30962-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30962-X)
7. Hasan T.F., Rabinstein A.A., Middlebrooks E.H., Haranhalli N., Silliman S.L., Meschia J.F., et al. Diagnosis and management of acute ischemic stroke. *Mayo Clin Proc.* 2018; 93 (4): 523–38. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.02.013>
8. Bevers M.B., Kimberly W.T. Critical care management of acute ischemic stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017; 19 (6): 41. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11936-017-0542-6>
9. Piradov M.A. Stroke: Modern Technologies for Diagnosis and Treatment. 2nd ed. rev. and add. Moscow: MEDpress-inform, 2018: 51 p. (in Russian)
10. Kondrat'ev A.N., Krylov V.V., Parfenov A.L. Key issues in the pathophysiology of the Central nervous system. In: National Guidelines for Intensive Care. Moscow, 2009; (1): 291–301. (in Russian)
11. Tsenin M.V., Mamedov Kh.I., Akishin E.M., Takhaviev F.V. Predictors of respiratory disorders' development in patients with acute period of cerebral stroke. *Prakticheskaya meditsina [Practical Medicine].* 2013; 1 (1–2): 135–7. (in Russian)
12. Qin W., Zhang X., Yang S., Li Y., Yuan J., Yang L., et al. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke patients. *PLoS One.* 2016; 11 (11): e0167189. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167189>
13. Hagen M., Sembill J.A., Sprügel M.I., Gerner S.T., Madžar D., Lücking H., et al. Systemic inflammatory response syndrome and long-term outcome after intracerebral hemorrhage. *Neuro Immunol Neuroinflamm.* 2019; 6 (5): 588. DOI: <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000588>
14. Chakraborty R.K., Burns B. Systemic Inflammatory Response Syndrome. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2020 Jan.
15. Martinov D.V., Zhenilo V.M., Bychkov A.A., Maliygin V.N. Intensive Care for Sepsis. Rostov-on-Don: RostGMU, 2016: 30 p. (in Russian)
16. Piradov M.A., Gulevskaya T.S., Gnedovskaya E.V., Lebedeva E.V., Ryabinkina Yu.V., Morgunov V.A., et al. Extracerebral pathology and multiple organ failure syndrome in severe stroke. *Russkii meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal].* 2006; 14 (23): 1645–8. (in Russian)
17. Kabaeva Y.N., Silina Y.V., Nozdryukhina N.V., Chmutin G.E. Syndrome of multiple organ failure in patients with severe stroke. *Vestnik nevrologii, psikiatrii i neyrokhirurgii [Bulletin of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery].* 2018; (6): 34–9. (in Russian)
18. Schaller B., Jacobs A.H., Graff R. Pathophysiological changes of the gastrointestinal tract in ischemic stroke. *Am J Gastroenterol* 2016; 101 (7): 1655–65. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2006.00540.x>
19. Mashin V.V., Belova L.A., Proshin A.N., Evstigneyeva A.Y., Abramova V.V., Vasitskiy N.R. Ischemic stroke is a multidisciplinary problem, multi-organ failure syndrome, neuroprotection opportunities in acute and early recovery periods. *Russkii meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal].* 2014; 22 (16): 1168–72. (in Russian)
20. Leyderman I.N. Modern concept of nutritional support in critical conditions. 5 key issues. *Intensivnaya terapiya [Intensive Care].* 2005; (1): 15–20. (in Russian)
21. José I.B., Leandro-Merhi V.A., Aquino J.L.B. Target, prescription and infusion of enteral nutritional therapy of critical patients in intensive care unit. *Arq Gastroenterol.* 2018; 55 (3): 283–9. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-2803.201800000-72>
22. Kawakami M. Nutrition therapy for patients with stroke during the convalescent phase. *Jpn J Rehabil Med.* 2017; 54 (2): 97–101. DOI: <https://doi.org/10.2490/jjrmc.54.97>
23. Mulherin D.W., Cogle S.V. Updates in nutrition support for critically ill adult patients. *Hosp Pharm.* 2017; 52 (1): 17–26.
24. Popova T.S., Shestopalov A.E., Protsenko D.N., Petrikov S.S., Gel'fand B.R. Nutrition support practice in the intensive care units of the Russian Federation. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation].* 2011; 8 (5): 7–10. (in Russian)
25. Levit D.A., Leyderman I.N. Acute catabolic state in systemic inflammatory response syndrome of various etiologies. Clinical analysis attempt. *Vestnik intensivnoy terapii [Bulletin of Intensive Care].* 2006; (2): 9–14. (in Russian)
26. Aller M.A., Arias J.I., Alonso-Poza A., Arias J. A review of metabolic staging in severely injured patients. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2010; 18: 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/1757-7241-18-27>
27. Wada A., Kawakami M., Otsuka T., Aoki H., Anzai A., Yamada Y., et al. Nitrogen balance in patients with hemiparetic stroke during the subacute rehabilitation phase. *J Hum Nutr Diet.* 2017. Vol. 30, N 3. P. 302–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12457>
28. Seematter G., Binnert C., Tappy L. Stress and metabolism. *Metab Syndr Relat Disord.* 2005; 3 (1): 8–13. DOI: <https://doi.org/10.1089/met.2005.3.8>
29. Góes C.R., Balbi A.L., Ponce D. Evaluation of factors associated with hypermetabolism and hypometabolism in critically ill AKI patients. *Nutrients.* 2018; 10 (4): 505. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10040505>
30. Jing J., Pan Y., Zhao X., Zheng H., Jia Q., Mi D., et al. Insulin resistance and prognosis of nondiabetic patients with ischemic stroke. The ACROSS-China Study (Abnormal Glucose Regulation in Patients With Acute Stroke Across China). *Stroke.* 2017; 48 (4): 887–93. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.015613>
31. Radrizzani D., Bertolini G., Facchini R. Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med.* 2006; 32 (8): 1191–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-006-0238-y>
32. Lewis S.R., Schofield-Robinson O.J., Alderson P, Smith A.F. Enteral versus parenteral nutrition and enteral versus a combination of enteral and parenteral nutrition for adults in the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 6: CD012276. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012276.pub2>
33. Leyderman I.N., Yaroshetskiy A.I. Discussing protein requirements of intensive care unit (ICU) patients. *Vestnik intensivnoy terapii [Bulletin of Intensive Care].* 2018; (3): 59–66. DOI: <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-3-59-66> (in Russian)
34. Rennie M.J. Anabolic resistance in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2009; 37 (suppl 10): 398–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181b6ec1f>
35. Morton R.W., Traylor D.A., Weijs P.J.M., Philips S.M. Defining anabolic resistance: implications for delivery of clinical care nutrition. *Curr Opin Crit Care.* 2018; 24 (2): 124–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000488>
36. Mansoor O., Breuille D., Bechereau F., et al. Effect of an enteral diet and supplemented with a specific blend of amino acid on plasma and muscle protein synthesis in ICU patients. *Clin Nutr.* 2007; 26 (1): 30–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.07.007>
37. Robertson S.T., Grimley R.S., Anstey C., Rosbergen I.C. Acute stroke patients not meeting their nutrition requirements: investigating nutrition within the enriched environment. *Clin Nutr.* 2020; 39 (5): 1470–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.06.009>
38. Galushko O.A. Nutritional support for patients in the intensive care unit: the old rules and new opportunities. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy [Emergency Medicine].* 2015; 4 (67): 58–62. (in Russian)

39. Obara H., Ito N., Doi M. Nutrition and critical care in very elderly stroke patients diet and nutrition in critical care. In: R. Rajendram, V.R. Preedy, V.B. Patel (eds). *Diet and Nutrition in Critical Care*. New York: Springer, 2015: 753–67. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4614-7836-2_31
40. Khomyakov S.V. Nutritional support for patients in the acute period of severe non-traumatic intracerebral hemorrhage: Autoabstract of Diss. Voronezh, 2012. (in Russian)
41. Arsava E.M., Aydođdu I., Gungör L., Işıkay C.T., Yaka E. Nutritional approach and treatment in patients with stroke, an expert opinion for Turkey. *Turk J Neurol*. 2018; 24: 226–42. DOI: <https://doi.org/10.4274/tnd.92603>
42. Recommendations for the Management of Nutrition and Hydration in Patients with Stroke – A Guidance Document. National Stroke Programme. Royal College of Physicians of Ireland, CSP009/20, Version 1, April. 2019. URL: <https://www.hse.ie/eng/about/who/cspd/ncps/stroke/resources/recommendations-for-the-management-of-nutrition-and-hydration-in-patients-with-stroke.pdf>
43. Hoffer L.J., Bistran B.R. Nutrition in critical illness: a current conundrum. *F1000Research*. 2016; 5: 2531. DOI: <https://doi.org/10.12688/f1000research.9278.1>
44. Wirth R., Smoliner C., Jager M., Warnecke T., Leischker A.H., Dziewas R., et al. Guideline clinical nutrition in patients with stroke. *Exp Transl Stroke Med*. 2013; 5: 14. DOI: <https://doi.org/10.1186/2040-7378-5-14>
45. Reber E., Gomes F., Vasiloglou M., Schuetz P., Stanga Z. Nutritional risk screening and assessment. *J Clin Med*. 2019; 8 (7): 1065. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8071065>
46. Yassin Mohamed M. Kama. Evaluation of nutritional status in patients after stroke. Thesis submitted to the University of Manchester for the degree of Master of Philosophy in the Faculty of Biology, Medicine and Health. 2018. P. 1–127. URL: <http://www.manchester.ac.uk/escholar/uk-ac-man-scw:313421>
47. de Souza J.T., Minicucci M.F., Zornoff L.A.M., Polegato B.F., Ribeiro P.W., Bazan S.G.Z., et al. Adductor pollicis muscle thickness and obesity are associated with Poor Outcome after Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2017; 27 (5): 1375–80. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.12.028>
48. Foley N., Teasell R., Richardson M., Wiener J., Finestone H. Nutritional Interventions Following Stroke: Evidence-Based Review of Stroke Rehabilitation (EBRSR). 19th ed. 2018. P. 1–42. URL: <http://www.ebrsr.com/evidence-review/16-nutritional-interventions-following-stroke>
49. The MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) Explanatory Booklet. A guide for adults. In: V. Todorovic, K. Russell, M. Elia, MAG (Malnutrition Action Group) (eds). 2011. ISBN 978-1-899467-71-6. URL: <https://www.health.gov.il/download/ng/N500-19.pdf>
50. Al-Khaled M., Matthis C., Binder A., Mudter J. Schattschneider J., Pulkowski U., et al. Dysphagia in patients with acute ischemic stroke: early dysphagia screening may reduce stroke-related pneumonia and improve stroke outcomes. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 42 (1–2): 81–9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000445299>
51. Hinchey J.A., Shephard T., Furie K., Smith D., Wang D., Tonn S., et al. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*. 2005; 36 (9): 1972–6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000177529.86868.8d>
52. Boaden E., Doran D., Burnell J., Clegg A., Dey P., Hurley M., et al. Screening for aspiration risk associated with dysphagia in acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6: CD012679. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012679>
53. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 48–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
54. Singer P., Singer J. Clinical guide for the use of metabolic carts: indirect calorimetry – no longer the orphan of energy estimation. *Nutr Clin Pract*. 2016; 31 (1): 30–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/0884533615622536>
55. Leyderman I.N., Gritsan A.I., Zabolotskikh I.B., et al. Metabolic monitoring and nutritional support in prolonged mechanically ventilated (MV) patients. *Clinical guidelines. Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and Reanimatology]*. 2019; (4): 5–19. DOI: <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology20190415> (in Russian)
56. Cooney R.N., Frankenfield D.C. Determining energy needs in critically ill patients: equations or indirect calorimeters. *Curr Opin Crit Care*. 2012; 18 (2): 174–7. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283514bbc>
57. Frankenfield D.C., Ashcraft C.M. Estimating energy needs in nutrition support patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2011; 35 (5): 563–70. DOI: <https://doi.org/10.1177/0148607111415859>
58. Ndahimana D. Energy requirements in critically ill patients. *Clin Nutr Res*. 2018; 7 (2): 81–90. DOI: <https://doi.org/10.7762/cnr.2018.7.2.81>
59. Xiao G.Z., Su L., Duan P.K., Wang Q.X., Huang Y. [Comparison of measuring energy expenditure with indirect calorimetry and traditional estimation of energy expenditure in patients in intensive care unit]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011; 23 (7): 392–5. (in Chinese)
60. Gomes F., Hookway C., Weekes C.E. Royal College of Physicians Intercollegiate Stroke Working Party evidence-based guidelines for the nutritional support of patients who have had a stroke. *J Hum Nutr Diet*. 2014; 27 (2): 107–21.
61. Koethe J.R., Marseille E., Giganti M.J., Chi B.H., Heimbürger D., Stringer J.S. Estimating the cost-effectiveness of nutrition supplementation for malnourished, HIV-affected adults starting antiretroviral therapy in a resource-constrained setting. *Cost Eff Resour Alloc*. 2014; 12: 10. DOI: <https://doi.org/10.1186/1478-7547-12-10>
62. Luft V.M. Current possibilities of nutritional support of patients on intensive care. *Vestnik anesteziologii i reanimatologii [Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation]*. 2010; 7 (5): 42–51. (in Russian)
63. Fraipont V., Preiser J.C. New trends in ICU nutrition. *ICU Manag Pract*. 2019; 19 (3): 146–9.
64. Parker A., Lawson M., Vaux L., Pin C. Host-microbe interaction in the gastrointestinal tract. *Environ Microbiol*. 2018; 20 (7): 2337–53. DOI: <https://doi.org/10.1111/1462-2920.13926>
65. Lamprecht G., Heininger A. Current aspects of sepsis caused by bacterial translocation. *Zentralbl Chir*. 2012; 137 (3): 274–8. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0031-1284043>
66. Rosero O., Kovács T., Onody P., Harsányi L., Szijártó A. Bacterial translocation: gap in the shield. *Orv Hetil*. 2014; 155 (8): 304–12. DOI: <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29836>
67. Korolev M.P., Klimov A.V., Ogloblin A.L., Terekhov I.S., Sydikov A.A., Doniyarov S.K. Gastrointestinal bleedings in patients with the pathology of central nervous system. *Vestnik khirurgii imeni I.I. Grekova [Bulletin of Surgery named after I.I. Grekov]*. 2018; 177 (3): 76–9. DOI: <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2018-177-3-76-79> (in Russian)
68. Xiaorong G., Ning S., Yao Y. Effect of early enteral nutrition support on nitrogen balance and NIHSS score in elderly patients with acute cerebral stroke and dysphagia. *Pteridines*. 2018; 29 (1): 91–6. DOI: <https://doi.org/10.1515/pteridines-2018-0010>
69. Ojo O., Brooke J. The use of enteral nutrition in the management of stroke. *Nutrients*. 2016; 8 (12): 827. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8120827>
70. Sakai K., Kinoshita S., Tsuboi M., Fukui R., Momosaki R., Wakabayashi H. Effects of nutrition therapy in older stroke patients undergoing rehabilitation: a systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2019; 23 (1): 21–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1095-4>
71. Zheng T., Zhu X., Liang X., et al. Impact of early enteral nutrition on short term prognosis after acute stroke. *J Clin Neurosci*. 2015; 22 (9): 1473–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.03.028>
72. Nair R., Radhakrishnan K., Chatterjee A., Gorthi S.P., Prabhu V.A. Serum albumin as a predictor of functional outcomes following acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Neurol*. 2018; 10 (2): 65–8.
73. López-Gómez J.J., Delgado-García E., Coto-García C., et al. Influence of hyperglycemia associated with enteral nutrition on mortality in patients with stroke. *Nutrients*. 2019; 11 (5): 996. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11050996>

Для корреспонденции

Андронов Сергей Васильевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, старший научный сотрудник лаборатории по изучению экосистем и климатических изменений Национального исследовательского Томского государственного университета
 Адрес: 121099, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32
 Телефон: (499) 277-01-05 (доб. 1000)
 E-mail: sergius198010@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5616-5897>

Андронов С.В.^{1, 2}, Лобанов А.А.^{1, 2}, Бичкаева Ф.А.³, Попов А.И.⁴, Фесюн А.Д.¹, Мухина А.А.¹, Рачин А.П.¹, Кочкин Р.А.⁴, Лобанова Л.П.⁴, Богданова Е.Н.⁵, Шадуйко О.М.², Никитин М.В.¹

Традиционное питание и демография в Арктической зоне Западной Сибири

Traditional nutrition and demography in the Arctic zone of Western Siberia

Andronov S.V.^{1, 2}, Lobanov A.A.^{1, 2}, Bichkaeva F.A.³, Popov A.I.⁴, Fesyun A.D.¹, Mukhina A.A.¹, Rachin A.P.¹, Kochkin R.A.⁴, Lobanova L.P.⁴, Bogdanova E.N.⁵, Shadyuko O.M.², Nikitin M.V.¹

- ¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, г. Москва, Российская Федерация
- ² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский государственный университет», 634050, г. Томск, Российская Федерация
- ³ Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лаврова Российской академии наук, 163000, г. Архангельск, Российская Федерация
- ⁴ Государственное казенное учреждение Ямало-Ненецкого автономного округа «Научный центр изучения Арктики», 629008, г. Салехард, Российская Федерация
- ⁵ Филиал федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» в г. Северодвинске Архангельской области, 164500, г. Северодвинск, Российская Федерация

Финансирование. Работа выполнена при поддержке РФФИ (грант № 18-010-00875) и Сибирской сети экологических изменений Томского государственного университета и INTERACT.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Андронов С.В., Лобанов А.А., Бичкаева Ф.А., Попов А.И., Фесюн А.Д., Мухина А.А., Рачин А.П., Кочкин Р.А., Лобанова Л.П., Богданова Е.Н., Шадуйко О.М., Никитин М.В. Традиционное питание и демография в Арктической зоне Западной Сибири // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 69–79. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10067

Статья поступила в редакцию 13.07.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The research was conducted with the support of the Russian Foundation for Basic Research (project 18-010-00875) and the Siberian Environmental Change Network of Tomsk State University and INTERACT (co-funding and support).

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Andronov S.V., Lobanov A.A., Bichkaeva F.A., Popov A.I., Fesyun A.D., Mukhina A.A., Rachin A.P., Kochkin R.A., Lobanova L.P., Bogdanova E.N., Shadyuko O.M., Nikitin M.V. Traditional nutrition and demography in the Arctic zone of Western Siberia. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 69–79. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10067 (in Russian)

Received 13.07.2020. **Accepted** 20.09.2020.

Высокие потребности в макро- и микронутриентах организма беременных, проживающих на Крайнем Севере, связаны как с потребностями матери и растущего плода, так и с влиянием экстремальных факторов высоких широт. Только продукты уникальной культуры питания арктического народа ненец традиционно позволяют восполнить возникающие потребности.

Цель работы – изучение влияния традиционного питания на репродуктивное здоровье ненецких женщин, проживающих на территории Арктической зоны Западной Сибири.

Материал и методы. Обследованы 619 коренных жительниц (ненец) Ямальского, Надымского и Тазовского районов Ямало-Ненецкого автономного округа в возрасте 18–65 лет. Изучено влияние типа питания (местные или привозные продукты) на показатели репродуктивного здоровья (количество беременностей, число родившихся живыми детей, рождаемость, плодовитость, частоту самопроизвольных прерываний беременности, гестозов, угрозы прерывания беременности, оперативных родоразрешений) за 2013–2018 гг. путем анализа официальных статистических данных и собственных исследований, проведенных в форме анкетирования женского населения.

Результаты. Потребление традиционных продуктов (оленина, продукты местного рыболовства, не реже 3 раз в неделю) ненецкими женщинами чаще сопровождается нормальным физиологическим течением беременности и родового периода (75,2 против 64,2%, $\chi^2=8,7$; $p=0,003$), снижением частоты осложнений во время вынашивания, таких как гестоз, угроза прерывания беременности в 1,5 раза ($\chi^2=5,8$; $p=0,01$) и родоразрешения путем операции кесарева сечения на 20% ($\chi^2=16,6$; $p<0,001$). В итоге семья, в рационе которой преобладают традиционные продукты, имеет статистически значимо большее число детей в семье (на 1 ребенка).

Заключение. Сохранение нормального (привычного) уровня потребления продуктов северного оленеводства и речного рыболовства коренными женщинами будет способствовать поступлению в организм достаточного количества макро- и микронутриентов, что даст возможность вынашивания и рождения более здорового поколения ненецкого общества.

Ключевые слова: питание, традиционное питание, Крайний Север, беременность, коренные народы, демография

High requirements for macro- and micronutrients of the organism of a pregnant woman living in the Far North are associated with the influence of extreme factors of high latitudes, and the needs of the mother and the growing fetus. Only the products of the unique food culture of the Arctic people – the Nenets, make it possible to meet the emerging needs.

The aim of the work was to study the impact of traditional nutrition on the reproductive health of Nenets women living in the Arctic zone of Western Siberia.

Material and methods. 619 indigenous inhabitants (Nenets) of the Yamal, Nadym and Taz districts of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug at the age of 18–65 years were examined. The influence of the type of nutrition (traditional or imported products) on reproductive health indicators (the number of pregnancies, the number of children, the number of spontaneous abortions, frequency of gestosis, threats of termination of pregnancy, operative deliveries) for the period 2013–2018 was studied by analyzing official statistics and by questioning of the female population in own research.

Results. The consumption of traditional products (venison, local fishery products, at least 3 times a week) by Nenets women was more often accompanied by a normal physiological course of pregnancy and childbirth (75.2 versus 64.2%, $\chi^2=8.7$; $p=0.003$). It led to a 1.5-fold decrease in the frequency of complications during pregnancy (gestosis, the threat of abortion) ($\chi^2=5.8$; $p=0.01$) and a 20% decrease in the frequency of delivery by cesarean section ($\chi^2=16.6$; $p<0.001$). As a result, a family whose diet was dominated by traditional products had a statistically significantly larger number of children (per child).

Conclusion. The preservation of the consumption of reindeer and river fishery products by indigenous women will contribute to the sufficient intake of macro- and micronutrients, that will make it possible to gestate and give birth to a healthier generation of the Nenets society.

Keywords: nutrition, traditional nutrition, Far North, pregnancy, indigenous peoples, demography

Позитивные изменения в повышении рождаемости стали возможны благодаря государственным программам, реализуемым в этой области [1–3]. Наблюдается положительная динамика демографических показате-

телей, уменьшение младенческой и детской смертности, снижение темпов роста заболеваемости беременных и новорожденных. Одним из регионов, где отмечается положительная демографическая ситуация, являет-

ся расположенный в высоких широтах Ямало-Ненецкий автономный округ (ЯНАО) [4]. Однако проживание в округе сопровождается контактом с целым рядом негативных природных факторов [5–7]. Для поиска способов снизить их негативное влияние следует обратиться к опыту выживания коренных жителей. Арктические народы обладают уникальной культурой питания, основанной на опыте сотен поколений предков, позволивших им выжить и приспособиться к проживанию в экстремальных условиях. Одним из таких народов в округе являются ненцы – коренные жители Арктической зоны Западной Сибири. Традиционное питание ненцев включает термически не обработанную замороженную пресноводную рыбу семейства сиговых (*Coregonus*), мясо, кровь и печень северного оленя (*Rangifer tarandus*) [8, 9].

Одной из задач, стоящих перед здравоохранением страны и округа, является сохранение и укрепление репродуктивного здоровья жителей, в том числе и представителей коренных малочисленных народов Севера.

Особо пристального внимания требует широко распространенное экстрагенитальное заболевание с латентным течением на начальном этапе формирования патологии – железодефицитная анемия, которое способно затормозить темп рождаемости и ухудшить репродуктивное здоровье. По материалам ряда отечественных авторов, частота данного заболевания у беременных доходит до 30% и, по данным Минздрава России, увеличилась за последние 10 лет в 6,3 раза, а железодефицитные состояния развиваются к концу беременности практически у 100% женщин [10–12].

Оленина, а также печень и кровь северного оленя содержат большое количество белка, жира, включая полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), жирорастворимых витаминов, минеральных веществ, в том числе железа [8, 9, 13–15], и могут служить для профилактики его скрытого дефицита и железодефицитной анемии [16]. Продукты традиционного рыболовства содержат макро- и микронутриенты, обладающие высокой антиоксидантной активностью (витамин Е, цинк, медь), а также ПНЖК, витамин D и др. [17, 18].

Основными осложнениями беременности при железодефицитной анемии являются угроза прерывания беременности (20–42%), гестоз (40%), артериальная гипотония (40%), преждевременная отслойка плаценты (25–35%), задержка роста плода (25%), преждевременные роды (11–42%) [19, 20]. Кроме того, дефицит железа приводит к снижению активности ферментов, влияющих на распад катехоламинов, что может привести к симпатикотонии и формированию гиперкинетического состояния кровообращения, вплоть до серьезного осложнения – преэклампсии [21, 22].

Следующей, но не менее актуальной проблемой для репродуктивного здоровья является фетоплацентарная недостаточность, часто приводящая к тяжелым осложнениям во время вынашивания у беременной и плода [23]. Необходимо учитывать, что экстремальные климатогеографические факторы Арктической зоны Западной Сибири [24], в которых постоянно находятся

женщины, проживающие в тундре, уже являются одним из факторов, способствующих развитию недостаточности функции плаценты. К холодному климату следует прибавить и другие факторы риска, особенно злоупотребление алкоголем, курение и тяжелые физические нагрузки [25]. Одним из способов предотвращения развития данного тяжелого заболевания является строгий приоритет в рационе питания беременной (проживающей в тундре) традиционных продуктов, особенно местной рыбы – источника поступления существенного количества витамина D и ПНЖК семейства ω -3. С целью сохранения коренных малочисленных народов Севера необходима дальнейшая поддержка традиционных видов хозяйствования – оленеводства и рыболовства.

Цель работы – изучение влияния традиционного питания на репродуктивное здоровье женщин коренных народностей, проживающих на территории Арктической зоны Западной Сибири, что особенно актуально с медицинских и социальных позиций.

Материал и методы

Для решения поставленной цели проведен двухэтапный анализ данных. На первом этапе проведен анализ состояния репродуктивного здоровья женщин в ЯНАО с использованием официальных данных Федеральной службы государственной статистики (Росстат) и управления Роспотребнадзора по Ямало-Ненецкому автономному округу на 1 января 2019 г. По данным официальной статистики, численность женщин ненецкой национальности, проживающих в ЯНАО на 1 января 2019 г., составляла 15 827 жителей [4], из них в возрасте 16–44 лет проживали в сельской местности и межселенных территориях 5736 человек [26]. Согласно данным Ямалстата и администрации Тазовского района, на территории Тазовского района в 2015 г. проживал 7381 ненец, из них женского пола – 2300 [27]. Тундровое взрослое ненецкое население в районе составляет 2837 человек, женщин среди них около 890.

На первом этапе в анализ были включены следующие показатели:

1. Численность постоянного женского населения по возрасту (человек).
2. Число зарегистрированных заболеваний (напрямую влияющих на зачатие, течение беременности и родов) у пациентов с диагнозом, установленным впервые в жизни.
3. Число прерываний беременности до 28 нед беременности.
4. Численность родившихся, на 1000 населения за год.
5. Суммарный коэффициент рождаемости [число детей, рожденных одной женщиной на протяжении всего периода (15–49 лет)].
6. Численность умерших, на 1000 населения за год.
7. Численность умерших на первом году жизни детей за год (человек).

На втором этапе было проведено исследование с участием 619 женщин [указавших в анамнезе нали-

чие 1238 беременностей (958 беременностей завершились рождением детей, 137 беременностей протекали с осложнениями, а 143 беременности окончились самопроизвольным прерыванием) и родивших за опрашиваемый период 1095 детей)] из числа представительниц коренных малочисленных народов (ненцы) с 2013 по 2018 г. во время экспедиций в национальные поселки ЯНАО: Тазовский, села Антипаюта, Гыда, Нори, Красноселькуп, Толька и Ратта.

При проведении обследования женщин – представительниц коренных народов (ненцы) – во время экспедиций в национальные поселки ЯНАО в результате опроса все респонденты были разделены на 2 группы. В 1-ю группу включили 310 женщин, в питании которых преобладали продукты традиционного рациона (мясо северного оленя, муксун, щокур, пыжьян, щука) с частотой потребления не реже 3 раз в неделю. Во 2-ю группу вошли 309 женщин, потреблявших те же продукты традиционного питания эпизодически, с частотой не реже 3 раз в неделю [28]. Возраст обследуемых женщин колебался от 18 до 65 лет и составил в 1-й группе 45,0 [33,0–55,0], во 2-й – 45,0 [36,3–55,7], различий по возрасту в группах не выявлено ($U_{M-W}=25\ 640$; $p=0,2$). Среди обследуемых в репродуктивном возрасте (от 18 до 49 лет) было 50,0% женщин в 1-й группе и 60,9% во 2-й. Исследование включало анализ медицинской документации, анкетирование женщин и определение концентрации ПНЖК в крови.

Анализ документации заключался в получении сведений о состоянии репродуктивного здоровья пациентов и имеющихся нарушениях, что определялось по имеющимся записям в медицинской документации (после осмотра врачами-акушерами, гинекологами центральных районных больниц). Анкетирование после получения письменного согласия включало вопросы о репродуктивном здоровье, течении и осложнениях беременности и родового периода, паритете беременности и родов. Во время опроса пациенты отвечали на вопросы анкеты по питанию.

Анализ рациона питания (потребления мяса северного оленя, рыб семейства сиговых: муксун, щокур, пыжьян, а также щуки) проводили с помощью частотного и анкетно-опросного 24-часового методов оценки потребления пищи [29, 30]. Количество потребляемой пищи оценивали с помощью альбома порций продуктов и блюд [31]. Поскольку потребление местных продуктов (оленины, местной рыбы) имеет сезонность, анализ проводили с использованием уточняющих опросников, разработанных авторами статьи на основании более ранних исследований фактического питания [32, 33]. На основе таблиц пищевой ценности пищевых продуктов [34] для каждого респондента были получены данные о потреблении макронутриентов (белок и жир). По данным ряда научных публикаций [24, 35, 36], у коренного ненецкого женского населения Ямала за 20–30 лет практически не менялся тип питания. Для исключения влияния фактора фотопериодичности все экспедиции были проведены в период увеличения светового дня.

Критерии включения: женщины коренной национальности от 18 до 69 лет вне периода обострения их хронических заболеваний. *Критерий исключения:* наличие сахарного диабета и других эндокринных заболеваний, требующих постоянного наблюдения врача, заболевания сердечно-сосудистой системы.

С учетом определения, данного в тексте Концепции охраны репродуктивного здоровья населения Российской Федерации на 2016–2025 годы, репродуктивных потерь как «потерь в процессе осуществления функции воспроизведения потомства», в которые включаются самопроизвольные и искусственные аборты, в анамнезе нами также учитывались следующие состояния: самопроизвольные аборты, угроза прерывания беременности, внематочная беременность.

Взятие крови из локтевой вены осуществляли натощак (с 8.00 до 10.00) в вакутайнеры. Исследование проводили с согласия участников в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации об этических принципах проведения медицинских исследований (2000 г.). Концентрацию ω -3 ПНЖК определяли методом газожидкостной хроматографии с предварительной экстракцией липидов из сыворотки крови [37] и последующим получением метиловых эфиров жирных кислот (ЖК) с использованием газового хроматографа «Agilent 7890A» (пламенно-ионизационный детектор – ПИД, капиллярная колонка «Agilent DB-23» 60×0,25×0,15) в режиме программирования температуры и скорости газоносителя азота. Идентификацию ω -3 ПНЖК и всех ПНЖК осуществляли с использованием стандартов «Supelco 37 FAME C4-C24» (Supelco Inc., США) и GLS-569B (Nu-Chek-Prep, Inc., США). Количественный расчет ЖК проводили методом внутреннего стандарта (нонадекановая кислота) в программе «Agilent ChemStation B.03.01» (США) [38].

Для оценки статистической значимости различий между группами использовали критерий χ^2 (для качественных переменных). Для оценки статистической значимости различий двух несвязанных выборок использовали U -критерий Манна–Уитни. Обработка полученных результатов исследований выполнена с помощью пакета программ Statistica for Windows, v. 8.0 (StatSoft Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США). Статистическая значимость различий считалась установленной при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

По данным Росстата, на 1 января 2019 г. доля постоянного женского населения (в возрасте 16–54 лет) в России составила в городе 47,8%, в сельской местности – 43,3%, на территории Уральского федерального округа в городе – 47,7%, в сельской местности – 42,7%, на территории ЯНАО в городе – 46,7%, сельской местности – 45,5% ($\chi^2=7,9$; $p<0,01$) [39].

По данным Департамента здравоохранения ЯНАО, «из числа женщин, закончивших беременность в 2019 году, 89,8% закончили беременность в срок (по сравнению

с 2018 годом этот показатель уменьшился на 2,1%), 5,3% – преждевременными родами (этот показатель увеличился в сравнении с 2018 годом на 6,0%), а 4,9% – абортми. В 2019 году произошло увеличение показателя невынашивания беременности по сравнению с 2018 годом на 50,6%*. Смертность женщин от осложнений беременности, родов и послеродового периода (материнская смертность) «в 2016 году составила 24,2 на 100 000 родившихся живыми детей, что в 2 раза больше, чем за предыдущий 2015 год (11,2 на 100 000), за период 2017–2019 г. число случаев материнской смертности равнялось нулю». «В структуре младенческой смертности в 2018 году преобладают патологии, связанные с состояниями перинатального периода, – на их долю приходится 66,7%. По сравнению с 2017 годом уменьшилась доля состояний перинатального периода – с 88,2% до 66,7%, что является положительной тенденцией» [40]. Число прерываний беременности до 28 нед на территории ЯНАО в 2018 г. снизилось на 44,2 по сравнению с 2010 г. и на 17,0% по сравнению с 2017 г. В указанные выше периоды произошло снижение числа абортс также в России в целом (на 41,0 и 13,0%) и на территории Уральского федерального округа (на 38,0 и 13,0%) [41].

Показатели рождаемости в ЯНАО в 2019 г. превышали смертность и составили 12,6 и 4,7 соответственно (на 1000 человек населения). «В сравнении с 2018 годом, в 2019 году рождаемость уменьшилась во всех муниципальных образованиях автономного округа в среднем в 1,05 раза» [42].

Суммарный коэффициент рождаемости (число детей на 1 женщину) в 2018 г. в целом по России составил 1,6, по Уральскому федеральному округу – 1,7, а по ЯНАО – 1,9 [43]. По сравнению с 2016 г. отмечено снижение показателя соответственно на 10,4, 10,5 и 9,1%.

Коэффициент смертности «в автономном округе в 2019 году несколько увеличился и составил 4,7 слу-

чая смерти на 1000 населения (2018 – 4,7, 2017 – 5,3, 2016 – 5,25; 2015 г – 5,2; 2014 г – 5,1). Значение показателя общей смертности за последние пять лет останется на благополучном уровне и значительно меньше среднероссийского показателя (в 2018 г. по РФ – 12,5)» [43].

«В 2019 году в автономном округе умерло 32 детей до 1 года. Отмечается незначительное уменьшение младенческой смертности, показатель составил 4,7 на 1000 нас. (предварительно), что ниже показателя предыдущего года на 1,4% (6,1 в 2018 году). Смертность детей в возрасте до 1 года по всем основным классам причин смерти существенных изменений не претерпела. Наиболее частыми причинами младенческой смертности являются причины: от отдельных состояний, возникающих в перинатальном периоде, врожденных аномалий (пороков развития), болезней органов дыхания» [42].

В целом, что касается медико-демографической ситуации, то в ЯНАО «отмечается положительная динамика. К позитивным составляющим относятся: продолжающееся снижение общей смертности (с 5,9 в 2005 году до 4,7 в 2019 г.); увеличение коэффициента естественного прироста населения (с +7,6 в 2005 г. до +7,9 в 2019 г.)» [42].

На втором этапе были получены данные о фактическом питании опрошенного ненецкого женского населения и сведения о репродуктивных показателях.

В табл. 1 представлена подробная характеристика потребления мяса северного оленя и преобладающих продуктов местного речного рыболовства женщинами обеих групп.

Анализ структуры потребления среди ненецких женщин в группе с традиционным питанием показал, что оленина составляет 65,0% от всего количества мясных продуктов. Потребление местных рыб семейства сиговых: муксуна, щокура, пыжьяна, а также щуки составляет 79,0% от всех потребляемых респондентами рыбных продуктов (что совпадает с данными, представленными

Таблица 1. Потребление традиционных продуктов среди женского коренного населения (г/сут)

Table 1. Consumption of traditional foods among the female indigenous population (g per day)

Продукт <i>Traditional food</i>	1-я группа, преобладают продукты традиционного рациона (n=310) <i>Group 1, products of traditional diet (n=310)</i>			2-я группа, эпизодический прием продуктов традиционного рациона (n=309) <i>Group 2, occasional intake of products of the traditional diet (n=309)</i>		
	<i>Me</i>	<i>Q₂₅</i>	<i>Q₇₅</i>	<i>Me</i>	<i>Q₂₅</i>	<i>Q₇₅</i>
Оленина <i>Venison</i>	307,2	128,6	800,0	171,4	65,5	400,0
Муксун <i>Muksun</i>	66,7	33,3	480,0	34,3	17,3	120,0
Щокур <i>Shokur</i>	227,2	120,0	800,0	120,0	55,7	280,0
Пыжьян <i>Siberian whitefish</i>	40,0	16,7	128,6	30,0	6,7	85,7
Щука <i>Pike</i>	26,7	13,3	53,3	12,0	3,0	27,7

* В данной статье при цитировании орфография и пунктуация авторов сохранены. – Прим. ред.

Таблица 2. Исходы беременности в зависимости от типа питания, %

Table 2. Pregnancy outcomes by type of diet, %

Тип питания <i>Type of nutrition</i>	Физиологическое течение беременности и родового периода <i>Physiological course of pregnancy and the birth period</i>	Патология течения беременности и осложнения родового периода <i>Pathology of the course of pregnancy and complications of the birth period</i>	Самопроизвольное прерывание беременности <i>Spontaneous termination of pregnancy</i>
Традиционное питание (n=310) <i>Traditional nutrition (n=310)</i>	75,2	12,6	12,2
Эпизодический прием продуктов северного оленеводства и речного рыболовства (n=309) <i>Occasional intake of products from reindeer husbandry and river fishing (n=309)</i>	64,2	19,7	16,1

в [24]). Потребление белка за счет мяса оленя и местных рыб поселковым населением составило 36,0 г (41,0% от общего количества потребляемого белка), а среди тундровых жителей – 55,2 г (60,0% от общего количества потребляемого белка); потребление жира за счет оленины и местных рыб поселковым населением – 15,7 г (24,0% от общего количества потребляемого жира), а среди тундровых жителей – 24,1 г (35,0% от общего количества потребляемого жира).

У ненецких женщин из группы с эпизодическим приемом местных продуктов оленина занимала 40,0% от всего количества мясных продуктов, потребление местных рыб семейства сиговых: муксуна, цокура,

пыжьяна, а также щуки составляло 49,0% от всех потребляемых респондентами рыбных продуктов. Потребление белка за счет оленины и продуктов местного рыболовства поселковым населением составило 21,0 г, а среди тундровых жителей – 32,2 г, что составило соответственно 24,0 и 37,0% от общего количества потребляемого белка. Между группами с традиционным или эпизодическим приемом оленины и местных видов рыбы выявлены статистически значимые различия по потреблению белка за счет традиционных источников (в 1,7 раза; поселковое население $p < 0,001$; тундровое население – $p < 0,001$). Потребление жира из вышеперечисленных местных продуктов поселковым населением составило 9,2 г, а среди тундровых жителей –

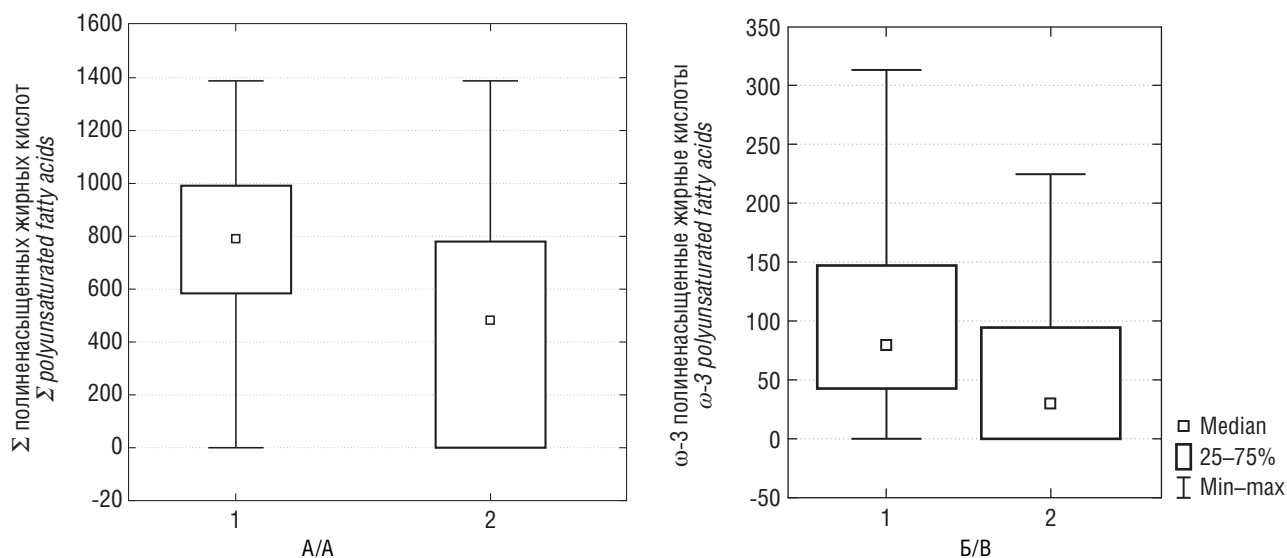


Рис. 1. Концентрация (мкг/мл) суммы полиненасыщенных жирных кислот (А) и полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3 (Б) в крови многодетных женщин и родивших 1 ребенка (n=310)

1 – женщины, потребляющие местные традиционные продукты и родившие только 1 ребенка; 2 – женщины, потребляющие местные традиционные продукты и родившие более 3 детей.

Fig. 1. Concentration of Σ polyunsaturated fatty acids (A) and ω -3 polyunsaturated fatty acids (B) (μ g/ml) in the blood of mothers of many children and in women giving birth to one child (n=310)

1 – women, who consume local traditional foods and have given birth to one child; 2 – women, who consume local traditional foods and gave birth to three or more children.

14,1 г. Данные величины составили 14,0 и 21,0% от общего количества потребляемого жира соответственно. Различия по потреблению жира (за счет традиционных источников) женщинами из группы с преобладанием традиционного по сравнению с эпизодическим приемом оленины и местных видов рыбы составили 59,0% и были статистически значимыми (поселковое население – $p=0,002$; тундровое население – $p=0,001$).

Установлено, что физиологическое течение беременности и родового периода у обследованного женского коренного населения с преобладанием потребления продуктов традиционного питания встречалось чаще, чем у женщин с эпизодическим приемом продуктов оленеводства и местного речного рыболовства ($\chi^2=8,7$; $p=0,003$). При этом только частота осложнений во время беременности (гестоз, угроза прерывания беременности) была в 1,5 раза ниже у женщин с преобладанием потребления продуктов традиционного питания по сравнению с женщинами из 2-й группы ($\chi^2=5,8$; $p=0,01$) (табл. 2).

Сохранению репродуктивного здоровья женщины во время вынашивания способствует максимально полное восстановление затраченных пластических ресурсов на рост и развитие плода, включая макро- и микроэлементы [20].

У женщин, регулярно потреблявших продукты северного оленеводства и речного рыболовства (3 раза в неделю и чаще), оперативное родоразрешение проводилось статистически значимо реже (на 20%) по сравнению с женщинами коренных народов, в рационе которых преобладает привозная продукция ($\chi^2=16,6$; $p<0,001$).

По нашему мнению, одной из причин снижения частоты патологии в родовом периоде может служить меньшая отечность мягких тканей, большее содержание активной клеточной массы тела и связанное с этим снижение вероятности развития слабости родовой деятельности. В Арктической зоне Западной Сибири этому будет способствовать полноценное питание традиционными продуктами оленеводства и рыболовства.

Одним из незаменимых элементов рациона являются ПНЖК. Анализ содержания в крови ПНЖК выявил более низкую концентрацию как суммы ПНЖК ($p<0,001$), так и семейства ω -3 ($p=0,002$) у женщин, потребляющих местные традиционные продукты и родивших более 3 детей, по сравнению с женщинами, питавшимися так же, но родившими только одного ребенка (рис. 1). Анализ результатов определения содержания ПНЖК в крови подтверждает важность сохранения традиционного типа питания с целью восполнения дефицита ПНЖК, особенно семейства ω -3. Потребление традиционных продуктов (мяса северного оленя и местного речного рыболовства) более 3 раз в неделю сопровождается статистически значимым увеличением количества детей в семьях с данным типом питания ($p<0,001$) (рис. 2). Возможно, это связано с питанием как частью традиционного уклада жизни. При этом в данных группах коренных респондентов отсутствовала разница по возрасту ($p=0,88$).

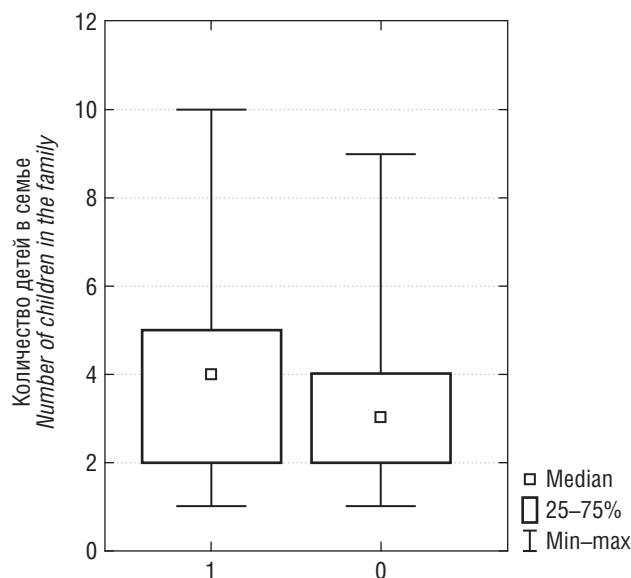


Рис. 2. Количество рожденных женщинами детей в зависимости от частоты потребления традиционных продуктов (n=1095)

Потребление продуктов северного оленеводства и речного рыболовства: 1 – 3 раза в неделю и чаще; 0 – реже 3 раз.

Fig. 2. The number of children born, depending on the frequency of consumption of traditional foods (n=1095)

Consumption of products reindeer husbandry and river fishing: 1 – 3 times a week or more; 0 – less often 3 times a week.

Заключение

У ненецких женщин, потребляющих традиционные продукты, чаще наблюдается физиологическое протекание беременности и родового периода, снижение частоты осложнений во время вынашивания (гестоз, угроза прерывания беременности) и родоразрешения путем кесарева сечения. Вероятной причиной различий параметров репродуктивного здоровья с женщинами, в рационе которых преобладают привозные продукты питания, возможно, является отличие содержания в традиционных продуктах местного производства макроэлементов, микроэлементов и витаминов по сравнению с привозными продуктами.

В итоге семьи, придерживающиеся традиционного уклада жизни, в том числе рациона питания, состоящего из продуктов оленеводства и местной рыбы, имеют в своем составе больше детей. Сохранение потребления продуктов северного оленеводства и речного рыболовства коренными женщинами будет способствовать поступлению в организм достаточного количества полноценного белка, ПНЖК, в том числе семейства ω -3, витаминов, особенно жирорастворимых, включая D, макро- и микроэлементов, что даст возможность вынашивания и рождения более здорового поколения ненецкого общества.

Сведения об авторах

Андронов Сергей Васильевич (Sergey V. Andronov) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация); старший научный сотрудник лаборатории по изучению экосистем и климатических изменений Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Российская Федерация)

E-mail: sergius198010@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-5616-5897>

Лобанов Андрей Александрович (Andrey A. Lobanov) – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией изучения механизмов действия физических факторов ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация); старший научный сотрудник лаборатории по изучению экосистем и климатических изменений Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Российская Федерация)

E-mail: alobanov89@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-6615-733X>

Бичкаева Фатима Артемовна (Fatima A. Bichkaeva) – доктор биологических наук, главный научный сотрудник, заведующий лабораторией биологической и неорганической химии, ФГБУН ФИЦКИА РАН (Архангельск, Российская Федерация)

E-mail: fatima@ifpa.uran.ru

<http://orcid.org/0000-0003-2970-4469>

Попов Андрей Иванович (Andrey I. Popov) – кандидат медицинских наук, заведующий сектором медицинских исследований отдела естественнонаучных исследований ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (Салехард, Российская Федерация)

E-mail: anpopov2007@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0002-0614-8116>

Фесюн Анатолий Дмитриевич (Anatoliy D. Fesyun) – доктор медицинских наук, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: fad68@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Мухина Анастасия Александровна (Anastasiya A. Mukhina) – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения физиотерапии и рефлексологии ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: aska7777@yandex.ru

<http://orcid.org/0000-0001-8960-4318>

Рачин Андрей Петрович (Andrey P. Ratchin) – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной деятельности ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: andrey_ratchin@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4266-0050>

Кочкин Руслан Алексеевич (Ruslan A. Kochkin) – старший научный сотрудник ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (Салехард, Российская Федерация)

E-mail: kochkin25011983@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-1844-0197>

Лобанова Лилия Петровна (Liliya P. Lobanova) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (Салехард, Российская Федерация)

E-mail: lidiya2809@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8458-9331>

Богданова Елена Николаевна (Elena N. Bogdanova) – кандидат экономических наук, кандидат философских наук, доцент кафедры экономики и управления ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова» (Северодвинск, Российская Федерация)

E-mail: elena.bogdanova@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0001-9610-4709>

Шадуйко Ольга Михайловна (Olga M. Shadyuko) – директор отдела поддержки передового опыта Национального исследовательского Томского государственного университета (Томск, Российская Федерация)

E-mail: dolcezzamia@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2031-4248>

Никитин Михаил Владимирович (Mikhail V. Nikitin) – доктор медицинских наук, доктор экономических наук, заместитель директора по санаторно-курортному комплексу в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация); директор СКК «Вулан» – НКФ ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Геленджик, Российская Федерация)

<https://orcid.org/0000-0001-9047-4311>

E-mail: vulan2010@mail.ru

Литература

1. Ромайкин П.Д. Материнский капитал как инструмент улучшения демографической ситуации в Российской Федерации // Экономика и предпринимательство. 2020. № 5. С. 527–531. DOI: <https://doi.org/10.34925/EIP.2020.118.5.107>

2. Елизаров В.В., Джанаева Н.Г. Материнский (семейный) капитал как программа поддержки семей с детьми: итоги реализации и перспективы развития. Часть первая // Уровень жизни населения регионов России. 2020. Т. 16, № 3. С. 38–48. DOI: <https://doi.org/10.19181/lsprg.2020.16.3.3>
3. Суханова Т.В. Демографические аспекты экономического роста России // Креативная экономика. 2020. Т. 14, № 5. С. 745–762. DOI: <https://doi.org/10.18334/ce.14.5.110141>
4. Демографическая ситуация в Ямало-Ненецком автономном округе [Электронный ресурс]. URL: <http://dszn.yanao.ru/semia/dem-politics/dem-sit/демографическая-ситуация-в-ямало-нен-3.html> (дата обращения: 28.09.2019)
5. Гришин О.В., Устюжанинова Н.В. Дыхание на Севере. Функция. Структура. Резервы. Патология. Новосибирск : Art-Avenue, 2006. 253 с.
6. Захарова Т.Г., Петрова М.М., Кашина М.А. Репродуктивное здоровье женщин малочисленных коренных народов Крайнего Севера // Здоровоохранение Российской Федерации. 2012. № 3. С. 30–34.
7. Шишкин Г.С., Устюжанинова Н.В. Дыхание в условиях низких температур // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013. № 50. С. 9–15.
8. Богдан Е.Г., Туршук Е.Г. Характеристика оленины. Исследование витаминного и жирно-кислотного состава мяса одомашненного северного оленя // Вестник МГТУ. 2016. Т. 19, № 4. С. 842–847. DOI: <https://doi.org/10.21443/1560-9278-2016-4-842-847>
9. Марцеха Е.В., Гнедов А.А., Кайзер А.А. Сравнительная характеристика биохимических показателей мяса диких копытных животных енисейского Севера // Ученые записки УО ВГАВМ. 2015. Т. 51, № 2. С. 142–146.
10. Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И. Коррекция железодефицитной анемии у беременных // Акушерство и гинекология. 2018. № 8. С. 106–110. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.106-110>
11. Таюпова И.М. К вопросу рационального питания, коррекции микронутриентного статуса, профилактики и лечения дефицита железа у беременных // Вопросы питания. 2015. № 2. С. 25–33.
12. Вавина О.В., Пучко Т.К., Умралиева М.А. Железодефицитная анемия у беременных и ее коррекция // Медицинский совет. 2018. № 13. С. 73–76. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-73-76>
13. Роббек Н.С., Абрамов А.Ф. Эвенская порода оленей Якутии: мясная продуктивность, биологическая и пищевая ценность / под ред. А.Д. Решетникова. Новосибирск : СибАК, 2017. 144 с.
14. Hassan A.A., Sandanger T.M., Brustad M. Selected vitamins and essential elements in meat from semi-domesticated reindeer (*Rangifer tarandus tarandus* L.) in mid- and northern Norway: geographical variations and effect of animal population density // *Nutrients*. 2012. Vol. 4. P. 724–739. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu4070724>
15. Роббек Н.С. Содержание витаминов в мясе домашних северных оленей горно-таежной зоны Якутии // Наука и техника в Якутии. 2012. № 2. С. 93–98.
16. Анчева И.А. Функциональное питание при беременности // Вопросы питания. 2016. Т. 85, № 4. С. 22–28. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00047>
17. Абрамов А.Ф., Слепцова Т.В., Ефимова А.А. Пищевая и биологическая ценность чира *Coregonus nasus* (Pallas) индигирской популяции в Республике Саха (Якутия) // Природные ресурсы Арктики и Субарктики. 2016. № 1 (81). С. 91–95.
18. Гнедов А.А. Потребительские свойства продукции, получаемой от чира (*Coregonus nasus* Pallas) низовий бассейна р. Енисей // Научный журнал НИУ ИТМО. Серия «Процессы и аппараты пищевых производств». 2010. № 2. С. 64–70.
19. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Дергачева И.А. Анемия и беременность // РМЖ. Мать и дитя. 2016. № 15. С. 971–975.
20. WHO Antenatal Care Recommendations for a Positive Pregnancy Experience. Nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy [Electronic resource]. Geneva : World Health Organization, 2020. Executive summary. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560378/>
21. Бугланов А.А., Саяпина Е.В., Тураев А.Т. Биохимическая и клиническая роль железа // Гематология и трансфузиология. 1991. Т. 36, № 9. С. 36–37.
22. Волков А.С., Кириленко Н.П. О вегетативно-соматических нарушениях у больных железодефицитной анемией // Гематология и трансфузиология. 1996. Т. 44, № 3. С. 43–44.
23. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome // *Proc. Nutr. Soc.* 2014. Vol. 73, N 1. P. 9–15.
24. Истомин А.В., Федина И.Н., Шкурихина С.В., Кутакова Н.С. Питание и север: гигиенические проблемы арктической зоны России (обзор литературы) // Гигиена и санитария. 2018. Т. 97, № 6. С. 557–563. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-557-563>
25. Никитин Ю.П., Журавская Э.Я. Железодефицитные состояния и анемии в Сибири и на Севере. Новосибирск : Наука, 2003. 84 с.
26. Население Ямало-Ненецкого автономного округа [Электронный ресурс]. URL: http://tumstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tumstat/ru/statistics/jnoStat/population/ (дата обращения: 28.02.2020)
27. Данные о социально-экономическом положении коренных малочисленных народов Севера ЯНАО за 2015 год [Электронный ресурс]. URL: http://www.dkmns.ru/upload/departmentdata/Отчет_для_публичного_доступа_2015.xls (дата обращения: 29.11.2019)
28. Лобанов А.А., Богданова Е.Н., Андронов С.В., Попов А.И., Кочкин Р.А., Кострицын В.В. и др. Традиционное питание – критерии термина // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 5S. С. 32. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10115>
29. Мартинчик А.Н., Батуринов А.К., Баева В.С., Пескова Е.В. Изучение фактического питания с помощью анализа частоты потребления пищи: создание вопросника и оценка достоверности метода // Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 1998. № 5. С. 14–19.
30. Ratelle M., Skinner K., Packull-McCormick S., Laird B. Food frequency questionnaire assessing traditional food consumption in Dene/Métis communities, Northwest Territories, Canada // *Int. J. Circumpolar Health*. 2020. Vol. 79, N 1. Article ID 1760071. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2020.1760071>
31. Мартинчик А.Н., Батуринов А.К., Баева В.С. и др. Альбом порций продуктов и блюд. Москва, 1995. 64 с.
32. Батуринов А.К., Погожева А.В., Кешабянц Э.Э., Старовойтов М.Л., Кобелькова И.В., Камбаров А.О. Изучение питания, антропометрических показателей и состава тела у коренного и пришлого населения Российской Арктики // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 5. С. 11–16. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00070>
33. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кешабянц Э.Э., Сокольников А.А., Кошелева О.В. и др. Обеспеченность витаминами жителей сельских поселений российской Арктики // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 3. С. 83–91.
34. Химический состав российских пищевых продуктов : справочник / под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. Москва : ДеЛи принт, 2002. 236 с.
35. Раенгулов Б.М., Истомин А.В., Михайлов И.Г., Шушкова Т.С. Гигиеническая характеристика фактического питания малочисленных народов Крайнего Севера // Казанский медицинский журнал. 2001. Т. 82, № 4. С. 308–310.
36. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Козлова М.А. и др. Влияние «традиционного» и «вестернизированного» распределения продуктов «арктической кухни» на статус питания коренных северян // Этнографическое обозрение. 2017. № 6. С. 146–154. DOI: <https://doi.org/10.13039/501100002261>
37. Folch J., Less M., Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // *J. Biol. Chem.* 1957. Vol. 226, N 1. P. 497–509.

38. Бичкаева Ф.А., Волкова Н.И., Лобанов А.А., Кочкин Р.А. Адаптивные возрастные изменения Омега-7 мононенасыщенных жирных кислот и параметров углеводного обмена в крови у жителей севера России // Вестник уральской медицинской академической науки. 2018. Т. 15, № 2. С. 151–161. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-151-161>
39. Численность постоянного населения – женщин по возрасту на 1 января 2019 года [Электронный ресурс]. URL: http://tumstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tumstat/ru/statistics/jnoStat/population (дата обращения: 29.11.2019)
40. Доклад о ходе реализации и оценке эффективности реализации государственной программы Ямало-Ненецкого автономного округа «Развитие здравоохранения на 2014–2024 годы» за 2019 год [Электронный ресурс]. URL: https://depzdrav.yanao.ru/upload/uf/9b8/Gosdoklad-2019_4.docx (дата обращения: 29.03.2020)
41. Прерывание беременности (аборт) [Электронный ресурс]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b16_14p/IssWWW.exe/Stg/d01/06-07.doc (дата обращения: 29.11.2019)
42. О санитарно-эпидемиологической обстановке в ЯНАО за 2019 год: Государственный доклад Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по ЯНАО за 2019 год. 2020. 238 с. URL: <http://89.rospotrebnadzor.ru/s/89/files/documents/regional/other/146486.pdf> (дата обращения: 29.11.2019)
43. Суммарный коэффициент рождаемости [Электронный ресурс]. URL: <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi?pl=2415002> (дата обращения: 29.11.2019)

References

1. Romaykin P.D. Maternal capital as a tool to improve demographic situation in the Russian Federation. *Ekonomika i predprinimatel'stvo* [Journal of Economy and Entrepreneurship]. 2020; (5): 527–31. DOI: <https://doi.org/10.34925/EIP.2020.118.5.107> (in Russian)
2. Elizarov V.V., Dzhanbaeva N.G. Maternity (family) capital as a support program for families with children: implementation results and development prospects (part one). *Uroven' zhizni naseleniya regionov Rossii* [Living Standards of the Population in the Regions of Russia]. 2020; 16 (3): 38–48. DOI: <https://doi.org/10.19181/lsprr.2020.16.3.3> (in Russian)
3. Sukhanova T.V. Demographic aspects of economic growth in Russia. *Kreativnaya ekonomika* [Creative Economy]. 2020; 14 (5): 745–62. DOI: <https://doi.org/10.18334/ce.14.5.110141> (in Russian)
4. The demographic situation in the Yamal-Nenets Autonomous Okrug [Electronic resource]. URL: <http://dszn.yanao.ru/semia/dem-politics/dem-sit/демографическая-ситуация-в-ямало-нен-3.html> (date of access September 28, 2019) (in Russian)
5. Grishin O.V., Ustyuzhaninova N.V. *Breath in the North. Function. Structure. Reserves. Pathology.* Novosibirsk: Art-Avenue, 2006: 253 p. (in Russian)
6. Zakharova T.G., Petrova M.M., Kashina M.A. Reproductive health of women of small indigenous peoples of the Far North. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii* [Health Care of the Russian Federation]. 2012; (3): 30–4. (in Russian)
7. Shishkin G.S., Ustyuzhaninova N.V. Low temperature breathing. *Byulleten' fiziologii i patologii dykhaniya* [Bulletin of Physiology and Pathology of Respiration]. 2013; (50): 9–15. (in Russian)
8. Bogdan E.G., Turshuk E.G. Characteristics of venison. Study of the vitamin and fatty acid composition of domesticated reindeer meat. *Vestnik MGTU* [Herald of MGTU]. 2016; 19 (4): 842–7. DOI: <https://doi.org/10.21443/1560-9278-2016-4-842-847> (in Russian)
9. Martsekha E.V., Gnedov A.A., Kayzer A.A. Comparative characteristics of biochemical parameters of meat of wild ungulates of the Yenisei North. *Uchenye Zapiski UO VGAVM* [Scientists Notes of UO VGAVM]. 2015; 51 (2): 142–6. (in Russian)
10. Tyutyunik V.L., Kan N.E., Mikhaylova O.I. Correction of iron-deficiency anemia in pregnant women. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2018; (8): 106–10. DOI: <https://doi.org/10.18565/aig.2018.8.106-110> (in Russian)
11. Tayupova I.M. On the issue of nutrition, correction of micronutrient status, prevention and treatment of iron deficiency in pregnant women. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2015; (2): 25–33. (in Russian)
12. Vavina O.V., Puchko T.K., Umralieva M.A. Iron deficiency anemia in pregnant women and its correction. *Meditsinskiy sovet* [Medical Council]. 2018; (13): 73–6. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-13-73-76> (in Russian)
13. Robbek N.S., Abramov A.F. Even breed of deer of Yakutia: meat productivity, biological and nutritional value. Edited by A.D. Reshetnikov. Novosibirsk: SibAK, 2017: 144 p. (in Russian)
14. Hassan A.A., Sandanger T.M., Brustad M. Selected vitamins and essential elements in meat from semi-domesticated reindeer (*Rangifer tarandus tarandus* L.) in mid- and northern Norway: geographical variations and effect of animal population density. *Nutrients*. 2012; 4: 724–39. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu4070724>
15. Robbek N.S. The content of vitamins in meat of domestic reindeer in the mountain-taiga zone of Yakutia. *Nauka i tekhnika v Yakutii* [Science and Technology in Yakutia]. 2012; (2): 93–8. (in Russian)
16. Ancheva I.A. Functional nutrition during pregnancy. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2016; 85 (4): 22–8. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2016-00047> (in Russian)
17. Abramov A.F., Sleptsova T.V., Efimova A.A. Nutritional and biological value of broad Whitefish *Coregonus nasus* (Pallas) of Indigirka population in the Republic of Sakha (Yakutia). *Prirodnye resursy Arktiki i Subarktiki* [Natural Resources of the Arctic and Subarctic]. 2016; 1 (81): 91–5. (in Russian)
18. Gnedov A.A. Consumer properties of products obtained from chira (*Coregonus nasus* Pallas) lower basin r. Yenisey. *Nauchnyy zhurnal NIU ITMO. Seriya «Protsesty i apparaty pishchevykh proizvodstv»* [Science Magazine of NIU ITMO]. 2010; (2): 64–70. (in Russian)
19. Savchenko T.N., Agaeva M.I., Dergacheva I.A. Anemia and pregnancy. *RMZh. Mat' i ditya* [RMJ. Mother and Child]. 2016; (15): 971–5. (in Russian)
20. WHO Antenatal Care Recommendations for a Positive Pregnancy Experience. Nutritional interventions update: multiple micronutrient supplements during pregnancy [Electronic resource]. Geneva: World Health Organization, 2020. Executive summary. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560378/>
21. Buglanov A.A., Sayapina E.V., Turaev A.T. Biochemical and clinical role of iron. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology]. 1991; 36 (9): 36–7. (in Russian)
22. Volkov A.S., Kirilenko N.P. About vegetative-somatic disorders in patients with iron deficiency anemia. *Gematologiya i transfuziologiya* [Hematology and Transfusiology]. 1996; 44 (3): 43–4. (in Russian)
23. McArdle H.J., Gambling L., Kennedy C. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. *Proc Nutr Soc*. 2014; 73 (1): 9–15.
24. Istomin A.V., Fedina I.N., Shkurihina S.V., Kutakova N.S. Nutrition and the North: hygienic problems of the Arctic zone of Russia (literature review). *Gigiena i sanitariya* [Hygiene and Sanitation]. 2018; 97 (6): 557–63. DOI: <http://doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-6-557-563> (in Russian)
25. Nikitin Yu.P., Zhuravskaya E.Ya. Iron deficiency states and anemia in Siberia and the North. Novosibirsk: Nauka, 2003: 84 p. (in Russian)
26. The population of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug [Electronic resource]. http://tumstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tumstat/ru/statistics/jnoStat/population/ (date of access February 28, 2020) (in Russian)
27. Data on the socio-economic situation of the indigenous peoples of the North of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug in 2015 [Elec-

- tronic resource]. [http://www.dkmns.ru/upload/depart/opendata/Отчет для публичного доступа 2015.xls](http://www.dkmns.ru/upload/depart/opendata/Отчет_для_публичного_доступа_2015.xls) (date of access November 29, 2019) (in Russian)
28. Lobanov A.A., Bogdanova E.N., Andronov S.V., Popov A.I., Kochkin R.A., Kostritsyn V.V., et al. Traditional nutrition – criteria of the term. *Voprosy pitaniya*. 2018; 87 (5S): 32. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10115> (in Russian)
 29. Martinchik A.N., Baturin A.K., Baeva B.C., Peskova E.V. The study of actual nutrition by analyzing the frequency of food intake: creating a questionnaire and assessing the reliability of the method. *Profilaktika zabolevaniy i ukreplenie zdorov'ya* [Preventing Diseases and Promoting Health]. 1998; (5): 14–9. (in Russian)
 30. Ratelle M., Skinner K., Packull-McCormick S., Laird B. Food frequency questionnaire assessing traditional food consumption in Dene/Métis communities, Northwest Territories, Canada. *Int J Circumpolar Health*. 2020; 79 (1): 1760071. DOI: <https://doi.org/10.1080/22423982.2020.1760071>
 31. Martinchik A.N., Baturin A.K., Baeva B.C., et al. *Servings and Foods Album*. Moscow, 1995: 64 p. (in Russian)
 32. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Keshabyants E.E., Starovoytov M.L., Kobel'kova I.V., Kambarov A.O. The study of nutrition, anthropometric testes and body composition among native and alien population of Russian Arctic. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (5): 11–6. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00070> (in Russian)
 33. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Keshabyants E.E., Sokol'nikov A.A., Kosheleva O.V., et al. Vitamin status of rural residents, living in Russian Arctic. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (3): 83–91. (in Russian)
 34. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. (ed) *Chemical composition of Russian food products: Handbook*. Moscow: DeLi print, 2002: 236 p. (in Russian)
 35. Raengulov B.M., Istomin A.V., Mikaylov I.G., Shushkova T.S. Hygienic characteristics of the actual nutrition of the small peoples of the Far North. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal* [Kazan Medical Journal]. 2001; 82 (4): 308–10. (in Russian)
 36. Kozlov A.I., G.G. Vershubskaya M.A. Kozlova, et al. The influence of the «traditional» and «westernized» distribution of products in the «arctic cuisine» on the nutrition status of the indigenous northerners. *Etnograficheskoe obozrenie* [The Ethnographic Review]. 2017; (6): 146–54. DOI: <https://doi.org/10.13039/501100002261> (in Russian)
 37. Folch J., Less M., Stanley G. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues. *J Biol Chem*. 1957; 226 (1): 497–509.
 38. Bichkaeva F.A., Volkova N.I., Lobanov A.A., Kochkin R.A. Adaptive aging changes of omega-7 monounsaturated fatty acid and parameters of carbohydrate metabolism in blood of inhabitants of the north of Russia. *Vestnik Ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki* [Journal of Ural Medical Academic Science]. 2018; 15 (2): 151–61. DOI: <https://doi.org/10.22138/2500-0918-2018-15-2-151-161> (in Russian)
 39. The number of permanent population – women by age as of January 1, 2019 [Electronic resource]. http://tumstat.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_ts/tumstat/ru/statistics/jnoStat/population (date of access November 29, 2019) (in Russian)
 40. Report on the progress of implementation and assessment of the effectiveness of the implementation of the state program of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug «Development of health care for 2014–2024» for 2019 [Electronic resource]. https://depzdrav.yanao.ru/upload/uf/9b8/Gosdoklad-2019_4.docx (date of access March 29, 2020) (in Russian)
 41. Termination of pregnancy (abortions) [Electronic resource]. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/b16_14p/1ssWWW.exe/Stg/d01/06-07.doc (date of access November 29, 2019) (in Russian)
 42. On the sanitary and epidemiological situation in the Yamal-Nenets Autonomous district for 2019: State report of the office of the Federal service for supervision of consumer protection and human welfare in the Yamal-Nenets autonomous district for 2019. 2020: 238 p. <http://89.rosпотребнадзор.ru/s/89/files/documents/regional/other/146486.pdf> (in Russian)
 43. Total fertility rate [Electronic resource]. URL: <http://www.gks.ru/dbscripts/cbsd/dbinet.cgi?pl=2415002> (date of access November 29, 2019) (in Russian)

Для корреспонденции

Будник Татьяна Александровна – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского
 Адрес: 46001, Украина, г. Тернополь, Майдан Воли, д. 1
 Телефон: (380-680) 38-93-76
 E-mail: budnik17021991@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-7033-5314>

Бойчук А.В., Будник Т.А., Боярчук О.Р.

Обеспеченность беременных витамином D и ее влияние на антропометрические показатели новорожденного

Maternal vitamin D status and association with neonatal anthropometric measures

Boychuk A.V., Budnik T.A., Boyarchuk O.R.

Тернопольский национальный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского, 46001, г. Тернополь, Украина
 I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 46001, Ternopil, Ukraine

Беременные составляют группу риска по развитию недостаточности или дефицита витамина D. Статус витамина D существенно влияет как на течение беременности, так и на развитие плода.

Цель исследования – оценить содержание витамина D в сыворотке крови беременных женщин и его влияние на антропометрические показатели новорожденного.

Материал и методы. Проспективное исследование проведено с октября 2018 г. по апрель 2020 г. с участием 71 женщины в возрасте от 19 до 40 лет со сроком беременности 12–15 нед. Для уточнения социально-демографических характеристик, анамнестических данных и пищевого рациона проводили опрос беременных. Общее количество витамина D [$25(\text{OH})\text{D}_2$ и D_3] в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом. Новорожденным измеряли антропометрические параметры: массу и длину тела, массо-ростовой коэффициент по отношению массы тела ребенка к длине тела.

Результаты и обсуждение. Дефицит витамина D выявлен у 57,7% беременных, недостаточность – у 9,9%, оптимальный уровень – у 32,4%. У женщин с дефицитом витамина D чаще в анамнезе было невынашивание беременности, выкидыши у них встречались статистически значимо чаще, чем у женщин с оптимальным витамин D-статусом (отношение шансов – 9,06; 95% доверительный интервал 1,11–73,86, $p=0,0396$). Не установлено влияния других показателей (возраст, социальный статус, индекс массы тела женщин, количество беременностей) на статус витамина D у беременных. Существенных различий между показателями массы и длины тела ребенка по возрасту, оценке по шкале Апгар в зависимости от витамин D-статуса беременных не наблюдалось.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Бойчук А.В., Будник Т.А., Боярчук О.Р. Обеспеченность беременных витамином D и ее влияние на антропометрические показатели новорожденного // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 80–88. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10068

Статья поступила в редакцию 01.04.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Boychuk A.V., Budnik T.A., Boyarchuk O.R. Maternal vitamin D status and association with neonatal anthropometric measures. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 80–8. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10068 (in Russian)

Received 01.04.2020. **Accepted** 20.09.2020.

Заключение. Оптимальный уровень витамина D наблюдается всего у 1/3 беременных, а его дефицит или недостаточность встречаются у 67,6%. Проведенное исследование не выявило влияния статуса витамина D у беременных в сроке 12–15 нед на антропометрические показатели новорожденного. Учитывая тенденцию к более низким показателям соотношения массы и длины тела к гестационному возрасту ребенка у матерей с дефицитом/недостаточностью витамина D, необходимы дальнейшие исследования.

Ключевые слова: витамин D, беременные, антропометрические показатели новорожденного

Pregnant women are at risk of developing vitamin D insufficiency or deficiency. Vitamin D status has a great impact on both pregnancy and the fetus.

The aim of the study was to evaluate the maternal serum vitamin D level and its impact on the neonatal anthropometric measures.

Material and methods. A prospective study among 71 pregnant women aged 19 to 40 years was carried out. Women with a gestation period of 12–15 weeks between October to April were included in this study. A survey of pregnant women was conducted and the maternal serum total vitamin D [25 (OH) D₂ and D₃] level was determined by enzyme immunoassay. Neonatal anthropometric parameters (weight, body length, weight-length ratio) were measured.

Results and discussion. Vitamin D deficiency was observed in 41 (57.7%) of pregnant women, insufficiency – in 7 (9.9%), and the optimal level – in 23 (32.4%) of examined women. Women with vitamin D deficiency were more likely to have a miscarriage in anamnesis than women with optimal D status (OR – 9.06; 95% CI: 1.11–73.86, p=0.0396). We have not established the influence of other factors (age, social status, body mass index, number of pregnancies) on the maternal D-status. There were no significant differences between indicators of weight by age, body length of a child by age, and Apgar scores depending on the vitamin-D status of pregnant women.

Conclusion. The study showed that the optimal vitamin D level is observed only in 32.4%, and its deficiency or insufficiency occurs in 67.6% of pregnant women. The study did not reveal the correlation between maternal vitamin-D status and neonatal anthropometric measures. Taking into account the trend towards lower weight-length ratio to gestational age of the newborns from mothers with vitamin D deficiency/insufficiency, further studies are needed.

Keywords: vitamin D, pregnant women, neonatal anthropometric measures

Исследования последних десятилетий показали, что роль витамина D в организме человека выходит далеко за рамки регуляции минерального обмена [1, 2]. Рецепторы к витамину D находятся более чем в 30 органах и тканях организма человека, что обеспечивает его плейотропный эффект, оказывая влияние на множество физиологических процессов, включая пролиферацию и дифференциацию клеток, апоптоз, формирование иммунного ответа, модулирование воспалительных процессов [3–6].

Метаболизм витамина D усиливается во время беременности, что может указывать на его влияние на здоровье матери и будущего ребенка [4, 7–9]. Дефицит витамина D в рационе беременной имеет негативные последствия как для будущей матери, так и для плода и новорожденного [7, 8].

На дефицит и недостаточность витамина D среди беременных указывают многочисленные исследования [8–11]. Доказано значение его дефицита в повышении риска развития преэклампсии, гестационного сахарного диабета, невынашивания [10–12]. Исследования последних лет показали, что беременные составляют группу риска развития D-гиповитаминоза [13, 14]. Основными причинами витамин D дефицитного состояния во время

беременности являются не только повышенная потребность организма, но и его недостаточное поступление в организм [1, 4]. Недостаточное пребывание на открытом воздухе, проблемы экологии, связанные с загрязнением воздуха, избегание солнечного воздействия для предупреждения кожных онкопроцессов, использование солнцезащитных кремов, а также недостаточное поступление с пищей в связи с ограниченным потреблением продуктов, богатых витамином D, влияют на обеспеченность беременной витамином D [1, 4].

Витамин D существенно влияет на развитие скелета, костной ткани, а также органов плода и новорожденного [1, 7]. Установлены определенные связи между уровнем витамина D и кальция у беременных и антропометрическими показателями новорожденных, прежде всего с массой тела и окружностью головы [4, 11, 15, 16]. Результаты исследований влияния витамина D на состояние плода и развитие ребенка очень противоречивы. Ряд научных работ указывает, что недостаточность витамина D у беременных связана с низкой массой тела при рождении и высоким риском рождения маленьких для гестационного возраста детей [4, 17]. В то же время другие исследования не выявили ассоциаций между уровнями витамина D во время беременности в многона-

циональной когорте обследованных женщин и широким комплексом антропометрических показателей новорожденного [7, 8].

Антропометрические показатели ребенка отображают физическое развитие, которое является одной из важных характеристик здоровья человека, в том числе и новорожденного. Данные литературы о воздействии недостаточности витамина D на антропометрические показатели новорожденного противоречивы, что обусловило целесообразность изучения их взаимосвязи. Поскольку первые месяцы беременности очень важны для развития плода, а часто женщина еще не знает о своей беременности, важно оценить статус витамина D беременной в первые месяцы и его влияние на дальнейшее развитие плода.

Цель исследования – оценить концентрацию витамина D в сыворотке крови беременных на сроке 12–15 нед и ее влияние на антропометрические показатели новорожденного.

Материал и методы

В проспективное исследование была включена 71 беременная в возрасте от 19 до 40 лет, которая находилась под наблюдением в городском перинатальном центре. Все беременные были жителями Тернопольской области, расположенной в западном регионе Украины в пределах 48–50° северной широты. Климат этого региона умеренно континентальный, с теплым влажным летом и мягкой зимой. Исследование проводили среди женщин со сроком беременности 12–15 нед.

Критериями исключения из исследования были употребление витамина D или витаминно-минеральных комплексов, содержащих витамин D, во время исследования, тяжелая экстрагенитальная патология, сифилис, ВИЧ, прием антиэпилептических препаратов на протяжении последних 6 мес.

Проведен опрос беременных. Опросник содержал блоки вопросов о возрасте, образовании, социально-экономическом статусе, количестве беременностей в анамнезе, течении предыдущих беременностей. Социально-экономический статус оценивали по уровню доходов в семье. Для оценки рациона питания женщин оценивали частоту потребления яиц, молока и молочных продуктов, рыбы и рыбных продуктов, мяса и мясных продуктов, свежих фруктов и овощей. Для оценки пищевого статуса женщин использовали индекс массы тела (ИМТ) на момент исследования, который вычисляли по соотношению массы тела (в килограммах) к квадрату роста (в метрах).

Новорожденным от обследованных матерей измеряли антропометрические параметры: массу, длину тела, массо-ростовой коэффициент (МРК) по отношению массы тела к его длине (кг/м). Оценку антропометрических параметров новорожденных проводили по международным антропометрическим стандартам для оценки физического развития

новорожденных в зависимости от гестационного возраста и пола – INTERGROWTH-21 с определением z-score [17, 18].

Для оценки статуса витамина D у беременных определяли суммарную концентрацию 25(ОН)D [25(ОН)D₂ и D₃] в сыворотке крови иммуноферментным методом. Оценку результатов уровня 25(ОН)D проводили в соответствии с Европейскими рекомендациями [19]. При уровне витамина D <20 нг/мл диагностировали его дефицит, при концентрации 20–30 нг/мл – недостаточность (субоптимальный статус), 30–100 нг/мл принимали за оптимальный уровень.

Всем женщинам после обследования были даны рекомендации по оптимизации режима и пищевого рациона. Женщинам с дефицитом/недостаточностью витамина D был рекомендован ежедневный прием витамина D в дозе 2000 МЕ.

Исследование отвечало принципам, изложенным в Хельсинкской декларации, разработанной Всемирной медицинской ассоциацией (WMA). Этическое одобрение для исследования было получено у комитета по научной этике Тернопольского национального медицинского университета им. И.Я. Горбачевского.

От всех обследованных женщин было получено предварительное письменное информированное согласие на добровольное участие в исследовании.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Полученные результаты представлены в виде среднего значения и среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$). Для сравнения количественных признаков в независимых выборках использовали параметрический непарный критерий Стьюдента при нормальном распределении выборки и непараметрический критерий Манна–Уитни – при отличном от нормального распределении выборки, критерий χ^2 использовали для сравнения долей выборки. Для вычисления тесноты связей показателей определяли отношения шансов (ОШ) и доверительный интервал (ДИ). Достоверными считали различия при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст беременных составил 28,7±5,1 года. Средний показатель ИМТ беременных на момент исследования соответствовал 22,7±3,2 кг/м², его колебания варьировали от 18,0 до 30,1 кг/м². Высшее образование было у 42,3% обследованных, среднее – у 57,7%. Социально-экономический статус, оцениваемый по уровню доходов в семье, у всех женщин был средним. У 39,4% обследованных женщин данная беременность была первой, у 50,7% – второй, у 7,0% – третьей и у 2,8% – четвертой.

При оценке рациона беременных было установлено, что 53 (74,6%) обследованные ежедневно потребляли молоко и молочные продукты: 16 (22,5%) – 2 раза

в неделю и 2 (2,8%) – в основном не употребляли. Мясо и мясные продукты ежедневно потребляли 55 (77,5%) обследованных женщин: 2 раза в неделю – 12 (16,9%), не потребляли в целом – 4 (5,6%). Куриное яйцо было в ежедневном рационе у 26 (36,6%) женщин, 2 раза в неделю его потребляли 38 (53,5%) беременных и 7 (9,8%) женщин не употребляли этот продукт. Морская рыба или рыбные продукты были в ежедневном рационе у 8 (11,3%) беременных: 5 (7,0%) потребляли их 2 раза в неделю, 26 (36,6%) – 1 раз в неделю, 10 (14,1%) – реже 1 раза в неделю и 22 (31,0%) женщины сообщили, что не употребляют рыбные продукты. Ежедневно свежие фрукты потребляли 66 (92,9%) женщин, свежие овощи – 61 (85,9%).

Средняя концентрация витамина D в сыворотке крови беременных составила $27,9 \pm 15,5$ нг/мл при колебании в пределах от 9,6 до 59,6 нг/мл. Дефицит витамина D наблюдался у 41 (57,7%) беременной, недостаточность – у 7 (9,9%), оптимальный уровень – у 23 (32,4%). Учитывая небольшое количество женщин с недостаточностью витамина D, все обследованные были разделены на 2 группы: 1-я группа – женщины с дефицитом и недостаточностью витамина D ($n=48$), 2-я группа – женщины с оптимальным уровнем витамина D ($n=23$).

Характеристика беременных в зависимости от статуса витамина D представлена в табл. 1.

Согласно полученным результатам достоверных различий между двумя группами по возрасту, ИМТ на момент исследования, социальному статусу, количеству беременностей не было. В группе обследованных с дефицитом/недостаточностью витамина D наблюдалась тенденция к увеличению числа женщин с высшим образованием ($p=0,058$).

У женщин с дефицитом/недостаточностью витамина D чаще в анамнезе было невынашивание беременности, выкидыши у них встречались статистически значимо чаще, чем у женщин с оптимальным статусом витамина D ($p=0,017$). ОШ в этой группе составило 9,06; 95% ДИ 1,11–73,86, $p=0,040$, что может указывать на высокую степень влияния статуса витамина D у женщины на вынашивание беременности. Нами не выявлено существенного влияния недостаточности/дефицита витамина D у женщин на неразвивающиеся беременности в анамнезе, ОШ составило 0,94; 95% ДИ 0,32–2,78, $p=0,913$.

Дальнейший период беременности только у 29 (40,8%) женщин протекал без осложнений: у 17 (35,4%) женщин 1-й группы и у 12 (52,7%) 2-й группы ($p>0,05$). Наиболее частыми осложнениями была дисфункция плаценты, которая наблюдалась у 28 (58,3%) женщин 1-й группы и у 5 (21,7%) женщин 2-й группы ($p>0,05$). Среди других осложнений встречались гестационная гипертензия (18,3%), многоводие (28,2%), маловодие (16,9%), гестационный тиреотоксикоз (9,9%). Существенной разницы между группами в зависимости от статуса витамина D у беременных не выявлено.

Все дети обследованных женщин были рождены путем самостоятельных родов. Характеристики новорожденных в зависимости от статуса витамина D у матери представлены в табл. 2, 3.

Нами не выявлено различий между средними сроками гестации женщин из обеих групп, хотя в 1-й группе колебания сроков гестации были от 36-й до 41-й недели, тогда как во 2-й группе – от 37-й до 41-й недели. В группе беременных с оптимальным уровнем вита-

Таблица 1. Общая характеристика беременных в зависимости от их обеспеченности витамином D

Table 1. General characteristics of pregnant women depending on their vitamin D status

Показатель Parameter	1-я группа (дефицит/ недостаточность витамина D, $n=48$) 1 st group (vitamin D deficiency/ insufficiency, $n=48$)		2-я группа (оптимальный уровень витамина D, $n=23$) 2 nd group (optimal vitamin D level, $n=23$)		p
	n	%	n	%	
Витамин D, нг/мл ($M \pm SD$) Vitamin D, ng/ml ($M \pm SD$)	15,7 \pm 4,1		41,1 \pm 9,5		<0,001
Возраст, годы ($M \pm SD$) Age, years ($M \pm SD$)	28,8 \pm 4,6		31,0 \pm 6,2		>0,05
Индекс массы тела, кг/м ² ($M \pm SD$) Body mass index, kg/m ² ($M \pm SD$)	22,8 \pm 2,9		22,4 \pm 3,9		>0,05
Образование/Education: высшее/high среднее/secondary	24 24	50,0 50,0	6 17	26,1 73,9	0,056
Беременность/Pregnancy: 1-я/the first 2-я/the second 3-я/the third 4-я/the fourth	20 24 4 2	41,7 50,0 8,3 4,2	8 14 1 0	34,8 60,9 4,3 0	0,579 0,390 0,539 0,321
Предыдущие выкидыши Previous miscarriages	14	29,2	1	4,3	0,017
Предыдущие неразвивающиеся беременности Previous non-developing pregnancies	14	29,2	7	30,4	0,913

Таблица 2. Антропометрические данные новорожденных и показатели по шкале Апгар в зависимости от статуса витамина D у матери (M±SD)

Table 2. Neonatal anthropometric measures and Apgar score indices depending on the maternal vitamin D status (M±SD)

Показатель Parameter	1-я группа (дефицит/недостаточность витамина D, n=48) 1 st group (vitamin D deficiency/insufficiency, n=48)	2-я группа (оптимальный уровень витамина D, n=23) 2 nd group (optimal vitamin D level, n=23)	p
Срок гестации, нед Gestational week	39,1±1,6	39,7±1,2	>0,05
Масса тела, г Weight, g	3395,7±405,6	3587,8±415,7	>0,05
Длина тела, см Length, sm	52,3±2,4	52,1±2,5	>0,05
Массо-ростовой коэффициент, кг/м Weight/length index, kg/m	6,5±0,5	6,9±0,6	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте Apgar score at 1 st minute	8,1±0,9	8,4±0,7	>0,05
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте Apgar score at 5 th minute	8,9±0,7	8,9±0,6	>0,05

мина D средняя масса тела детей при рождении была немного выше, чем в группе беременных с дефицитом или недостаточностью витамина D, но различия незначительны ($p>0,05$). Масса тела новорожденных от женщин 1-й группы колебалась от 2700 до 4100 г, от женщин 2-й группы – от 3000 до 4200 г. Также не выявлено значимых различий между обеими группами по средним показателям длины тела новорожденных ($p>0,05$). Длина тела новорожденных от беременных 1-й группы колебалась от 49 до 57 см, во 2-й группе – от 50 до 57 см. Различия МПК в обеих группах также были незначительными ($p>0,05$).

Дети с массой тела от 2500 до 2999 г родились только у матерей с дефицитом/недостаточностью витамина D. В то же время отмечена тенденция ($p=0,0534$) к увеличению числа детей с массой тела >4000 г от матерей с оптимальным статусом витамина D. Частота встречаемости показателей z-score массы тела к гестационному возрасту не установила существенных различий в зависимости от статуса витамина D у матери.

Длина тела <50 см при рождении наблюдалась только у детей от матерей с дефицитом/недостаточностью витамина D. Диапазон z-score длины тела к гестационному возрасту был больше, чем массы тела к гестационному возрасту, но существенной разницы между группами не выявлено. Z-score соотношения массы и длины тела к гестационному возрасту показало широкий разброс показателей – от -3 до 2. Отмечена тенденция к большей частоте низких показателей z-score МПК к гестационному возрасту (от -3 до 0) у детей от матерей с дефицитом/недостаточностью витамина D: 24 (50,0%) против 6 (26,1%) детей от матерей из другой группы ($p=0,074$).

Не выявлено существенной разницы между группами по оценке новорожденных по шкале Апгар, как на 1-й, так и на 5-й минуте ($p>0,05$), хотя в 1-й группе были 5 (10,4%) детей с умеренной гипоксией при рождении и оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте 6 баллов, а во 2-й группе минимальная оценка по шкале Апгар составила 7 баллов.

Обсуждение

Согласно проведенному исследованию дефицит и недостаточность витамина D на 12–15-й неделе беременности наблюдается у 67,6% женщин. Результаты нашего исследования совпадают с данными других работ, в которых показано, что дефицит витамина D выявлялся у 51% женщин на 15-й неделе беременности и частота его обнаружения колебалась от 24 до 78% в зависимости от этнической принадлежности женщин [7]. Другое исследование демонстрирует еще большие показатели дефицита и недостаточности витамина D у женщин на 37-й неделе гестации, которые наблюдались у 71,7 и 21,0% соответственно, и только у 7,3% беременных был оптимальный уровень витамина D [8]. Однако отдельные публикации указывают на более низкую частоту дефицита витамина D, к примеру, у обследованных беременных в Малайзии (42,6%) [20]. По результатам систематического обзора дефицит витамина D у беременных колеблется от 51,3 до 100% и зависит от сезона и триместра беременности, в котором проводили исследование [21].

По данным литературы, одна из основных причин дефицита витамина D у беременных – его недостаточное поступление с пищей в условиях повышенной потребности организма [2, 3, 20]. Только 77,5% обследованных женщин ежедневно употребляли мясо или мясные продукты, 74,6% – молоко или молочные продукты, 36,6% – яичный желток и 11,3% – морскую рыбу и рыбные продукты. Продукты с наиболее высоким содержанием витамина D, такие как рыба и рыбные продукты, вообще не употребляли 31% женщин, а яичный желток – 9,8%. В наших предыдущих исследованиях на основании опроса беременных и воспроизведения ими недельного рациона питания были оценены количество и источники поступления витамина D и кальция в организм женщин [22–24]. Рассчитывали общее количество этих микронутриентов в рационе каждой беременной и среднесуточное потребление витамина D и кальция

Таблица 3. Сравнение частоты антропометрических показателей новорожденных и показателей шкалы Апгар в зависимости от статуса витамина D у матери

Table 3. Comparison of the neonatal anthropometric measures and the Apgar score indices depending on the maternal vitamin D status

Показатель <i>Parameter</i>	1-я группа (дефицит/недостаточность витамина D, n=48) <i>1st group (vitamin D deficiency/insufficiency, n=48)</i>		2-я группа (оптимальный уровень витамина D, n=23) <i>2nd group (optimal vitamin D level, n=23)</i>		<i>p</i>
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	
Масса тела, г/Weight, g					
2500–2999	4	8,3	0	0	0,154
3000–3499	21	43,8	10	43,5	0,983
3500–4000	20	41,6	8	34,8	0,579
>4000	3	6,3	5	21,7	0,053
Масса тела к гестационному возрасту, z-score/Birth weight for gestational age, z-score					
-1–0	16	33,3	6	26,1	0,537
0–1	22	45,8	10	43,5	0,645
1–2	10	20,8	7	30,4	0,375
Длина тела, см/Length, sm					
<50	4	8,3	0	0	0,154
>50	44	91,7	23	100	0,154
Длина тела к гестационному возрасту, z-score/Birth length for gestational age, z-score					
0–1	8	16,7	7	30,5	0,184
1–2	18	37,5	5	21,7	0,184
2–3	15	31,3	5	21,7	0,404
> 3	7	14,5	6	26,1	0,241
Соотношение массы и длины тела к гестационному возрасту, z-score/Birth weight/length for gestational age, z-score					
-3...-2	1	2,1	0	0	0,486
-2...-1	3	6,3	0	0	0,546
-1–0	20	41,7	6	26,1	0,293
0–1	19	39,6	11	47,8	0,610
1–2	5	10,4	6	26,1	0,157
Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте, баллы/Apgar score at 1st minute, points					
<7	5	10,4	0	0	0,108
Оценка по шкале Апгар на 5-й минуте, баллы/Apgar score at 5th minute, points					
<7	0	0	0	0	-

с каждым пищевым продуктом. Было показано недостаточное поступление витамина D с пищей у беременных [23, 24]. Суточное потребление витамина D составило $324,7 \pm 38,0$ МЕ, кальция – 1468 ± 78 мг [23]. Согласно составленному женщинами недельному рациону было установлено, что наибольшее количество витамина D поступало с желтком куриного яйца, морской рыбой и мясом [23]. Другие научные работы также указывают, что у 74,4% беременных поступление витамина D с пищей не достигало рекомендованного [20].

Нами установлено, что у женщин с высшим образованием наблюдается тенденция к более частому выявлению дефицита/недостаточности витамина D ($p=0,0575$). Другие показатели (возраст, ИМТ на момент исследования, социальный статус, количество беременностей) не влияют на статус витамина D у беременных. Наши данные согласуются с результатами других исследований, которые также показали, что данные показатели не влияют на уровень витамина D у беременных [7, 20, 25]. Поскольку около 80% витамина D образу-

ется в эпидермисе под действием ультрафиолетовых лучей солнечного света [1–3], тенденцию к дефициту/недостаточности витамина D у беременных с высшим образованием, по-видимому, можно объяснить их большим пребыванием в офисных помещениях, длительной рабочей занятостью, малоподвижным образом жизни. Другие исследования также выявили влияние ограничения активности на открытом воздухе на статус витамина D у беременной [26].

Наша работа показала, что у беременных с дефицитом/недостаточностью витамина D в анамнезе чаще наблюдались выкидыши. ОШ 9,06 ($p=0,040$) указывает на влияние статуса витамина D у женщины на вынашивание беременности. А. Pirdehghan и соавт. [25] также сообщают об ассоциации дефицита витамина D с повышенным риском произвольных аборт. Нами не выявлено влияния дефицита витамина D у беременных на срок гестации и интранатальную гибель плода, что согласуется с данными большинства исследований [8, 26–28]. Чаще всего дефицит витамина D у беременных ассоциируется с повышенным риском развития преэклампсии [11, 26].

В нашем исследовании не обнаружено прямой зависимости массы, длины тела и МРК новорожденных от статуса витамина D у матери. Хотя отмечена тенденция к более низким показателям z-score соотношения массы и длины тела к гестационному возрасту у детей, рожденных женщинами с дефицитом/недостаточностью витамина D. Также только в этой группе беременных рождались дети с массой тела <3 кг и длиной тела <50 см. В ряде научных работ показана зависимость массы тела новорожденного от статуса витамина D у беременных, она отображалась в более частом рождении детей с низкой массой тела или задержкой внутриутробного развития [4, 14, 26, 29]. Отдельные работы показывают значимую корреляцию между длиной тела новорожденного и уровнем витамина D у матери [27]. Большая часть работ не поддерживает данные о влиянии статуса витамина D у беременных на антропометрические показатели новорожденного [7, 8, 27, 28]. Хотя не исключается его влияние на другие характеристики новорожденного, которые выходят за пределы антропометрических данных [7].

В работе А. Hossain и соавт. [28] показана связь статуса витамина D у беременных с оценкой по шкале

Апгар у новорожденного. В нашем исследовании не выявлено такой зависимости, что совпадает с результатами других авторов [26, 27], хотя оценка по шкале Апгар <7 баллов наблюдалась только у детей, рожденных от матерей с дефицитом/недостаточностью витамина D.

Заключение

Проведенное исследование показало, что оптимальный уровень витамина D наблюдается всего у 32,4% беременных на сроке 12–15 нед, а его дефицит или недостаточность встречается у 67,6%. У беременных с дефицитом/недостаточностью витамина в анамнезе чаще наблюдали выкидыши (29,2%).

Нами не отмечено зависимости массы, длины тела ребенка, оценки по шкале Апгар от статуса витамина D у беременных. Тенденция к более низким показателям соотношения массы и длины тела к гестационному возрасту ребенка указывает на необходимость дальнейших исследований влияния обеспеченности витамином D беременных на антропометрические показатели новорожденного.

Сведения об авторах

Будник Татьяна Александровна (Tatyana O. Budnik) – аспирант кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского (Тернополь, Украина)

E-mail: budnik17021991@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7033-5314>

Бойчук Алла Владимировна (Alla V. Boychuk) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии факультета последипломного образования Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского (Тернополь, Украина)

E-mail: boychuk_alla@tdmu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-2191-0383>

Боярчук Оксана Романовна (Oksana R. Boyarchuk) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой детских болезней с детской хирургией медицинского факультета Тернопольский национальный медицинский университет им. И.Я. Горбачевского (Тернополь, Украина)

E-mail: boyarchuk@tdmu.edu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-1234-0040>

Литература

- Holick M.F. Vitamin D deficiency // *N. Engl. J. Med.* 2007. Vol. 357. P. 266–281.
- Heaney R.P. Vitamin D in health and disease // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3, N 5. P. 1535–1541.
- Pludowski P., Holick M.F., Grant W.B. et al. Vitamin D supplementation guidelines // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 175. P. 125–135. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
- Hajianfar H., Esmailzadeh A., Feizi A. et al. Association of maternal serum vitamin d level with risk of pregnancy-related complications and neonatal anthropometric measures: a prospective observational study // *Int. J. Prev. Med.* 2019. Vol. 10. P. 208. DOI: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_543_17
- Боярчук О.Р., Добровольская Л.И., Кинаш М.И. и др. Оценка алиментарной обеспеченности детей с соматической патологией витамином D и кальцием по результатам опроса // *Вопросы питания.* 2019. Т. 88, № 5. С. 53–62.
- Kovalchuk T.A., Boyarchuk O.R. Vitamin D status in patients with nontraumatic transient loss of consciousness (literature review) // *Біль, Суглоби, Хребет.* 2019. № 3. С. 178–183.
- Eggemoen Š.R., Jenum A.K., Mdala I. et al. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: A longitudinal multiethnic population-based study // *Br. J. Nutr.* 2017. Vol. 117. P. 985–993.
- Lee C.L., Ng B.K., Wu L.L. et al. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2017. Vol. 31, N 3.
- Шелепова Е.С., Хазова Е.Л., Новикова Т.В., Алиева К.Х., Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е. Влияние дефицита витамина D на скорость костного обмена при беременности // *Трансляционная медицина.* 2016. Т. 3, № 4. С. 20–26. DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-4-20-26>
- Naseh A., Ashrafzadeh S., Rassi S. Prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant mothers in Tehran and investigating its associa-

- tion with serum glucose and insulin // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017. Vol. 31. P. 2312–2318.
11. Robinson C.J., Wagner C.L., Hollis B.W. et al. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204, N 6. P. 556e1–556e4.
 12. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия // *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016. № 1. С. 79–83.
 13. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C.A., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review // *Matern. Child Nutr.* 2016. Vol. 12. P. 647–668. DOI: <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>.
 14. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* 2016, Т. 62, № 4. С. 60–84.
 15. Kovacs C.S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies // *Am. J. Clin. Nutr.* 2008. Vol. 88, N 2. P. 520S–528S.
 16. Wang H., Xiao Y., Zhang L., Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 175. P. 146–150.
 17. Villar J., Cheikh Ismail L., Victora C.G. et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project // *Lancet.* 2014. Vol. 384, N 9946. P. 857–868. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)
 18. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R. et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project // *Pediatr. Res.* 2017. Vol. 82, N 2. P. 305–316. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.52>
 19. Płudowski P., Karczmarewicz E., Bayer M. et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency // *Endokrynol. Pol.* 2013. Vol. 64, N 4. P. 319–327.
 20. Woon F.C., Chin Y.S., Ismail I.H. et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women // *PLoS One.* 2019. Vol. 14, N 6. Article ID e0216439. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216439>
 21. van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A. et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review // *Nutrients.* 2018. Vol. 10, N 5. P. 640. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10050640>
 22. Blalock S.J., Norton L.L., Patel R.A., Cabral K., Thomas C.L. Development and assessment of a short instrument for assessing dietary intakes of calcium and vitamin D // *J. Am. Pharm. Assoc.* 2003. Vol. 43, N 6. P. 685–693. DOI: <https://doi.org/10.1331/154434503322642615>
 23. Бойчук А.В., Будник Т.О., Боярчук О.Р. Оцінка забезпечення вагітних жінок вітаміном D та кальцієм за результатами опитування // *Проблеми остеології.* 2016. № 3–4. С. 17–20.
 24. Boychuk A., Budnik A., Boyarchuk O. Supply of vitamin D in pregnant women // *Біль. Суглоби. Хребет.* 2015. № 2. С. 86–87.
 25. Pirdehghan A., Vakili M., Dehghan R., Zare F. High prevalence of vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes in Yazd, a central province of Iran // *J. Reprod. Infertil.* 2016. Vol. 17. P. 34–38.
 26. Ajmani S.N., Paul M., Chauhan P. et al. Prevalence of vitamin D deficiency in burka-clad pregnant women in a 450-bedded maternity hospital of Delhi // *J. Obstet. Gynecol. India.* 2016. Vol. 66. P. 67–71.
 27. Ates S., Sevket O., Ozcan P. et al. Vitamin D status in the first-trimester: effects of vitamin D deficiency on pregnancy outcomes // *Afr. Health Sci.* 2016. Vol. 16. P. 36–43.
 28. Gbadegesin A., Sobande A., Adedeji O. et al. Maternal serum vitamin D levels and pregnancy outcomes: from Lagos, Nigeria // *J. Obstet. Gynaecol.* 2017. Vol. 37. P. 25–28.
 29. Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S. et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014. Vol. 99. P. 2448–2455.
 30. Song S., Si S., Liu J. et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size // *Public Health Nutr.* 2013. Vol. 16. P. 687–692.

References

1. Holick M.F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266–81.
2. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008; 3 (5): 1535–41.
3. Płudowski P., Holick M.F., Grant W.B., et al. Vitamin D supplementation guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 125–35. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2017.01.021>
4. Hajianfar H., Esmailzadeh A., Feizi A., et al. Association of maternal serum vitamin d level with risk of pregnancy-related complications and neonatal anthropometric measures: a prospective observational study. *Int J Prev Med.* 2019; 10: 208. DOI: https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_543_17
5. Boyarchuk O.R., Dobrovolskaya L.I., Kinash M.I., et al. Survey assesment of Vitamin D and calcium dietary intake in children with somatic pathology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition].* 2019; 88 (5): 53–62. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2378> (in Russian)
6. Kovalchuk T.A., Boyarchuk O.R. Vitamin D status in patients with nontraumatic transient loss of consciousness (literature review). *Pain. Joints. Spine.* 2019; 3: 178–83.
7. Eggemoen S.R., Jennum A.K., Mdala I., et al. Vitamin D levels during pregnancy and associations with birth weight and body composition of the newborn: A longitudinal multiethnic population-based study. *Br J Nutr.* 2017; 117: 985–93.
8. Lee C.L., Ng B.K., Wu L.L., et al. Vitamin D deficiency in pregnancy at term: risk factors and pregnancy outcomes. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2017; 31 (3).
9. Shelepova E.S., Khazova E.L., Novikova T.V., Alieva K.Kh., Kuznetsova L.V., Zazerskaya I.E. Impact of vitamin D deficiency on the rate of bone metabolism during pregnancy. *Translyatsionnaya meditsina [Translational Medicine].* 2016; 3 (4): 20–6. DOI: <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-4-20-26> (in Russian)
10. Naseh A., Ashrafzadeh S., Rassi S. Prevalence of Vitamin D deficiency in pregnant mothers in Tehran and investigating its association with serum glucose and insulin. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017; 31: 2312–8.
11. Robinson C.J., Wagner C.L., Hollis B.W., et al. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 204 (6): 556e1–4.
12. Mal'tseva L.I., Vasil'eva E.N., Denisova T.G. Vitamin D and Preeclampsia. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginecologa [Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist].* 2016; (1): 79–83. (in Russian)
13. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C.A., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review. *Matern Child Nutr.* 2016; 12: 647–68. DOI: <https://doi.org/10.1111/mcn.12210>.
14. Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., et al. Clinical recommendations of the

- Russian Association of Endocrinologists on the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2016; 62 (4): 60–84. (in Russian)
15. Kovacs C.S. Vitamin D in during pregnancy and lactation: maternal, fetal and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr*. 2008; 88 (2): 520S–8S.
 16. Wang H., Xiao Y., Zhang L., Gao Q. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to low birth weight and small-for-gestational-age offspring. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2018; 175: 146–50.
 17. Villar J., Cheikh Ismail L., Victora C.G., et al. International standards for newborn weight, length, and head circumference by gestational age and sex: the Newborn Cross-Sectional Study of the INTERGROWTH-21st Project. *Lancet*. 2014; 384 (9946): 857–68. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60932-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60932-6)
 18. Villar J., Puglia F.A., Fenton T.R., et al. Body composition at birth and its relationship with neonatal anthropometric ratios: the newborn body composition study of the INTERGROWTH-21st project. *Pediatr Res*. 2017; 82 (2): 305–16. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2017.52>
 19. Płodowski P., Karczmarewicz E., Bayer M., et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013; 64 (4): 319–27.
 20. Woon F.C., Chin Y.S., Ismail I.H., et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women. *PLoS One*. 2019; 14 (6): e0216439. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216439>
 21. van der Pligt P., Willcox J., Szymlek-Gay E.A., et al. Associations of maternal vitamin D deficiency with pregnancy and neonatal complications in developing countries: a systematic review. *Nutrients*. 2018; 10 (5): 640. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10050640>
 22. Blalock S.J., Norton L.L., Patel R.A., Cabral K., Thomas C.L. Development and assessment of a short instrument for assessing dietary intakes of calcium and vitamin D. *J Am Pharm Assoc*. 2003; 43 (6): 685–93. DOI: <https://doi.org/10.1331/154434503322642615>
 23. Boychuk A., Budnik A., Boyarchuk O. Evaluation of providing pregnant women with vitamin D and calcium according to the survey. *Problemi osteologii* [Problems of Osteology]. 2016; (3–4): 17–20. (in Ukrainian)
 24. Boychuk A., Budnik A., Boyarchuk O. Supply of vitamin D in pregnant women. *Pain. Joints. Spine*. 2015; (2): 86–7.
 25. Pirdehghan A., Vakili M., Dehghan R., Zare F. High prevalence of vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes in Yazd, a central province of Iran. *J Reprod Infertil*. 2016; 17: 34–8.
 26. Ajmani S.N., Paul M., Chauhan P., et al. Prevalence of vitamin D deficiency in burka-clad pregnant women in a 450-bedded maternity hospital of Delhi. *J Obstet Gynecol India*. 2016; 66: 67–71.
 27. Ates S., Sevket O., Ozcan P., et al. Vitamin D status in the first-trimester: effects of vitamin D deficiency on pregnancy outcomes. *Afr Health Sci*. 2016; 16: 36–43.
 28. Gbadegesin A., Sobande A., Adedeji O., et al. Maternal serum vitamin D levels and pregnancy outcomes: from Lagos, Nigeria. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37: 25–8.
 29. Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99: 2448–55.
 30. Song S., Si S., Liu J., et al. Vitamin D status in Chinese pregnant women and their newborns in Beijing and their relationships to birth size. *Public Health Nutr*. 2013; 16: 687–92.

Для корреспонденции

Марченкова Лариса Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России
 Адрес: 121099, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32
 Телефон: (499) 277-01-08
 E-mail: marchenkovala@nmicrk.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Марченкова Л.А.¹, Фесюн А.Д.¹, Герасименко М.Ю.², Макарова Е.В.¹

Влияние приема биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у проходящих медицинскую реабилитацию пациентов с высоким риском переломов

The effect of administration of dietary supplement with calcium and vitamins D₃ and B₆ on calcium homeostasis and falls incidence in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation

Marchenkova L.A.¹, Fesyun A.D.¹, Gerasimenko M.Yu.², Makarova E.V.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

¹ National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology of Ministry of Health of Russian Federation, 121099, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

Устранение дефицита витамина D и кальция имеет особое значение у пациентов старшей возрастной группы, проходящих медицинскую реабилитацию после тяжелого заболевания, операции или травмы и имеющих при этом высокий риск переломов. Предотвратить падения и переломы, в том числе в процессе проведения курса реабилитации, – важная задача, решить которую у таких пациентов можно, в частности, за счет улучшения качества питания и приема добавок витамина D и кальция.

Финансирование. Исследование выполнено на личные средства авторов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Марченкова Л.А., Фесюн А.Д., Герасименко М.Ю., Макарова Е.В. Влияние приема биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у проходящих медицинскую реабилитацию пациентов с высоким риском переломов // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 89–100. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10069

Статья поступила в редакцию 21.08.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The study was carried out at the authors' personal funds.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflict of interest.

For citation: Marchenkova L.A., Fesyun A.D., Gerasimenko M.Yu., Makarova E.V. The effect of administration of dietary supplement with calcium and vitamins D₃ and B₆ on calcium homeostasis and falls incidence in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 89–100. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10069 (in Russian)

Received 21.08.2020. **Accepted** 20.09.2020.

Цель исследования – оценка влияния длительного приема комплексной биологически активной добавки к пище, содержащей кальций и витамины D₃ и B₆, на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у пациентов с высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию.

Материал и методы. В исследование включены 109 женщин и 10 мужчин (средний возраст 65,5±7,9 года) с высоким риском переломов, начинающих курс медицинской реабилитации. После базового обследования 41 пациент, уже получавший антирезорбтивную терапию, вошел в 1-ю группу, а пациенты, не получавшие остеопоротическую терапию, были рандомизированы во 2-ю (n=39) и 3-ю группы (контроль, n=39). Пациентам 1-й и 2-й групп на 12 мес была назначена биологически активная добавка к пище, содержащая в суточной дозе 200 мг кальция (в форме цитрата 1000 мг), 600 МЕ витамина D₃ и 2 мг витамина B₆. Комплекс обследования включал оценку минеральной плотности костной ткани (МПК), расчет абсолютного 10-летнего риска переломов по алгоритму FRAX (Fracture Risk Assessment Tool), исследование потребления кальция с пищей, биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования (кальций общий, фосфор неорганический, активность щелочной фосфатазы – колориметрическим методом в сыворотке крови; иммунореактивного паратиреоидного гормона (ПТГ) и остеокальцина – методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в сыворотке крови; β-изомер C-терминального телопептида коллагена типа I (CTx) и 25(OH)D в плазме крови – методом иммунохемилюминесцентного анализа) и случаев падений и переломов.

Результаты. Среднее суточное потребление кальция в исследуемой выборке (n=119) составило 782,9±243,4 мг, 67,23% пациентов потребляли с пищей ежедневно менее 800 мг кальция. Дефицит витамина D выявлен у 38,4% обследованных, его недостаточность – у 32,8%. Отмечено повышение концентрации 25(OH)D у пациентов 1-й и 2-й групп через 6 и 12 мес (p<0,01), а в 3-й группе динамики 25(OH)D не наблюдалось (p>0,05). У пациентов 1-й группы зафиксировано повышение концентрации остеокальцина и общего кальция через 6 и 12 мес, а также активности щелочной фосфатазы через 6 мес (p<0,05). В 3-й группе отмечено возрастание уровней ПТГ через 6 (p<0,05) и 12 мес (p<0,01), CTx и активности щелочной фосфатазы через 12 мес (p<0,05). В 1-й группе наблюдалось повышение МПК в позвоночнике (+4,2%, p=0,024), в шейке (+3,0%, p=0,041) и в проксимальном отделе бедренной кости (+2,7%, p=0,045), у пациентов 2-й группы – повышение МПК в позвоночнике (+1,8%, p=0,048). В 1-й группе отмечено также снижение доли упавших пациентов через 6 мес (χ²=4,97, p=0,026) и уменьшение общего числа падений через 12 мес (χ²=4,89, p=0,027). Во 2-й группе зарегистрировано снижение числа упавших пациентов через 6 и 12 мес (χ²=48,58, p=0,0034 на обоих этапах исследования) и количества падений в целом через 6 мес (χ²=6,02, p=0,0142).

Заключение. Полученные данные позволяют считать обоснованным назначение добавок к пище, содержащих кальций и витамин D₃, в рамках комплексной реабилитации пациентов с высоким риском переломов.

Ключевые слова: потребление кальция, витамин D, риск переломов, реабилитация, риск падений

Elimination of vitamin D and calcium deficiencies is of particular importance in older patients undergoing medical rehabilitation after a serious illness, surgery or injury and having a high risk of fractures. Preventing falls and fractures, including during the course of rehabilitation, is an important challenge that can be addressed in these patients, in particular through improved nutrition and vitamin D and calcium supplementation.

The aim of the study was to evaluate the effect of long-term intake of a complex dietary supplement with calcium and vitamins D₃ and B₆ on calcium homeostasis and the frequency of falls in patients with high fracture risk undergoing medical rehabilitation.

Material and methods. The study enrolled 109 women and 10 men (mean age 65.5±7.9 years) with high fracture risk who were undergoing medical rehabilitation. After baseline examination, 41 patients have been receiving antiresorptive therapy already comprised group 1, and patients who didn't receive osteoporotic therapy were randomized into groups 2 (n=39) and 3 (control, n=39). Patients in groups 1 and 2 for 12 months were prescribed a dietary supplement containing calcium in a daily dose of 200 mg (in the form of citrate 1000 mg), 600 IU of vitamin D₃ and 2 mg of vitamin B₆. All patients underwent assessment of bone mineral density (BMD), calculation of absolute 10-year fracture risk according to FRAX, assessment of food calcium intake, determination of biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism and bone remodeling (total calcium, inorganic phosphorus, alkaline phosphatase activity – by colorimetric method in blood serum; immunoreactive parathyroid hormone (PTH) and osteocalcin – by electrochemiluminescence immunoassay in blood serum; β-isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen (CTx) and 25(OH)D in blood plasma – by immunochemiluminescence analysis), cases of falls and fractures were fixed.

Results. Average daily intake of calcium in the studied sample (n=119) was 782.9±243.4 mg, and 67.2% of patients consumed less than 800 mg of calcium daily. Vitamin D deficit was detected in 38.4% of the examined, its insufficiency – in 32.8%. An increase in 25(OH)D concentration was noted in groups 1 and 2 after 6 and 12 months (p<0.01), while in group 3 there was no dynamics of 25(OH)D (p>0.05). Patients in group 1 showed an increase in the level of osteocalcin and total calcium after 6 and 12 months, as well as alkaline phosphatase activity after 6 months (p<0.05). In group 3, there was an increase of PTH levels after 6 (p<0.05) and 12 months (p<0.01), CTx and alkaline phosphatase activity after 12 months (p<0.05). In group 1, there was an increase in BMD in the spine (+4.2%, p=0.024), femoral neck (+3.0%, p=0.041), and total femur (+2.7%, p=0.045), in patients of group 2 – an increase in BMD in the spine (+1.8%, p=0.048). In group 1, there was also a decrease in proportion of patients who fell after 6 months (χ²=4.97, p=0.026) and a decrease in the total number of falls after 12 months (χ²=4.89, p=0.027). Group 2 showed a decrease in the number of patients who fell after 6 and 12 months (χ²=48.58, p=0.0034 at both stages of the study) and the number of falls in general after 6 months (χ²=6.02, p=0.0142).

Conclusion. The obtained data allow us to recommend prescription of dietary supplements containing calcium and vitamin D₃ as a part of complex rehabilitation of patients with high fracture risk.

Keywords: calcium intake, vitamin D, fracture risk, rehabilitation, fall risk

Адекватное потребление кальция и витамина D – важный фактор здоровья населения. Недостаточное получение кальция с пищей ассоциируется с повыше-

нием риска развития остеопороза (ОП) и переломов [1, 2], а также утяжеляет медико-социальные последствия перелома шейки бедра на фоне ОП у пожилых [3].

Увеличение потребления кальция у лиц старшей возрастной группы является важным фактором снижения негативного влияния ОП на общий уровень здоровья. Есть данные, что за счет этих преимуществ только в США потребление кальция из молочных продуктов в пределах рекомендуемых норм позволит сэкономить в год до 209 млрд долларов бюджетных средств [4].

Основополагающим условием хорошей абсорбции кальция в кишечнике является адекватный уровень витамина D, который также участвует в процессе минерализации костной ткани и поддержания мышечной силы. Устранение дефицита витамина D ассоциируется со снижением частоты падений [5, 6] и переломов у женщин в постменопаузе и пожилых пациентов [7, 8]. Более выраженный эффект в этом аспекте добавки витамина D демонстрируют в сочетании с солями кальция [1, 6, 8–10].

Устранение дефицита витамина D и кальция имеет особое значение у пациентов старшей возрастной группы, которые нуждаются в прохождении медицинской реабилитации после тяжелого заболевания, операции или травмы и имеют при этом высокий риск переломов. Вероятность развития переломов на фоне патологической хрупкости кости у таких больных усугубляется высоким риском падений из-за мышечной слабости, нарушений координации или ограничения подвижности [11, 12]. Предотвратить падения и переломы, в том числе в процессе проведения курса реабилитации, – важная задача для врачей, работающих с такими пациентами. Решить данную проблему можно с помощью подбора индивидуальных программ физических процедур, повышения массы и прочности костной ткани, а также за счет улучшения качества питания и приема добавок витамина D и кальция [13, 14].

Цель данного исследования – оценка влияния длительного приема комплексной биологически активной добавки к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ на показатели кальциевого гомеостаза и частоту падений у пациентов с высоким риском переломов, проходящих медицинскую реабилитацию. В рамках поставленной цели решались следующие задачи: 1) исследовать поступление кальция с пищевыми продуктами и уровень витамина D у пациентов, начинающих курс медицинской реабилитации и имеющих высокий риск переломов; 2) оценить эффективность стандартных пищевых рекомендаций для повышения потребления кальция с пищей и улучшения обеспеченности витамином D; 3) изучить влияние приема биологически активной добавки к пище с цитратом кальция и витаминами D₃ и B₆ на биохимические показатели кальциевого гомеостаза и костного ремоделирования, минеральную плотность костной ткани (МПК) и частоту падений у данной категории пациентов.

Материал и методы

Проведено открытое проспективное контролируемое исследование в параллельных группах. Исследуемая

выборка формировалась из пациентов в возрасте от 50 до 80 лет, поступающих на медицинскую реабилитацию в ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, имеющих высокий риск развития переломов при низком уровне травмы. Критерии риска оценивали согласно рекомендациям экспертного совета Российской ассоциации по ОП [15]. Риск переломов считался высоким при наличии как минимум одного из следующих критериев: 1) перенесенные перелом позвонка или проксимального отдела бедренной кости или 2 и более перелома костей периферического скелета при любой величине МПК и FRAX (Fracture Risk Assessment Tool); 2) любой перелом в анамнезе при незначительной травме при МПК по Т-критерию $\leq -2,5$; 3) риск основных остеопорозных переломов по FRAX $\geq 30\%$ [15].

Критериями исключения были кахексия любого происхождения; тяжелая почечная, сердечно-легочная или печеночная недостаточность; заболевания или лекарственная терапия, отрицательно влияющие на двигательные способности и мышечную силу; непереносимость или противопоказания к приему препаратов кальция, витаминов D и B₆. Пациентам, у которых не было выявлено критериев исключения из исследования, предложили подписать информированное согласие.

Больные, подписавшие добровольное информированное согласие на участие в исследовании ($n=119$), прошли комплексное базовое обследование, которое включало:

1) клиническое обследование, сбор анамнеза, в том числе анамнеза заболевания ОП, перенесенных переломов, приема фармакологических препаратов, влияющих на метаболизм костной ткани;

2) исследование уровня МПК в поясничном отделе позвоночника (L₁–L₄) и проксимальном отделе бедренной кости методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии на аппарате «Lunar Prodigy Advance» (General Electric, США);

3) оценку абсолютного 10-летнего риска основных локализаций переломов на фоне ОП с помощью алгоритма FRAX, доступного в Интернете в качестве бесплатного калькулятора (<https://www.shef.ac.uk/FRAX/?lang=rs>) и рекомендованного для оценки риска переломов на фоне ОП в России [16, 17];

4) оценку потребления кальция с пищей с помощью русифицированного калькулятора потребления кальция Всемирного фонда ОП (Calcium calculator of International Osteoporosis Foundation). В опроснике оценивалось количество потребляемых за неделю 77 кальцийсодержащих пищевых продуктов, объединенных в 12 групп [был указан средний размер (объем или масса) порции каждого продукта и количество содержащегося в ней кальция]. Расчет среднесуточного потребления кальция осуществляли онлайн на сайте разработчика: <https://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator>;

5) исследование биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирова-

ния: концентрации кальция общего (референсные значения 2,01–2,57 ммоль/л), фосфора неорганического (0,75–1,45 ммоль/л), активности щелочной фосфатазы (35–140 ед/л) – колориметрическим методом в сыворотке крови; концентрации иммунореактивного паратиреоидного гормона (ПТГ) и биохимического маркера скорости костного ремоделирования остеокальцина (15–46 нг/мл) – методом электрохемилюминесцентного иммуноанализа в сыворотке крови (15–65 пг/мл); концентрации биохимического маркера костной резорбции β -изомера C-терминального телопептида коллагена типа I (СТх, 0–1,008 нг/мл) и уровня гидрокси-витамина D в сыворотке крови [25(OH)D] – методом иммунохемилюминесцентного анализа. Концентрацию 25(OH)D от 30 до 80 нг/мл расценивали как нормальный уровень витамина D, от 20 до 29,9 нг/мл – как гиповитаминоз D, менее 20 нг/мл – как дефицит витамина D [18, 19];

б) оценку случаев падений за предыдущие 6 мес и переломов за последние 12 мес.

После завершения базового обследования пациентам с выявленным дефицитом или недостаточностью витамина D были назначены корректирующие дозы холекальциферола – 400 000 МЕ в течение 8 нед или 200 000 МЕ в течение 4 нед соответственно, согласно действующим клиническим рекомендациям [18, 19], после чего пациенты были разделены на 3 группы. Пациенты, на момент включения в исследование уже получавшие антирезорбтивную терапию бисфосфонатами или деносуабом ($n=41$), составили 1-ю группу. Пациенты, не получавшие антирезорбтивную терапию ($n=78$), были рандомизированно разделены на 2-ю и 3-ю группы ($n=39$ в каждой). Пациентам 1-й и 2-й групп была назначена биологически активная добавка «Остеомед Форте» (БАД) (ООО «ПАРАФАРМ», РФ, свидетельство о госрегистрации RU.77.99.32.003.E.000748.01.15 от 22.01.2015) по 2 таблетки 2 раза в день (в 1 таблетке: кальция 50 мг в форме цитрата 250 мг + витамин D₃ 150 МЕ + витамин B₆ 0,5 мг) [20]. Пациенты 3-й группы составили контроль. Пациентам всех трех групп были даны устные рекомендации для коррекции рациона питания с целью обеспечения адекватного получения кальция и витамина D с пищевыми продуктами.

После рандомизации пациенты во всех группах получали курс медицинской реабилитации, включавший: 1) тренировку на группе тренажеров с биологической обратной связью; 2) сенсомоторную тренировку с использованием тренажера с биологической обратной связью; 3) занятия гимнастическими упражнениями в группе в зале; 4) назначавшиеся персонализированно процедуры аппаратной физиотерапии. После курса реабилитации пациенты приглашались для динамического обследования через 6 мес, когда проводили контроль биохимических показателей, оценивали потребление кальция с пищей и число падений за последние 6 мес, а также на заключительный визит через 12 мес, во время которого кроме указанных показателей до-

полнительно выполняли денситометрическое обследование и собирали анамнез переломов за последний год.

Протокол клинического исследования был одобрен к проведению на заседании локального этического комитета при ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России от 05.07.2016.

Статистический анализ проводили в программе Microsoft Statistica 10.0 с использованием параметрических и непараметрических методов. Значения показателей приведены в виде среднего и стандартного отклонения $M \pm m$ при нормальном распределении переменных или в виде медианы и 25-го и 75-го квартилей Me [25%; 75%] при ненормальном распределении. Для попарных сравнений показателей в независимых выборках использовали t -критерий Стьюдента при нормальном распределении переменных или критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони при ненормальном, для множественных сравнений – критерий Краскела–Уоллиса. Для оценки статистической значимости изменения показателей в зависимых выборках применяли t -критерий Стьюдента при нормальном распределении или критерий Вилкоксона при ненормальном. Для выявления взаимосвязи двух показателей использовали метод корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

В исследование были включены 119 человек (109 женщин и 10 мужчин, средний возраст – 65,5±7,9 года). Все 3 группы были идентичны ($p>0,05$) по гендерному соотношению, возрасту, росту, массе тела, индексу массы тела (ИМТ), величине абсолютного 10-летнего риска переломов, степени потери МПК и числу перенесенных позвоночных и периферических остеопорозных переломов (табл. 1).

Базовое обследование показало, что среднее суточное потребление кальция за счет всех пищевых источников в исследуемой выборке ($n=119$) составило 783±243 мг и варьировало в диапазоне от 248 до 1317 мг. 90,8% обследованных пациентов потребляли кальция <1000 мг/сут, 40,34% – <600 мг/сут и 67,23% – <800 мг/сут (табл. 2).

Концентрация 25(OH)D в крови пациентов исследуемой выборки ($n=119$) колебалась от 7,7 нг/мл, что соответствовало тяжелому дефициту витамина D, до 79,7 нг/мл на уровне верхней границы референсного значения данного показателя и составила в среднем 26,5±11,2 нг/мл. Дефицит витамина D выявлен у 47 (38,4%) пациентов, недостаточность – у 39 (32,8%), нормальный уровень – у 33 (27,8%).

В данной выборке пациентов не обнаружено зависимости потребления кальция с пищей (в том числе за счет молочных продуктов) и уровня витамина D от возрастного и гендерного фактора.

Таблица 1. Исходная клиническая характеристика пациентов исследуемых групп

Table 1. Baseline clinical patient's characteristics in the studied groups

Параметр Parameter	1-я группа 1 st group (n=41)	2-я группа 2 nd group (n=39)	3-я группа (контроль) 3 rd group (controls) (n=39)
Мужчины/женщины/Men/women	4/37	3/36	3/36
Возраст, годы/Age, years	67,4±8,6	65,0±6,4	66,2±9,3
Масса тела, кг/Body weight, kg	76,2±11,0	74,9±12,9	77,4±9,7
Рост, см/Height, cm	162,9±14,8	165,2±10,7	163,5±12,6
ИМТ, кг/м ² /BMI, kg/m ²	28,7±5,9	27,9±6,3	27,2±7,1
МПК L ₁ -L ₄ , T-критерий/L ₁ -L ₄ BMD, T-score	-2,4±0,8	-2,6±0,8	-2,5±0,9
МПК в шейке бедра, T-критерий/Femoral neck BMD, T-score	-2,0±0,6	-2,2±0,7	-2,1±0,8
10-летний абсолютный риск основных остеопорозных переломов по алгоритму FRAX, % FRAX 10-year absolute probability of major osteoporotic fractures, %	30,3 [8; 37]	30,1 [7; 33]	28,9 [9; 35]
Доля пациентов с переломами позвонков, % Proportion of patients with vertebral fractures, %	42	40	38
Доля пациентов с непозвоночными переломами, % Proportion of patients with non-vertebral fractures, %	57	61	58

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Несмотря на данные всем пациентам диетические рекомендации, направленные на достижение рекомендуемых норм потребления кальция с пищевыми продуктами, по данным заполнения опросника по оценке потребления кальция в процессе динамического наблюдения, ни в одной из исследуемых групп не обнаружено статистически значимого изменения потребления кальция с пищей через 6 и 12 мес (табл. 3).

Базовое исследование биохимических показателей показало, что средняя концентрация 25(OH)D в крови пациентов всех трех групп соответствовала критерию недостаточности витамина D и статистически значимо не различалась между группами ($p>0,05$). Исходно у пациентов 2-й и 3-й групп в сравнении с 1-й группой отмечались более высокие концентрации СТх ($p<0,01$), остеокальцина ($p<0,001$) и общего кальция и активность общей щелочной фосфатазы ($p<0,05$). При этом исходный уровень остеокальцина у пациентов 1-й группы был ниже референсных значений (табл. 4).

По результатам динамического исследования выявлено повышение концентрации 25(OH)D у пациентов в 1-й и 2-й группах через 6 и 12 мес ($p<0,01$), притом что в контроле значимой динамики 25(OH)D не наблюдалось ($p>0,05$), уровень витамина D там через 6 и 12 мес оставался на уровне гиповитаминоза и был статистически значимо ниже, чем у пациентов в 1-й и 2-й группах ($p<0,01$, см. табл. 3). У пациентов 1-й группы, получавших антирезорбтивную терапию в комбинации с БАД, зафиксировано повышение уровня остеокальцина и общего кальция через 6 и 12 мес, а также активности щелочной фосфатазы через 6 мес ($p<0,05$ в сравнении с исходным уровнем на каждом этапе сравнения). В контроле отмечено возрастание в сравнении с исходным значением концентрации ПТГ через 6 ($p<0,05$) и 12 мес ($p<0,01$), а также СТх и активности щелочной фосфатазы через 12 мес ($p<0,05$). Средняя активность щелочной фосфатазы в 3-й группе на заключи-

тельном этапе обследования была выше референсных значений (табл. 4).

По данным денситометрического обследования, у пациентов 1-й группы, получавших БАД в сочетании с антирезорбтивной терапией, отмечено статистически значимое повышение МПК в поясничном сегменте позвоночника L₁-L₄ ($p=0,024$), в шейке бедренной кости ($p=0,041$) и в проксимальном отделе бедра в целом ($p=0,045$) (см. рисунок). У пациентов 2-й группы, получавших только БАД, выявлено повышение только МПК в позвоночнике ($p=0,048$). В 3-й группе значимого изменения значений МПК не наблюдалось.

Оценка частоты падений за 6 мес, предшествующих началу исследования, не выявила статистически значимых различий между группами как по количеству упавших лиц, так и по общему числу падений ($p>0,05$, табл. 5). В динамике у пациентов, получавших антиостеопоротическую терапию и БАД – 1-я группа, через 6 мес отмечено снижение доли упавших пациентов ($\chi^2=4,97$, $p=0,026$), хотя через 12 мес изменения не были статистически значимыми. Также в этой группе

Таблица 2. Распределение пациентов с высоким риском переломов перед началом медицинской реабилитации в зависимости от уровня потребления кальция с рационом питания (n=119)

Table 2. Distribution of patients with high fracture risk before the medical rehabilitation starting depending on the level of diet calcium intake (n=119)

Среднее суточное потребление кальция, мг/сут Average daily calcium intake, mg/day	n	%
0–199	9	7,6
200–399	18	15,1
400–599	21	17,7
600–799	32	26,9
800–999	28	23,5
≥1000	11	9,2
≥1200	1	0,8

Таблица 3. Динамика потребления кальция пациентами с рационом питания

Table 3. Changes in calcium intake with a diet in patients

Группа обследованных Studied group	Этап исследования/Research phase		
	исходно/baseline	через 6 мес/in 6 mon	через 12 мес/in 12 mon
1-я группа/1 st group	813 [643; 1107]	788 [486; 1026]	793 [587; 1071]
2-я группа/2 nd group	783 [612; 1064]	797 [568; 1105]	801 [614; 1120]
3-я группа (контроль) 3 rd group (controls)	795 [574; 1076]	826 [631; 1127]	818 [598; 1106]

через 12 мес выявлено уменьшение общего числа падений ($\chi^2=4,89$, $p=0,027$). Во 2-й группе зарегистрировано значимое снижение числа упавших пациентов через 6 и 12 мес ($\chi^2=48,58$, $p=0,0034$ на обоих этапах исследования) и количества падений в целом через 6 мес ($\chi^2=6,02$, $p=0,0142$). В контроле не отмечено значимой динамики частоты падений, хотя через 12 мес наметилась отчетливая тенденция к ее снижению: количество упавших пациентов за последние 6 мес снизилось в 2 раза ($p=0,078$), а общее количество падений в группе – в 1,9 раза ($p=0,096$). Статистически значимых различий между группами по числу новых переломов за 12 мес наблюдения не выявлено (табл. 5).

Обсуждение

Результаты исследования показали, что большая часть пациентов с высоким риском переломов, поступающих в реабилитационный стационар, имеют выраженный дефицит потребления кальция с пищей, вне зависимости от возраста или гендерной принадлежности.

Полученные данные согласуются с данными других исследований, в которых изучали потребление кальция с пищей у лиц с ОП и его факторами риска. Оценка поступления кальция с рационом питания у 1712 жителей Московской области показала, что в возрасте 40 лет

Таблица 4. Динамика биохимических показателей кальций-фосфорного обмена и костного ремоделирования у пациентов исследуемых групп

Table 4. Dynamics of biochemical parameters of calcium-phosphorus metabolism and bone remodeling in patients of the studied groups

Показатель (сыворотка крови) Parameter (blood serum)	Этап исследования Research phase	Пациенты/Patients		
		1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа (контроль) 3 rd group (controls)
25(OH)D, нг/мл 25(OH)D, ng/ml	Исходно/Baseline	24,5±11,1 ⁻	26,0±11,24 ⁻	25,2±10,7 ⁻
	Через 6 мес/in 6 mon	36,7±15,0 ^{††}	34,3±13,5 ^{††}	22,4±9,8 ^{*, **}
	Через 12 мес/in 12 mon	33,5 ±12,6 ^{††}	32,2±13,3 ^{††}	21,0±9,5 ^{*, **}
Паратиреоидный гормон, пг/мл Parathyroid hormone, pg/ml	Исходно/Baseline	51,7±19,4	51,0±21,4	50,3±20,4
	Через 6 мес/in 6 mon	53,7±18,2	54,7±21,7	61,0±24,5 [†]
	Через 12 мес/in 12 mon	57,4±22,1	52,4±23,0	62,9±23,2 ^{†, ††}
β-Изомер C-терминального телопептида коллагена типа I, нг/мл β-Isomer of C-terminal telopeptide of type I collagen, ng/ml	Исходно/Baseline	0,33±0,12	0,65±0,24 ^{**}	0,65±0,25 ^{**}
	Через 6 мес/in 6 mon	0,31±0,12	0,57±0,19 [*]	0,69±0,28 ^{**}
	Через 12 мес/in 12 mon	0,32±0,12	0,61±0,21 ^{**}	0,78±0,30 ^{†, †}
Остеокальцин, нг/мл Osteocalcin, ng/ml	Исходно/Baseline	13,0±8,1 ⁻	36,9±8,8 ^{***}	31,5±9,1 ^{***}
	Через 6 мес/in 6 mon	23,7±10,3 [†]	34,5±7,6 ^{**}	35,6±11,8 ^{**}
	Через 12 мес/in 12 mon	22,4±9,9 [†]	34,3±9,7 ^{**}	39,9±13,3 ^{**}
Кальций общий, ммоль/л Total calcium, mmol/l	Исходно/Baseline	2,23±0,05	2,33±0,06 [*]	2,33±0,07 [*]
	Через 6 мес/in 6 mon	2,33±0,10 [†]	2,35±0,05	2,30±0,06
	Через 12 мес/in 12 mon	2,32±0,09 [†]	2,36±0,06	2,30±0,09
Фосфор неорганический, ммоль/л Inorganic phosphorus, mmol/l	Исходно/Baseline	1,12±0,20	1,14±0,17	1,12±0,17
	Через 6 мес/in 6 mon	1,13±0,15	1,13±0,16	1,15±0,16
	Через 12 мес/in 12 mon	1,13±0,16	1,16±0,19	1,16±0,17
Щелочная фосфатаза, ЕД/л Alkaline phosphatase, U/l	Исходно/Baseline	84,1±23,2	122,1±31,3 [*]	121,6±25,4 [*]
	Через 6 мес/in 6 mon	115,3 ±39,2 [†]	115,6±40,1	139,5±34,6 [*]
	Через 12 мес/in 12 mon	103,4±35,7	113,4±29,8	146,9±63,1 ^{†, †}

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые отличия в соответствии с t-критерием Стьюдента (для зависимых и независимых выборок): † – $p<0,05$, †† – $p<0,01$ в сравнении с исходным уровнем; * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ в сравнении с показателем пациентов из 1-й группы; * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ в сравнении с показателем пациентов из 2-й группы; – значение ниже референсного уровня; † – значение выше референсного уровня.

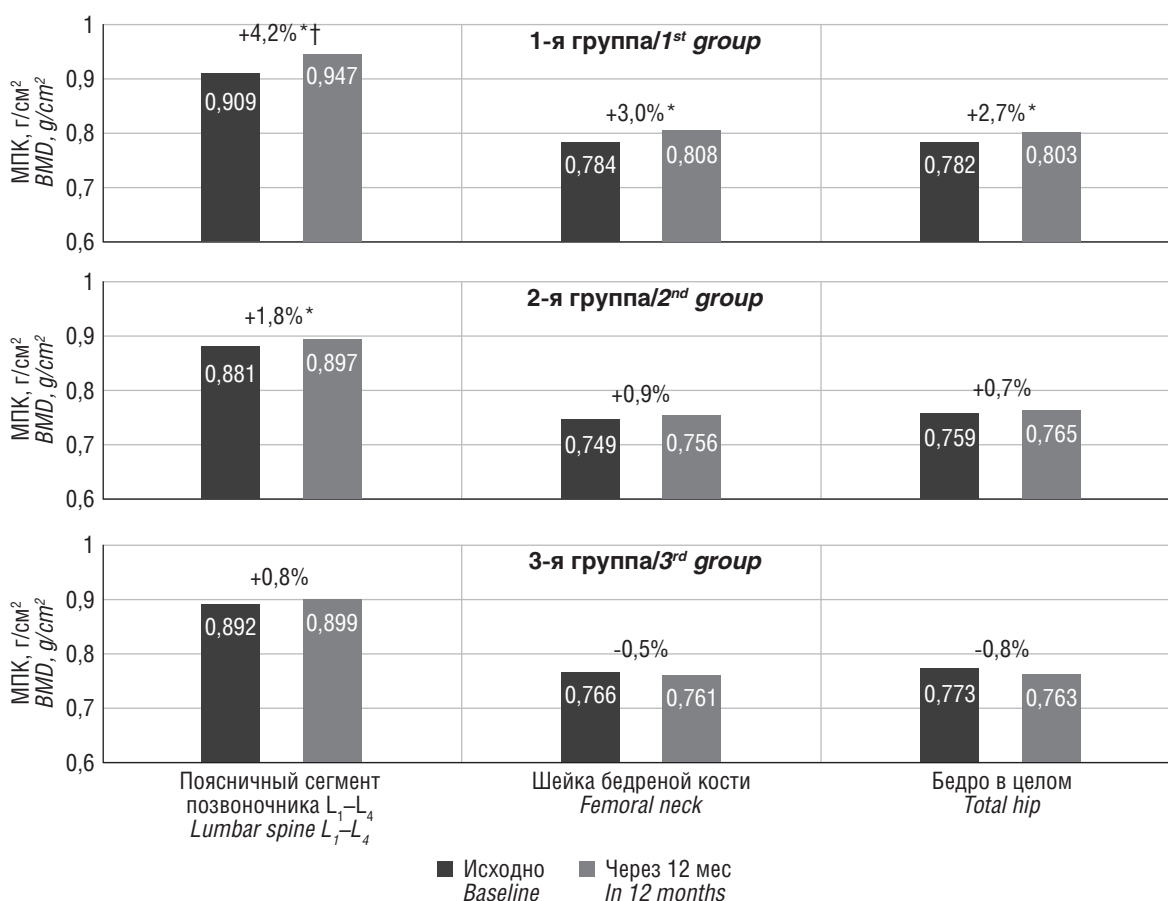
N o t e. Statistically significant differences according to the Student's t-test: † – $p<0.05$, †† – $p<0.01$ compared to baseline; * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$, *** – $p<0.001$ vs group 1; * – $p<0.05$, ** – $p<0.01$ vs group 2; – value below the reference level; † – the value is higher than the reference level.

и старше наблюдается дефицит потребления кальция с минимальным потреблением в возрасте старше 80 лет [21]. Исследования в рамках социальной программы «Остеоскрининг Россия», проведенные в 10 городах страны, показали, что среднее потребление кальция у женщин и мужчин в возрасте 50 лет и старше является низким, значимо не различается и составляет соответственно 683 и 635 мг/сут [22]. Есть данные, что уровень потребления кальция у пациентов с высоким риском переломов ниже, чем в здоровой популяции [23]. Таким образом, пациенты в нашем исследовании, имеющие высокую вероятность развития переломов и начинающие реабилитационные мероприятия, составляют группу риска по недостаточности поступления кальция с рационом, что подтверждено полученными данными. Обращает на себя внимание, что рекомендации по повышению потребления кальция с пищей, которые давались пациентам в устной форме, не способствуют существенному улучшению

качества питания – уровень потребления кальция через 6 и 12 мес значимо не изменился ни в одной из групп.

В исследуемой выборке пациентов также выявлена высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D. Эти данные согласуются с общей картиной распространенности гиповитаминоза и дефицита витамина D у жителей РФ [24–26].

Статистически значимое повышение в динамике концентрации 25(OH)D у пациентов в 1-й и 2-й группах указывает на то, что коррекция питания посредством длительного приема биологически активной добавки к пище, содержащей кальций в форме цитрата (~20% рекомендуемого суточного потребления), витамин D₃ (~150%) и витамин B₆ (~100%), позволяет поддерживать у этих пациентов уровень витамина D в рамках рекомендуемых целевых значений 30–60 нг/мл [16]. Следует отметить, что у пациентов контрольной группы, не получавших добавки витамина D, сред-



Динамика минеральной плотности костной (МПК) ткани позвоночника и недоминантной бедренной кости у пациентов исследуемых групп через 12 мес

Статистически значимые отличия: * – $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем (использован критерий Вилкоксона); † – $p < 0,05$ в сравнении с показателем пациентов из 3-й группы через 12 мес (использован критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони).

Bone mineral density (BMD) change in the spine and non-dominant femur in patients of the studied groups in 12 mon

Statistically significant differences: * – $p < 0.05$ vs baseline (Wilkokson test was used); † – $p < 0.05$ vs group 3 in 12 mon (Mann–Whitney test with the Bonferroni amendment used).

Таблица 5. Динамика основных критериев эффективности в группах

Table 5. Changes of the main criteria in groups

Параметр Parameter	Этап исследования Research phase	Пациенты/Patients		
		1-я группа 1 st group	2-я группа 2 nd group	3-я группа (контроль) 3 rd group (controls)
Число пациентов, имевших как минимум 1 падение за последние 6 мес, n (%) The number of patients who had at least 1 fall in the last 6 mon, n (%)	Исходно/Baseline	12 (29,3)	16 (41,0)	14 (35,9)
	Через 6 мес (период 0–6 мес) In 6 mon (period 0–6 mon)	4 (9,8) [†]	5 (12,8) ^{††}	8 (20,5)
	Через 12 мес (период 6–12 мес) In 12 mon (period 6–12 mon)	6 (14,6)	5 (12,8) ^{††}	7 (17,9)
Число падений за последние 6 мес, n Fall number in the last 6 mon, n	Исходно/Baseline	16	17	17
	Через 6 мес (период 0–6 мес) In 6 months (period 0–6 months)	9	7 [†]	12
	Через 12 мес (период 6–12 мес) In 12 mon (period 6–12 mon)	7 [†]	9	9
Число новых переломов за последние за 12 мес, n (%) The number of new fractures in the last 12 mon, n (%)	Через 12 мес (период 0–12 мес) In 12 mon–(period 0–12 mon)	1 (2,4)	1 (2,6)	3 (7,7)

Примечание. Статистически значимые отличия в сравнении с исходным уровнем в соответствии с χ^2 критерием Пирсона: [†] – $p < 0,05$; ^{††} – $p < 0,01$.

Note. Statistically significant differences vs baseline according to the Pearson χ^2 test: [†] – $p < 0.05$; ^{††} – $p < 0.01$.

няя концентрация 25(OH)D в течение периода наблюдения сохранялась на уровне гиповитаминоза D и при динамическом обследовании была статистически значимо ниже, чем у пациентов, принимающих БАД.

Выявленное при базовом биохимическом обследовании у пациентов 1-й группы снижение уровней биохимических маркеров костного ремоделирования СТх и остеокальцина в сыворотке крови, а также общего кальция и активности общей щелочной фосфатазы закономерно, поскольку пациенты этой группы получали антирезорбтивные препараты (бисфосфонаты или деносумаб), подавляющие активность процессов резорбции и костеобразования [27, 28]. Важно, что прием БАД, содержащей цитрат кальция, витамин D₃ и витамин B₆, способствовал нормализации исходно сниженного уровня остеокальцина и повышению активности щелочной фосфатазы, что свидетельствует о стимуляции процесса костеобразования. Также в 1-й группе наблюдалось значимое повышение кальцеирии в пределах референсных значений, отражающее увеличение абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте. Обращает на себя внимание повышение в контроле уровня ПТГ через 6 и 12 мес, а также СТх и активности щелочной фосфатазы через 12 мес, что указывает на нарастание кальциевого дефицита, формирование синдрома вторичного гиперпаратиреоза и повышение активности резорбции костной ткани у пациентов, не получающих нутритивной поддержки добавками с кальцием и витамином D [29, 30].

Устранение дефицита витамина D и кальция у пациентов с высоким риском переломов ассоциируется и с приростом МПК. Если повышение минеральной насыщенности костной ткани при приеме бисфосфонатов и деносумаба является класс-эффектом этих препаратов, то данные о влиянии на МПК добавок с кальцием

и витамином D противоречивы и неоднозначны [31]. В нашем исследовании прием в течение 12 мес БАД к пище с кальцием и витаминами D₃ и B₆ ассоциировался со статистически значимым приростом МПК в позвоночнике на 1,8% и тенденцией к повышению МПК в проксимальных отделах бедренной кости, в отличие от группы контроля, где положительных изменений МПК не зафиксировано.

Результаты исследования показали, что устранение пищевого дефицита кальция и нормализация уровня 25(OH)D ассоциируется со статистически значимым снижением частоты падений у лиц с высоким риском переломов. В ранее проведенных исследованиях было показано, что прием комплексной исследуемой БАД на фоне процедур физической реабилитации способствует поддержанию достигнутых показателей силы скелетной мускулатуры по данным тензодинамометрии и улучшению функции баланса по результатам стабилотрии и специальных функциональных тестов после приема корректирующих доз витамина D₃ [32]. Полученные данные согласуются с другими исследованиями, в которых было продемонстрировано положительное влияние препаратов витамина D на функцию координации [33, 34] и частоту падений [6, 7, 13]. Как свидетельствуют результаты крупного метаанализа, витамин D оказывает статистически значимый эффект на риск падений в суточных дозах выше 500 МЕ [8]. Как показало проведенное исследование, дозировку витамина D в БАД, составляющую 600 МЕ, можно предложить для дальнейших исследований как оптимальную в отношении уменьшения вероятности падений у пациентов с высоким риском переломов.

Данные литературы свидетельствуют, что эффективность комбинированного приема холекальциферола с добавками кальция выше, чем их использование раздельно в качестве монотерапии [1, 6, 8–10]. Кальция цитрат, вхо-

дающий в состав БАД, имеет преимущества по проценту абсорбции в кишечнике по сравнению с карбонатом, даже у пациентов с гипо- и ахлоргидрией. Действием комбинации данных составляющих можно объяснить значимый прирост МПК и снижение риска падений при применении исследуемой комплексной добавки к пище.

Таким образом, результаты исследования продемонстрировали высокую распространенность дефицита потребления кальция с пищей и недостаточности витамина D у пациентов с высоким риском остеопорозных переломов, начинающих курс медицинской реабилитации. Коррекция дефицита микронутриентов у данной категории пациентов положительно влияет на состояние кальциевого гомеостаза и процессы костного ремоделирования, ассоциируется со значимым приростом МПК и снижением риска падений. Полученные данные позволяют считать обоснованным длительный прием добавок к пище, содержащих соли кальция и витамин D₃, в том числе с дополнительными биологическими агентами, в рамках комплексной реабилитации пациентов с высоким риском переломов.

Выводы

1. У пациентов в возрасте 50–80 лет, поступающих в реабилитационный стационар и имеющих высокий риск переломов, среднее суточное потребление каль-

ция за счет всех пищевых источников составляет 783±243 мг. 67,2% таких пациентов потребляют ежедневно менее 800 мг кальция, 38,4% имеют дефицит, а 32,8% – недостаточность витамина D.

2. Диетические рекомендации, направленные на достижение рекомендуемых норм потребления кальция и витамина D с пищевыми продуктами, не ассоциируются со статистически значимым увеличением потребления кальция с пищей и повышением уровня витамина D у таких пациентов ($p>0,05$).

3. Нутритивная поддержка пациентов с высоким риском переломов посредством длительного приема биологически активной добавки к пище, содержащей цитрат кальция, витамин D₃ и витамин B₆, ассоциируется с приростом МПК в позвоночнике в среднем на 1,8% ($p<0,05$), снижением частоты падений, повышением в сыворотке крови концентрации 25(OH)D ($p<0,01$), общего кальция ($p<0,05$), а также остеокальцина и активности щелочной фосфатазы у пациентов, находящихся на терапии антирезорбтивными препаратами, что свидетельствует о стимуляции процесса костеобразования.

4. В рамках комплексной реабилитации пациентам с высоким риском переломов целесообразно назначение диетических добавок, содержащих соли кальция и витамин D₃, в том числе с дополнительными биологическими активными веществами.

Сведения об авторах

Марченкова Лариса Александровна (Larisa A. Marchenkova) – кандидат медицинских наук, заведующий отделом соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: marchenkovala@nmicrk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1886-124X>

Фесюн Анатолий Дмитриевич (Anatoliy D. Fesyun) – доктор медицинских наук, и.о. директора ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: FesyunAD@nmicrk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

Герасименко Марина Юрьевна (Marina Yu. Gerasimenko) – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе и инновациям ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: mgerasimenko@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2400-1687>

Макарова Екатерина Владимировна (Ekaterina V. Makarova) – научный сотрудник отдела соматической реабилитации, активного долголетия и репродуктивного здоровья ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: rue-royal@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3767-8475>

Литература

- Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis // JAMA. 2017. Vol. 318, N 24. P. 2466–2482. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
- Wang Y., Wactawski-Wende J., Sucheston-Campbell L.E., Preus L., Hovey K.M., Nie J. et al. The influence of genetic susceptibility and calcium plus vitamin D supplementation on fracture risk // Am. J. Clin. Nutr. 2017. Vol. 105, N 4. P. 970–979. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144550>
- Lötters F.J.B., Lenoir-Wijnkoop I., Fardellone P. et al. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products // Osteoporos. Int. 2013. Vol. 24, N 1. P. 139–150. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1998-6>
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldery L.S., Farooki A. et al. American association of clinical endocrinologists/

- american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2020 Update executive summary // *Endocr. Pract.* 2020. Vol. 26, N 5. P. 564–570. DOI: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
5. Hill K.D., Suttanon P., Lin S.I., Tsang W.W.N., Ashari A., Hamid T.A.A. et al. What works in falls prevention in Asia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *BMC Geriatr.* 2018. Vol. 18, N 1. P. 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0683-1>
 6. Wu H., Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: a systematic review and meta-analysis // *Orthopade.* 2017. Vol. 46, N 9. P. 729–736. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3446-y>
 7. Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018. Vol. 6, N 11. P. 847–858. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
 8. Pilz S., Zittermann A., Trummer C. et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence // *Endocr. Connect.* 2019. Vol. 8, N 2. P. R27–R43. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>
 9. Papaioannou A., Kennedy C.C., Giangregorio L., Ioannidis G., Pritchard J., Hanley D.A. et al. A randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: no advantage of loading doses over daily supplementation // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2011. Vol. 12. P. 135. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-135>
 10. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. преимущества комбинации кальция и витамина D в профилактике и лечении остеопороза: ренессанс парадигмы // *Профилактическая медицина.* 2017. Т. 20, № 4. С. 57–62. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201720457-62>
 11. Morris M.E. Preventing falls in older people // *BMJ.* 2012. Vol. 345. Article ID e4919. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4919>
 12. Oliver D., Daly F., Martin F.C. et al. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review // *Age Ageing.* 2004. Vol. 33. P. 122–130. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afh017>
 13. Burton E., Lewin G., O’Connell H., Hill K.D. Falls prevention in community care: 10 years on // *Clin. Interv. Aging.* 2018. Vol. 13. P. 261–269. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA>
 14. Sherrington C., Fairhall N.J., Wallbank G.K., Tiedemann A., Michaleff Z.A., Howard K. et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019. Vol. 1. CD012424. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012424.pub2>
 15. Мазуров В.И., Лесняк О.М., Белова К.Ю., Ершова О.Б., Зоткин Е.Г., Марченкова Л.А. и др. Алгоритмы выбора терапии остеопороза при оказании первичной медико-санитарной помощи и организации льготного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, имеющих право на получение государственной социальной помощи. Системный обзор и резолюция Экспертного Совета Российской ассоциации по остеопорозу // *Профилактическая медицина.* 2019. Т. 22, № 1. С. 57–65. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157>
 16. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Торопцова Н.В., Алексеева Л.И., Бирюкова Е.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза // *Проблемы эндокринологии.* 2017. Т. 63, № 6. С. 392–426.
 17. Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Гребенникова Т.А., Kanis J.A., Пигарова Е.А., Родионова С.С. и др. Краткое изложение проекта федеральных клинических рекомендаций по остеопорозу // *Остеопороз и остеопатии.* 2020. Т. 23, № 2. С. 4–21. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol2373>
 18. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* 2016. Т. 62, № 4. С. 60–84.
 19. Лесняк О.М., Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Белая Ж.Е., Белова К.Ю., Бордакова Е.В. и др. Профилактика, диагностика и лечение дефицита витамина D и кальция у взрослого населения России и пациентов с остеопорозом (по материалам подготовленных клинических рекомендаций) // *Научно-практическая ревматология.* 2015. Т. 53, № 4. С. 403–408. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408>
 20. Барилко М., Цурцумия Д., Селиверстов П., Радченко В. Остеомед в практике врача-терапевта // *Врач.* 2017. № 3. С. 37–40.
 21. Марченкова Л.А., Древаль А.В., Добрицына М.А. Структура клинических факторов риска остеопороза и уровень потребления кальция с пищей в популяции женского населения Московской области // *Лечащий врач.* 2014. № 5. С. 89–95.
 22. Никитинская О.А., Торопцова Н.В. Социальная программа «Остеоскрининг Россия» в действии // *Фарматека.* 2012. № 6. С. 90–93.
 23. Шилин Д.Е., Шилин А.Д., Адамян Л.В. Существует ли у населения России связь между риском переломов по шкале FRAX (ВОЗ 2008) и потреблением кальция? Сборник тезисов IV Российского конгресса по остеопорозу // *Остеопороз и остеопатии.* 2010. № 1. С. 53–54.
 24. Маркова Т.Н., Марков Д.С., Маркелова Т.Н. и др. Распространенность дефицита витамина D и факторов риска остеопороза у лиц молодого возраста // *Вестник Чувашского университета.* 2012. № 3. С. 441–445.
 25. Авдеева В.А., Суплотова Л.А., Рожинская Л.Я. К вопросу о распространенности дефицита и недостаточности витамина D // *Остеопороз и остеопатии.* 2020. Т. 23, № 1. С. 20–21
 26. Каронова Т.Л., Гринева Е.Н., Никитина И.Л. и др. Распространенность дефицита витамина D в Северо-Западном регионе РФ среди жителей г. Санкт-Петербурга и г. Петрозаводска // *Остеопороз и остеопатии.* 2013. № 3. С. 3–7.
 27. Bergmann P., Body J., Boonen S. et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club // *Int. J. Clin. Pract.* 2009. Vol. 63, N 1. P. 19–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
 28. Naylor K.E., Jacques R.M., Paggiosi M., Gossiel F., Peel N.F., McCloskey E.V. et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study // *Osteoporos. Int.* 2016. Vol. 27, N 1. P. 21–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3145-7>
 29. Chapuy M.C., Chapuy P. Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in elderly institutionalized, vitamin D-deficient patients // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* 1996. Vol. 63, N 2. P. 135–140.
 30. Scopacas F., Horowitz M. et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* 1998. Vol. 68. P. 8–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002239900385>
 31. Scragg R.K.R. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study // *J. Endocrinol. Invest.* 2019. Vol. 42, N 12. P. 1391–1399. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01056-z>
 32. Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Васильева В.А., Еремускин М.А., Стяжкина Е.М., Разваляева Д.В. и др. Влияние базовой терапии кальцием и витаминами D3 и B6 на мышечную силу, функции движения и баланса у пациентов с остеопорозом, проходивших медицинскую реабилитацию // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2020. Т. 97, № 1. С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort20209701125>
 33. Wimalawansa S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018. Vol. 175. P. 60–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.016>
 34. Bruyère O., Cavalier E., Reginster J.Y. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2017. Vol. 20, N 6. P. 498–503. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000411>

References

- Zhao J.G., Zeng X.T., Wang J., Liu L. Association between calcium or vitamin D supplementation and fracture incidence in community-dwelling older adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017; 318 (24): 2466–82. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19344>
- Wang Y., Wactawski-Wende J., Sucheston-Campbell L.E., Preus L., Hovey K.M., Nie J., et al. The influence of genetic susceptibility and calcium plus vitamin D supplementation on fracture risk. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105 (4): 970–9. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.144550>
- Lötters F.J.B., Lenoir-Wijnkoop I., Fardellone P., et al. Dairy foods and osteoporosis: an example of assessing the health-economic impact of food products. *Osteoporos Int*. 2013; 24 (1): 139–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-012-1998-6>
- Camacho P.M., Petak S.M., Binkley N., Diab D.L., Eldeiry L.S., Farooki A., et al. American association of clinical endocrinologists/american college of endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. 2020 Update executive summary. *Endocr Pract*. 2020; 26 (5): 564–70. DOI: <https://doi.org/10.4158/GL-2020-0524>
- Hill K.D., Suttanon P., Lin S.I., Tsang W.W.N., Ashari A., Hamid T.A.A., et al. What works in falls prevention in Asia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Geriatr*. 2018; 18 (1): 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0683-1>
- Wu H., Pang Q. The effect of vitamin D and calcium supplementation on falls in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Orthopade*. 2017; 46 (9): 729–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00132-017-3446-y>
- Bolland M.J., Grey A., Avenell A. Effects of vitamin D supplementation on musculoskeletal health: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018; 6 (11): 847–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30265-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30265-1)
- Pilz S., Zittermann A., Trummer C., et al. Vitamin D testing and treatment: a narrative review of current evidence. *Endocr Connect*. 2019; 8 (2): R27–43. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-18-0432>
- Papaioannou A., Kennedy C.C., Giangregorio L., Ioannidis G., Pritchard J., Hanley D.A., et al. A randomized controlled trial of vitamin D dosing strategies after acute hip fracture: no advantage of loading doses over daily supplementation. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 135. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-135>
- Marchenkova L.A., Makarova E.V. Benefits of combined calcium and vitamin D in the prevention and treatment of osteoporosis: renaissance of the paradigm. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine]*. 2017; 20 (4): 57–62. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed201720457-62> (in Russian)
- Morris M.E. Preventing falls in older people. *BMJ*. 2012; 345: e4919. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.e4919>
- Oliver D., Daly F., Martin F.C., et al. Risk factors and risk assessment tools for falls in hospital in-patients: a systematic review. *Age Ageing*. 2004; 33: 122–30. DOI: <https://doi.org/10.1093/ageing/afh017>
- Burton E., Lewin G., O'Connell H., Hill K.D. Falls prevention in community care: 10 years on. *Clin Interv Aging*. 2018; 13: 261–69. DOI: <https://doi.org/10.2147/CIA>
- Sherrington C., Fairhall N.J., Wallbank G.K., Tiedemann A., Michaleff Z.A., Howard K., et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 1: CD012424. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012424.pub2>
- Mazurov V.I., Lesnyak O.M., Belova K.Yu., Ershova O.B., Zotkin E.G., Marchenkova L.A., et al. Algorithms for choosing the treatment of osteoporosis in the provision of primary health care and the organization of preferential drug provision for certain categories of citizens who are entitled to receive state social assistance. System review and resolution of the expert Council of the Russian Association for osteoporosis. *Profilakticheskaya meditsina [Preventive Medicine]*. 2019; 22 (1): 57–65. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192201157> (in Russian)
- Mel'nichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Toroptsova N.V., Alekseeva L.I., Biryukova E.V., et al. Russian federal clinical guidelines on the diagnostics, treatment, and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2017; 63 (6): 392–426 (in Russian)
- Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., Grebennikova T.A., Kanis J.A., Pigarova E.A., Rodionova S.S., et al. Summary of the draft federal clinical guidelines for osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy]*. 2020; 23 (2): 4–21. DOI: <https://doi.org/10.14341/osteol2373> (in Russian)
- Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Ya., Belaya Zh.E., Dzeranova L.K., Karonova T.L., Il'in A.V., et al. Clinical guidelines of the Russian Association of Endocrinologists for the diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 2016; 62 (4): 60–84. (in Russian)
- Lesnyak O.M., Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V., Belaya Zh.E., Belova K.Yu., Bordakova E.V., et al. The prevention, diagnosis, and treatment of vitamin D and calcium deficiencies in the adult population of Russia and in patients with osteoporosis (according to the materials of prepared clinical recommendations). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya [Rheumatology Science and Practice]*. 2015; 53 (4): 403–8. DOI: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-403-408> (in Russian)
- Barilko M., Tsursumiya D., Seliverstov P., Radchenko V. Osteomed in the practice of a general practitioner. *Vrach [Physician]*. 2017; (3): 37–40. (in Russian)
- Marchenkova L.A., Dreval' A.V., Dobritsyna M.A. The structure of clinical risk factors for osteoporosis and the level of calcium intake with food in the female population of the Moscow Region. *Lechashchii vrach [Attending Physician]*. 2014; (5): 89–95. (in Russian)
- Nikitinskaya O.A., Toroptsova N.V. The social program «Osteoskrining Russia» in action. *Farmateka [Pharmateca]*. 2012; (6): 90–3 (in Russian)
- Shilin D.E., Shilin A.D., Adamyan L.V. Does the Russian population have a relationship between the risk of fractures on the FRAX scale (WHO 2008) and calcium intake? Collection of theses of the IV Russian Congress on osteoporosis. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy]*. 2010; (1): 53–4. (in Russian)
- Markova T.N., Markov D.S., Markelova T.N., et al. The prevalence of vitamin D deficiency and risk factors for osteoporosis in young people. *Vestnik Chuvashskogo universiteta [Bulletin of the Chuvash University]*. 2012; (3): 441–5 (in Russian)
- Avdeeva V.A., Suplotova L.A., Rozhinskaya L.Ya. On the question of the prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy]*. 2020; 23 (1): 20–1. (in Russian)
- Karonova T.L., Grineva E.N., Nikitina I.L., et al. The prevalence of vitamin D deficiency in the Northwest region of the Russian Federation among the residents of St. Petersburg and Petrozavodsk. *Osteoporoz i osteopatii [Osteoporosis and Osteopathy]*. 2013; (3): 3–7. (in Russian)
- Bergmann P., Body J., Boonen S., et al. Evidence-based guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in the selection and monitoring of bisphosphonate treatment in osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Int J Clin Pract*. 2009; 63 (1): 19–26. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01911.x>
- Naylor K.E., Jacques R.M., Paggiosi M., Gossiel F., Peel N.F., McCloskey E.V., et al. Response of bone turnover markers to three oral bisphosphonate therapies in postmenopausal osteoporosis: the TRIO study. *Osteoporos Int*. 2016; 27 (1): 21–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3145-7>

29. Chapuy M.C., Chapuy P. Biochemical effects of calcium and vitamin D supplementation in elderly institutionalized, vitamin D-deficient patients. *Rev Rhum Engl Ed.* 1996; 63 (2): 135–40.
30. Scopacasa F., Horowitz M., et al. Calcium supplementation suppresses bone resorption in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int.* 1998; 68: 8–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s002239900385>
31. Scragg R.K.R. Overview of results from the Vitamin D Assessment (ViDA) study. *J Endocrinol Invest.* 2019; 42 (12): 1391–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01056-z>
32. Marchenkova L.A., Makarova E.V., Vasil'eva V.A., Eremushkin M.A., Styazhkina E.M., Razvalyaeva D.V., et al. The effect of basic therapy with calcium and vitamins D₃ and B₆ on muscle strength, movement and balance functions at patients with osteoporosis undergoing medical rehabilitation. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury* [Problems of Balneology, Physiotherapy and Therapeutic Physical Culture]. 2020; 97 (1): 25–34. DOI: <https://doi.org/10.17116/kurort20209701125> (in Russian)
33. Wimalawansa S.J. Non-musculoskeletal benefits of vitamin D. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 175: 60–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.09.016>
34. Bruyère O., Cavalier E., Reginster J.Y. Vitamin D and osteosarcopenia: an update from epidemiological studies. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20 (6): 498–503. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000411>

Для корреспонденции

Николаева Юлия Владимировна – кандидат технических наук, доцент кафедры биотехнологии и технологии продуктов биоорганического синтеза ФГБОУ ВО «МГУПП»
 Адрес: 125080, Российская Федерация, г. Москва, Волоколамское ш., д. 11
 Телефон: (499) 750-01-11, доб. 72-01, 65-6
 E-mail: organikamgupp@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2961-8942>

Нечаев А.П.¹, Самойлов А.В.², Бессонов В.В.³, Николаева Ю.В.¹, Тарасова В.В.¹,
 Пилипенко О.В.¹

Влияние антиоксидантов в нативной и мицеллированной формах на сроки годности эмульсионного жирового продукта

Influence of antioxidants in native and micelled forms on the shelf life of the emulsion fat product

Nechaev A.P.¹, Samoylov A.V.², Bessonov V.V.³, Nikolaeva Yu.V.¹, Tarasova V.V.¹, Pilipenko O.V.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, г. Москва, Российская Федерация

² Акционерное общество «Акванова РУС», 141983, Московская область, г. Дубна, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 109240, г. Москва, Российская Федерация

¹ Moscow State University of Food Production, 125080, Moscow, Russian Federation

² JSC "Aquanova RUS", 141983, Moscow Region, Dubna, Russian Federation

³ Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

Эмульсионные жировые продукты вследствие наличия водной фазы более подвержены окислительной порче, чем чистые масла и жиры, что требует использования антиоксидантов. Исходя из социального запроса на использование в пищевой промышленности природных антиоксидантов распространение получают токоферолы, их смеси, а также аскорбиновая кислота. Однако большинство натуральных антиоксидантов (витамины, растительные экстракты) имеет более низкую антиокислительную активность в жирах, чем синтетические, и требует внесения большего количества в продукт, что может негативно сказаться на его органолептических свойствах и стоимости готового эмульсионного жирового продукта. Одним из путей решения этой проблемы является использование новых мицеллированных форм антиоксидантов.

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Нечаев А.П., Самойлов А.В., Бессонов В.В., Николаева Ю.В., Тарасова В.В., Пилипенко О.В. Влияние антиоксидантов в нативной и мицеллированной формах на сроки годности эмульсионного жирового продукта // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 101–109. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10070

Статья поступила в редакцию 28.04.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Nechaev A.P., Samoylov A.V., Bessonov V.V., Nikolaeva Yu.V., Tarasova V.V., Pilipenko O.V. Influence of antioxidants in native and micelled forms on the shelf life of the emulsion fat product. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 101–9. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10070 (in Russian)

Received 28.04.2020. **Accepted** 20.09.2020.

Мицеллирование различных видов водо- и жирорастворимых антиоксидантов позволяет повысить их удельную активность, что связано, по-видимому, с увеличением относительной поверхности взаимодействия в среде продукта. Разработка эмульсионных жировых продуктов с использованием новых технологических форм природных антиоксидантов с целью увеличения их сроков годности является актуальной и практически значимой.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности действия природных антиоксидантов в нативной и мицеллированной формах в рецептуре маргарина.

Материал и методы. В качестве объектов исследования были выбраны антиоксиданты (токоферолы, экстракт розмарина и аскорбиновая кислота) в нативной и мицеллированной формах для их внесения в маргарин с массовой долей жира 82%. В процессе хранения маргарина в его жировой фазе определяли перекисное и анизидиновое число в динамике.

Результаты. Получены экспериментальные данные о воздействии исследуемых антиоксидантов различной технологической формы на образование первичных и вторичных продуктов окисления в маргарине в процессе хранения. Было определено, что введение мицеллированных форм различных антиоксидантов в маргарин в концентрации 0,015–0,03% наиболее эффективно замедляет образование продуктов окисления по сравнению с использованием их нативных форм в эквивалентном по активным веществам количестве (в среднем в 2 раза в периоде хранения 10 мес при температуре 23 ± 3 °C).

Заключение. Экспериментально установлено, что использование мицеллированных форм токоферолов, аскорбиновой кислоты и экстракта розмарина позволяет более эффективно создавать эмульсионные жировые продукты с увеличенным сроком годности.

Ключевые слова: антиоксиданты, токоферолы, аскорбиновая кислота, экстракт розмарина, мицеллирование, маргарин, окисление, срок годности

Emulsion fat products due to the presence of the aqueous phase are more prone to oxidative damage than pure oils and fats, which requires the use of antioxidants. Based on a social request for the use of natural antioxidants in the food industry, tocopherols, their mixtures, as well as ascorbic acid are widespread. However, most natural antioxidants (vitamins, plant extracts) have lower antioxidant activity in fats than synthetic ones and require more incorporation into the product, which can negatively affect its organoleptic properties and the cost of the finished emulsion fat product. One way to solve this problem is to use new micellized forms of antioxidants. The micellization of various types of water- and fat-soluble antioxidants can increase their specific activity, which is apparently associated with an increase in the relative interaction surface in the product. The development of emulsion fat products using new technological forms of natural antioxidants in order to increase their shelf life is relevant and practically significant for the food industry.

The aim of the study was a comparative assessment of the effectiveness of natural antioxidants in native and micellized forms in the margarine formulation.

Material and methods. Antioxidants (tocopherols, rosemary extract and ascorbic acid) in the native and micellized forms were selected as objects of the study for their introduction into margarine with a mass fraction of fat of 82%. Peroxide Value and p-anizidin Value were determined in dynamics during storage of margarine in its fatty phase.

Results. Experimental data have been obtained on the action of the studied antioxidants in various technological forms on the formation of primary and secondary oxidation products in margarine during storage at the temperature 23 ± 3 °C. It was determined that the introduction of micellized forms of various antioxidants into margarine at a concentration of 0.015–0.03% most effectively slows down the formation of oxidation products compared to using their native forms in an amount equivalent to the active substances.

Conclusion. It has been experimentally established that the use of micellized forms of tocopherols, ascorbic acid and rosemary extract allows more efficient creation of emulsion fat products with an extended shelf life.

Keywords: antioxidants, tocopherols, ascorbic acid, rosemary extract, micellization, margarine, oxidation, shelf life

Эмульсионные жировые продукты, к которым относятся маргарины, требуют специальных условий хранения вследствие особенностей состава и структуры, которые повышают риск окисления липидов. Нестой-

кость жиров при хранении проявляется в их прогоркании и осаливании и даже приводит к их непригодности для употребления в пищу. В результате таких изменений происходит потеря эссенциальных нутриентов, измене-

ние вкуса, цвета и консистенции маргарина, что негативно отражается на его пищевой ценности и приводит к снижению сроков годности [1–3].

Среди прочих мер использование антиокислителей позволяет продлить срок хранения эмульсионных жировых продуктов. Их действие основано на ингибировании или прерывании свободнорадикального самоокисления триглицеридов, они действуют как акцепторы свободных радикалов, за счет чего прерывают окисление на начальной стадии [4–6]. Для предотвращения окислительной порчи жировых продуктов используют синтетические и натуральные антиоксиданты [7]. В качестве синтетических антиоксидантов наибольшее практическое применение в мире получили лишь некоторые производные фенола. Это объясняется жесткостью требований законодательных органов разных стран к применению таких синтетических антиоксидантов. В связи с этим актуален поиск новых активных ингредиентов, оказывающих не только технологический эффект в пищевых продуктах, но и обладающих физиологическим действием на состояние здоровья человека, создание новых технологий

пищевой продукции с заданными свойствами [8–11]. В последнее время наблюдается тенденция к применению антиокислителей, которые при определенных условиях могут иметь физиологическое, а не только технологическое действие (в зависимости от их количества в продукте). Это обусловлено не столько технологическими особенностями таких антиоксидантов, сколько анализом потребительских предпочтений. В настоящее время в качестве таких природных антиоксидантов применяют токоферолы, аскорбиновую кислоту, растительные экстракты и др. [12–13]. Последнее время в связи с тенденцией к созданию «чистой» этикетки продуктов большую популярность приобретают растительные экстракты. Среди них экстракт розмарина, обладающий высокой антиоксидантной активностью, которая обусловлена наличием фенольных дитерпенов, карнозола и карнозиновой кислоты [14]. Экстракт розмарина как антиоксидант, блокируя свободные радикалы, не теряет свою активность в отличие от других антиоксидантов. В сочетании с аскорбилпальмитатом он проявляет синергические свойства [8, 15].

Содержание нативных и мицеллированных форм антиокислителей в образцах маргарина

The content of native and micellized forms of antioxidants in margarine samples

Образец, № No. sample	Маркировка образца Labeling of the sample	Активное вещество Active substance	Фактическое количество активного вещества в добавке, мг/100 г Actual amount of active substance in the additive, mg/100 g	Дозировка добавки в маргарин, % Dosage of the additive in margarine, %	Расчетное количество активного вещества в маргарине, мг/кг Calculated amount of active substance in the margarine, mg/kg
<i>Мицеллированная форма</i>					
1	Контроль	–	–	–	–
2	миц АК + Т 0,015%	Аскорбиновая кислота	10,02	0,01500	15,0
		Смесь α-, β-, γ-, δ-токоферолов	6,51		9,8
3	миц АК + Т 0,02%	Аскорбиновая кислота	10,02	0,02000	20,0
		Смесь α-, β-, γ-, δ-токоферолов	6,51		13,0
4	миц АК + Т 0,03%	Аскорбиновая кислота	10,02	0,03000	30,1
		Смесь α-, β-, γ-, δ-токоферолов	6,51		19,5
5	миц АК + Р + αТ 0,015%	Аскорбиновая кислота	10,04	0,01500	15,1
		α-Токоферол	0,51		0,8
		Карнозол + карнозиновая кислота	1,81		2,7
6	миц АК + Р + αТ 0,02%	Аскорбиновая кислота	10,04	0,02000	20,1
		α-Токоферол	0,51		1,0
		Карнозол + карнозиновая кислота	1,81		3,6
<i>Нативная форма</i>					
7	АК + Т 0,015% экв.	Аскорбиновая кислота	99,85	0,00150	15,0
		Смесь α-, β-, γ-, δ-токоферолов	70,10	0,00140	9,8
8	АК + Т 0,02% экв.	Аскорбиновая кислота	99,85	0,00200	20,0
		Смесь α-, β-, γ-, δ-токоферолов	70,10	0,00190	13,3
9	АК + Т 0,03% экв.	Аскорбиновая кислота	99,85	0,00300	30,0
		Смесь α-, β-, γ-, δ-токоферолов	70,10	0,00280	19,6
10	АК + Р + αТ 0,015% экв.	Аскорбиновая кислота	99,95	0,00150	15,0
		α-Токоферол	97,91	0,00008	0,8
		Карнозол + карнозиновая кислота*	20,12	0,00135	2,7
11	АК + Р + αТ 0,02% экв.	Аскорбиновая кислота	99,95	0,00200	20,0
		α-Токоферол	97,91	0,00010	1,0
		Карнозол + карнозиновая кислота*	20,12	0,00180	3,6

* – в нативном экстракте розмарина.

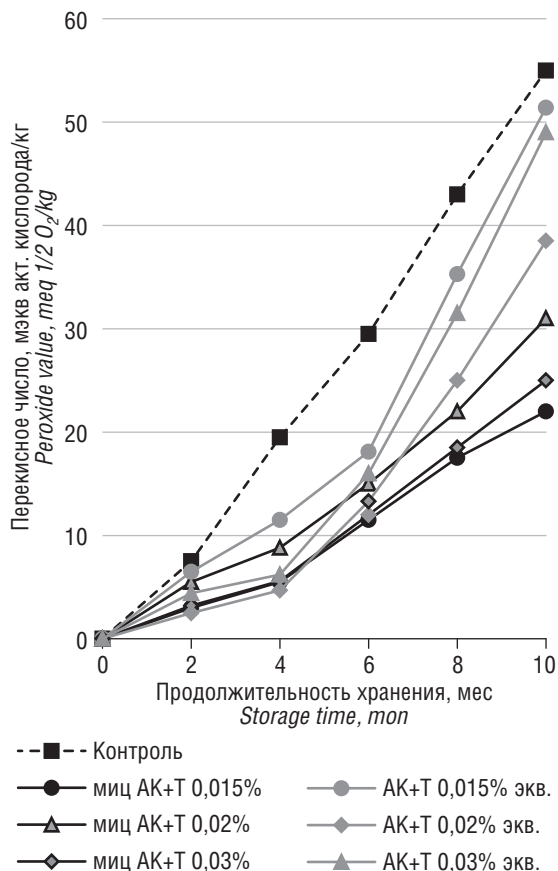


Рис. 1. Изменение значений перекисного числа жировой фазы маргарина с мицеллированной формой токоферолов и аскорбиновой кислоты и нативными эквивалентами в течение 10 мес хранения при комнатной температуре

Fig. 1. Change in peroxide value of the fat phase of margarine with the micelle form of tocopherols and ascorbic acid and native equivalents for 10 months' storage at room temperature

Антиоксиданты имеют свойство окисляться при контакте с кислородом воздуха во время дозирования и внесения, а также расходуются в процессе окисления при производстве и хранении продукта [16]. При этом зачастую необходимо увеличивать дозировку антиокислителя вплоть до максимально допустимой.

Поскольку в последнее время большой интерес исследователей вызывает изучение возможности снижения дозировок активных веществ пищевых добавок и биологически активных соединений при их применении в продуктах, одним из современных способов получения специальных форм антиокислителей является технология мицеллирования. Мицеллирование – это способ инкапсулирования веществ (как жидких, так и сухих) в мицеллу размером 30–100 нм. Структура такой мицеллы повторяет структуру физиологической мицеллы, которая образуется в организме человека во время процесса пищеварения и отвечает за усвояемость пищевых веществ. Преимущество технологии заключается в том, что в амфифильном коллоидном растворе мицеллы позволяют сохранить активные ве-

щества внутри себя при различных воздействиях окружающей среды, не меняя его физических и химических свойств [14]. При такой технологии в одной мицелле можно сочетать, например, жирорастворимые токоферолы, являющиеся истинными антиоксидантами, с водорастворимой аскорбиновой кислотой, являющейся синергистом к токоферолам. Таким образом, получают жиро-водорастворимые комплексные антиокислители, которые можно вводить в эмульсионные жировые продукты как через водную, так и через жировую фазы [17, 18].

В связи с этим разработка эмульсионных жировых продуктов с использованием новых форм природных антиоксидантов с целью увеличения их сроков годности является актуальной и практически значимой для пищевой промышленности.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности действия природных антиоксидантов в нативной и мицеллированной формах в рецептуре маргарина.

Материал и методы

В качестве объектов исследования были выбраны антиоксиданты в нативной и мицеллированной формах для их внесения в маргарин с массовой долей жира 82%:

- аскорбиновая кислота в нативной форме (Nenap Lvyuan Pharmaceutical);
- смесь α -, β -, γ -, δ -токоферолов в нативной форме (Frutarom);
- α -токоферол в нативной форме (BASF);
- экстракт розмарина, содержащий в качестве активных веществ карнозол и карнозиновую кислоту в нативной форме (Synthite);
- смесь α -, β -, γ -, δ -токоферолов и аскорбиновой кислоты в мицеллированной форме «NovaSOL®CT» (АО «Акванова РУС», РФ);
- смесь α -токоферола, экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты в мицеллированной форме «NovaSOL®КОФ Р» (АО «Акванова РУС», РФ).

Мицеллированные формы антиокислителей, их состав и соотношение компонентов были разработаны компанией АО «Акванова РУС», технология мицеллирования запатентована [19]. По данной технологии выпускаются различные биологически активные и пищевые добавки. Наиболее востребованными на рынке антиокислителями являются токоферолы. Экстракт розмарина представляет интерес как обладающий высокой антиокислительной активностью за счет содержания карнозола и карнозиновой кислоты, позволяя сформировать при этом «чистую» этикетку готового продукта. В данном исследовании рассматриваются обладающие максимальной антиокислительной активностью соотношения токоферолов или экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты как синергиста к ним. На этапе разработки антиокислительная активность мицеллированных антиоксидантов оценивалась различными методами: определение их

тролоксогового эквивалента DPPH-методом, определение скорости роста перекисного (ПЧ) и анизидинового числа (АЧ) и индукционного периода в модельных жирах (например, пальмовое масло) с внесенными антиокислителями.

Выбранные для настоящего исследования мицеллированные антиокислители являются серийно выпускаемыми пищевыми добавками. Количественный анализ содержания активных веществ в мицеллированных и нативных антиокислителях осуществлялся в лаборатории АО «Акванова РУС» с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) на приборе серии «Prominence» со спектрофотометрическим детектором SPD-20A (Shimadzu, Япония). Количество аскорбиновой кислоты определяли по ГОСТ Р EN 14130-2010 «Продукты пищевые. Определение витамина С с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии», токоферолов – по ГОСТ EN 12822-2014 «Продукты пищевые. Определение содержания витамина Е (α -, β -, γ - и δ -токоферолов) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии». Для анализа содержания карнозола и карнозиновой кислоты методом ВЭЖХ использовали колонку C18 AQ Gist (100 \times 3). Для растворения аналита использовали 0,1% раствор ортофосфорной кислоты в метаноле. Элюент – 35% 1% водного раствора ортофосфорной кислоты и 65% 100% ацетонитрила, скорость потока 0,5 см³/мин, объем инъекции 10 мм³, температура термостата колонки – 30 °С. В качестве образца контроля использовали аналитические стандарты компании «Sigma-Aldrich» (CAS Nr. 5957-80-2 и 3650-09-7).

Образцы маргарина 82% жирности получали на лабораторной установке «Sthephan UMC 5» (Sthephan, Германия) путем смешивания расплавов сбалансированных по жирнокислотному составу (ω -6/ ω -3 = 10/1) растительных масел (пальмовое/кокосовое/подсолнечное/рапсовое в соотношении 50/5/10/35) с внесенным эмульгатором моно- и диглицеридами жирных кислот (0,2%) и жирорастворимым ароматизатором сливочного масла (0,03%), медленного введения водной фазы с предварительно растворенными солью (0,2%), консервантом сорбатом калия (0,1%), регулятором кислотности лимонной кислотой (0,025%), красителем β -каротином (0,00015%) при температуре 60 °С в течение 5 мин и дальнейшего тонкого эмульгирования в течение 1 мин с последующим охлаждением эмульсии при перемешивании до 10–15 °С и структурообразованием полученного маргарина в течение 24 ч при 5 °С.

В жировую и/или водную фазу маргарина вносили антиоксиданты (нативную смесь токоферолов, нативный α -токоферол, нативный экстракт розмарина, мицеллированную форму токоферолов и аскорбиновой кислоты, мицеллированную форму α -токоферола, экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты – в жировую фазу, нативную аскорбиновую кислоту – в водную фазу). Контрольным образцом служил маргарин без внесения антиоксидантов. Объекты исследования закладывали на хранение при температуре

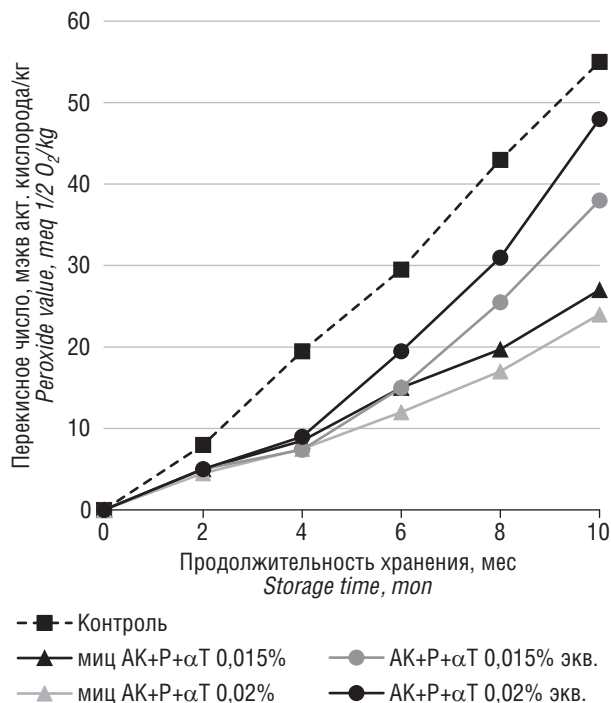


Рис. 2. Изменение перекисного числа жировой фазы маргарина с мицеллированной формой α -токоферола, экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты и нативными эквивалентами в течение 10 мес хранения при комнатной температуре

Fig. 2. Change in peroxide value of the fat phase of margarine with the micelle form of α -tocopherol, extract of rosemary and ascorbic acid and native equivalents for 10 months' storage at room temperature

23 \pm 3 °С в герметичной таре в течение 10 мес. Показатели окислительной порчи в жировой фазе исследуемого объекта определяли с периодичностью 1 раз в 2 мес.

Жировую фазу маргарина для определения показателей окислительной порчи выделяли по ГОСТ 32188-2013 «Маргарины. Общие технические условия». ПЧ, мэкв активного кислорода на 1 кг, жировой фазы маргарина определяли титриметрическим методом по ГОСТ 26593-85 «Масла растительные. Метод измерения перекисного числа». Определение АЧ, ед. жировой фазы проводили по ГОСТ 31756-2012 «Жиры и масла животные и растительные. Определение анизидинового числа». Измерения проводили не менее чем в 2-кратной повторности. В ходе статистической обработки методом экспериментальных данных определяли среднеарифметические значения определяемой величины.

Результаты

Исходя из рекомендаций по использованию готовых пищевых добавок были выбраны дозировки антиокислителей: мицеллированная форма токоферолов и аскорбиновой кислоты – 0,015; 0,02 и 0,03% и мицеллированная

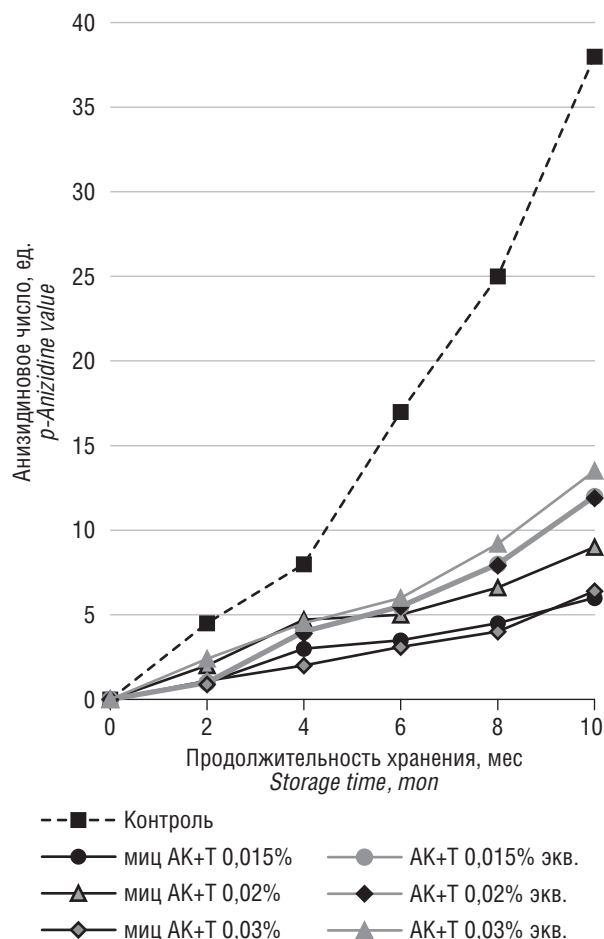


Рис. 3. Изменение значений анизидинового числа жировой фазы маргарина с мицеллированной формой токоферолов и аскорбиновой кислоты и нативными эквивалентами в течение 10 мес хранения при комнатной температуре

Fig. 3. Change in p-anizidine value of the fat phase of margarine with the micelle form of tocopherols and ascorbic acid and native equivalents for 10 months' storage at room temperature

форма α -токоферола, экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты – 0,015 и 0,02% к массе маргарина. Нативную и мицеллированную форму антиоксидантов вносили в экспериментальные образцы в количествах, обеспечивающих одинаковые концентрации активных веществ. Содержание активных веществ в нативной и мицеллированной формах подтверждали аналитически. Контролем служил маргарин без антиоксидантов. Дозировки нативных и мицеллированных форм антиоксидантов представлены в таблице.

Накопление в динамике первичных продуктов окисления жиров в процессе хранения образцов маргарина, оцененное по изменению ПЧ в его жировой фазе, представлено на рис. 1, 2.

В процессе хранения маргаринов также происходит накопление вторичных продуктов окисления, которое коррелирует с образованием прогорклого привкуса продукта, поэтому для определения их содержания

в ходе эксперимента проводилось измерение АЧ выделенного из маргарина жира, результаты представлены на рис. 3, 4.

Обсуждение

Как видно на рис. 1–4, антиоксиданты в нативной и мицеллированной формах снижали скорость роста первичных и вторичных продуктов окисления в маргарине, что свидетельствует об их положительном антиоксидантном действии. Так, через 10 мес хранения в контрольном образце маргарина значения ПЧ и АЧ были максимальными среди всех образцов и составили 54,68 мэкв акт. кислорода/кг и 37,44 ед. соответственно. При сравнении нативных и мицеллированных форм антиоксидантов в эквивалентных дозировках можно отметить, что все образцы маргарина с внесенными мицеллированными формами антиоксидантов имели в динамике более низкие значения ПЧ и АЧ, чем образцы с их нативными формами. Так, через 10 мес хранения значение ПЧ в образцах с мицеллированной формой токоферолов и аскорбиновой кислоты в зависимости от дозировки было в 1,7–2,7 раза ниже, чем у контрольного, тогда как в образцах с эквивалентным содержанием нативных форм – всего в 1,1–1,5 раза ниже. Снижение роста АЧ в образцах с мицеллированной формой токоферолов и аскорбиновой кислоты имело аналогичную тенденцию: в случае образцов с мицеллированными формами антиоксидантов оно было в 4,1–6,4 раза ниже, чем в контрольном, тогда как с нативными формами – всего в 2,6–2,9 раза в зависимости от дозировки. При сравнительном анализе образцов с мицеллированной формой α -токоферола, экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты в различных дозировках ПЧ через 10 мес хранения было в 2–2,2 раза ниже, чем в контрольном, а в образцах с его нативными эквивалентами – в 1,2–1,5 раза ниже. АЧ в образцах с мицеллированной формой α -токоферола, экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты было в 9,0–11,2 раза ниже, а в образцах с его нативными эквивалентами – в 2,9–6,1 раза ниже, чем у контрольного.

Анализ влияния концентрации нативных и мицеллированных форм антиоксидантов на снижение скорости роста первичных и вторичных продуктов окисления жировой фазы маргарина показывает, что не всегда имеется прямая зависимость снижения скорости их роста от увеличения концентрации соответствующих добавок. Это может быть связано с влиянием носителей – поверхностно-активных веществ, использованных в составе мицеллы, а также с достаточно низкими дозировками добавок в целом в пересчете на активные вещества (см. таблицу). В целом же во всех экспериментах скорость накопления продуктов окисления была ниже для образцов маргаринов с мицеллированными формами антиоксидантов по сравнению с нативными вне зависимости от их концентрации в продукте.

Таким образом, внесенные антиоксиданты в мицеллированной форме, в сравнении с контрольным образцом и нативными формами антиоксидантов в эквивалентном количестве способствовали замедлению накопления первичных и вторичных продуктов окисления, что характеризовалось меньшими значениями ПЧ и АЧ на протяжении всего периода хранения. Это может быть обусловлено более тонким распределением мицелл в водной и жировой фазах маргарина, а также их адсорбцией на поверхности раздела фаз эмульсии. Также медленное высвобождение активных веществ из мицелл в процессе хранения маргарина могло способствовать их более плавному расходованию на прерывание свободнорадикальной реакции окисления по сравнению с нативными формами антиоксидантов.

Заключение

Исследована устойчивость маргаринов к окислению с мицеллированными и нативными антиоксидантами в процессе его хранения. По изменению ПЧ и АЧ в динамике показано, что мицеллированная форма аскорбиновой кислоты и токоферолов и мицеллированная форма аскорбиновой кислоты, токоферола и экстракта розмарина существенно замедляют окислительную порчу продукта в сравнении с нативными формами аналогичных антиоксидантов в эквивалентных по активным веществам дозировках. Внесение в маргарины антиоксидантов в мицеллированной форме будет эффективно способствовать пролонгации срока их годности.

Сведения об авторах

Нечаев Алексей Петрович (Aleksey P. Nechaev) – доктор технических наук, профессор, ФГБОУ ВО «МГУПП» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: organikamgupp@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2442-1614>

Самойлов Анатолий Владимирович (Anatoly V. Samoylov) – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник АО «Акванова РУС» (Московская область, Дубна, Российская Федерация)

E-mail: a.samoylov@kima-ltd.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6007-6811>

Бессонов Владимир Владимирович (Vladimir V. Bessonov) – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: bessonov@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3587-5347>

Николаева Юлия Владимировна (Yulia V. Nikolaeva) – кандидат технических наук, доцент кафедры биотехнологии и технологии продуктов биоорганического синтеза ФГБОУ ВО «МГУПП» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: organikamgupp@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2961-8942>

Тарасова Вероника Владимировна (Veronika V. Tarasova) – кандидат технических наук, доцент, доцент кафедры биотехнологии и технологии продуктов биоорганического синтеза ФГБОУ ВО «МГУПП» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sod@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9666-0681>

Пилипенко Олеся Владимировна (Olesya V. Pilipenko) – студент кафедры биотехнологии и технологии продуктов биоорганического синтеза ФГБОУ ВО «МГУПП» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: lesya.2902@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5935-4757>

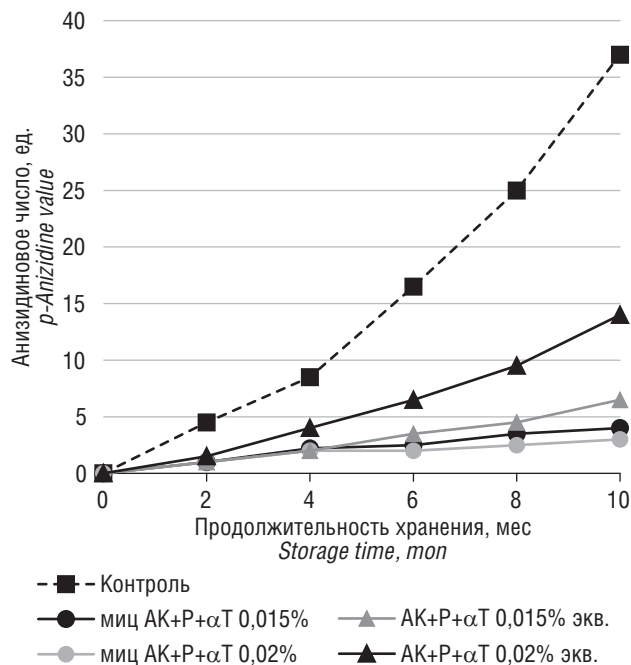


Рис. 4. Изменение значений анизидинового числа жировой фазы маргарина с мицеллированной формой α-токоферола, экстракта розмарина и аскорбиновой кислоты и нативными эквивалентами в течение 10 мес хранения при комнатной температуре

Fig. 4. Change in p-anizidine value of the fat phase of margarine with the micelle form of α-tocopherol, extract of rosemary and ascorbic acid and native equivalents for 10 months' storage at room temperature

Литература

- Lounis S.B.A., Mekimene L., Mazi D. et al. Nutritional quality and safety of algerian margarines: Fatty acid composition, oxidative stability and physicochemical properties // *Mediterr. J. Nutr. Metab.* 2018. Vol. 11, N 3. P. 331–342. DOI: <https://doi.org/10.3233/MNM-18208>
- Koohikamali S., Alam M.S. Improvement in nutritional quality and thermal stability of palm olein blended with macadamia oil for deep-fat frying application // *J. Food Sci. Technol.* 2019. Vol. 56, N 11. P. 5063–5073. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03979-0>
- Sahraee S., Milani J.M., Regenstejn J.M., Kafil H.S. Protection of foods against oxidative deterioration using edible films and coatings: a review // *Food Biosci.* 2019. Vol. 32. Article ID 100451. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2019.100451>
- Демидов И.Н. Образование карбонилсодержащих соединений на начальных стадиях окисления подсолнечного масла // *Масложирная промышленность.* 2003. № 3 (2). С. 49–50.
- Нечаев А.П. и др. *Пищевая химия.* Санкт-Петербург: ГИОРД, 2015. 668 с.
- О’Брайен Р. Жиры и масла. Производство, свойства, применение. 3-е изд., перераб. и доп. / пер. с англ. Д.В. Широкова и др. Санкт-Петербург: Профессия, 2007. 752 с.
- Никифорова Т.А., Губасова Т.Н. Индустрия пищевых добавок: состояние и перспективы развития. Инновационная политика // *Пищевая промышленность.* 2014. № 3. С. 8–13.
- Rahila M.P., Nath B.S., Naik N.L., Pushpadass H.A., Manjunatha M., Franklin M.E.E. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) extract: a source of natural antioxidants for imparting autoxidative and thermal stability to ghee // *J. Food Process. Preserv.* 2019. Vol. 42, N 2. Article ID e13443. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpp.13443>
- Taghinia P., Khodaparast M.H.H., Ahmadi M. Free and bound phenolic and flavonoid compounds of *Ferula persica* obtained by different extraction methods and their antioxidant effects on stabilization of soybean oil // *J. Food Meas. Charact.* 2019. Vol. 13, N 14. P. 2980–2987. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-019-00218-0>
- Wu G.C., Chang C., Hong C.C., Zhang H., Huang J.H., Jin Q.Z., Wang X.G. Phenolic compounds as stabilizers of oils and anti-oxidative mechanisms under frying conditions: a comprehensive review // *Trends Food Sci. Technol.* 2019. Vol. 92. P. 33–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2019.07.043>
- Gouvinhas I., Santos R.A., Queiroz M., Leal C., Saavedra M.J., Dominguez-Perles R., Rodrigues M., Barros A.I.R.N.A. Monitoring the antioxidant and antimicrobial power of grape (*Vitis vinifera* L.) stems phenolics over long-term storage // *Ind. Crops Prod.* 2018. Vol. 126. P. 83–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.10.006>
- Garcia-Perez A., Munoz-Hernandez J.E., Guzman-Corona C., Ceron-Garcia A., Ozuna C., Sosa-Morales M.E. Performance of individual antioxidants and their blend during repeated frying of tortilla chips // *J. Food Process. Preserv.* 2019. Vol. 43, N 12. Article ID e14263. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpp.14263>
- Lu T., Shen Y., Wang J.H., Xie H.K., Wang Y.F., Zhao Q. et al. Improving oxidative stability of flaxseed oil with a mixture of antioxidants // *J. Food Process. Preserv.* 2019. Vol. 44, N 3. Article ID e14355. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpp.14355>
- Наумова Н.Л. Антиоксидантные свойства пищевой добавки *Novasol rosemary* // *Вестник Алтайского государственного аграрного университета.* 2015. № 3 (125). С. 152–156.
- Masudta T., Inaba Y., Takeda Y. Antioxidant mechanisms of carnosic acid: structural identification of two oxidation products // *J. Agric. Food.* 2001. Vol. 49, N 11. P. 5560–5565. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf1010693i>
- Топникова Е.В., Иванов Н.В., Кустова Т.П. Методы определения продуктов окислительной порчи в сливочном масле и спредах // *Сыроделие и маслоделие.* 2012. № 2. С. 49–51.
- Самойлов А.В. Влияние антиокислителей в мицеллированной форме на продление сроков годности мучных кондитерских изделий // *Кондитерское и хлебопекарное производство.* 2019. № 7–8. С. 40–44.
- Самойлов А.В. Исследование влияния антиокислителей в мицеллированной форме на устойчивость к окислению майонеза // *Масла и жиры.* 2016. № 11–12. С. 17–19.
- Патент RU 2303036. Солюбилизат из аскорбиновой кислоты и эмульгатора, смесь солюбилизаторов, способ изготовления солюбилизата и его применение (варианты) / Бенам Д.

References

- Lounis S.B.A., Mekimene L., Mazi D., et al. Nutritional quality and safety of algerian margarines: Fatty acid composition, oxidative stability and physicochemical properties. *Mediterr J Nutr Metab.* 2018; 11 (3): 331–42. DOI: <https://doi.org/10.3233/MNM-18208>
- Koohikamali S., Alam M.S. Improvement in nutritional quality and thermal stability of palm olein blended with macadamia oil for deep-fat frying application. *J Food Sci. Technol.* 2019; 56 (11): 5063–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-019-03979-0>
- Sahraee S., Milani J.M., Regenstejn J.M., Kafil H.S. Protection of foods against oxidative deterioration using edible films and coatings: a review. *Food Biosci.* 2019; 32: 100451. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2019.100451>
- Demidov I.N. Formation of carbonyl-containing compounds at the initial stages of sunflower oil oxidation. *Maslozhirovaya promyshlennost’ [Fat and Oil Industry].* 2003; 3 (2): 49–50. (in Russian)
- Nechaev A.P. *Food Chemistry.* Saint Petersburg: GIORD, 2015: 668 p. (in Russian)
- O’Brayen R. *Fats and Oils. Production, Properties, Application.* 3rd ed. rev. and add. Translation from English by D.V. Shirokov, et al. Saint Petersburg: Professiya, 2007: 752 p. (in Russian)
- Nikiforova T.A., Gubasova T.N. Food additives industry: state and prospects of development. *Innovation policy. Pishchevaya promyshlennost’ [Food Industry].* 2014; (3): 8–13. (in Russian)
- Rahila M.P., Nath B.S., Naik N.L., Pushpadass H.A., Manjunatha M., Franklin M.E.E. Rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) extract: a source of natural antioxidants for imparting autoxidative and thermal stability to ghee. *J Food Process Preserv.* 2019; 42 (2): e13443. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpp.13443>
- Taghinia P., Khodaparast M.H.H., Ahmadi M. Free and bound phenolic and flavonoid compounds of *Ferula persica* obtained by different extraction methods and their antioxidant effects on stabilization of soybean oil. *J Food Meas Charact.* 2019; 13 (14): 2980–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11694-019-00218-0>
- Wu G.C., Chang C., Hong C.C., Zhang H., Huang J.H., Jin Q.Z., Wang X.G. Phenolic compounds as stabilizers of oils and anti-oxidative mechanisms under frying conditions: a comprehensive review. *Trends Food Sci Technol.* 2019; 92: 33–45. DOI: <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2019.07.043>
- Gouvinhas I., Santos R.A., Queiroz M., Leal C., Saavedra M.J., Dominguez-Perles R., Rodrigues M., Barros A.I.R.N.A. Monitoring the antioxidant and antimicrobial power of grape (*Vitis vinifera* L.) stems phenolics over long-term storage. *Ind Crops Prod.* 2018; 126: 83–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.10.006>
- Garcia-Perez A., Munoz-Hernandez J.E., Guzman-Corona C., Ceron-Garcia A., Ozuna C., Sosa-Morales M.E. Performance of individual antioxidants and their blend during repeated frying of tortilla chips. *J Food Process Preserv.* 2019; 43 (12): e14263. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpp.14263>
- Lu T., Shen Y., Wang J.H., Xie H.K., Wang Y.F., Zhao Q., et al. Improving oxidative stability of flaxseed oil with a mixture of anti-

- oxidants. *J Food Process Preserv.* 2019; 44 (3): e14355. DOI: <https://doi.org/10.1111/jfpp.14355>
14. Naumova N.L. Antioxidant properties of Novasol rosemary food Supplement. *Vestnik Altayskogo gosudarstvennogo agrarnogo universiteta* [Bulletin of the Altai State Agrarian University]. 2015; 3 (125): 152–6. (in Russian)
 15. Masudta T., Inaba Y., Takeda Y. Antioxidant mechanisms of carnosic acid: structural identification of two oxidation products. *J Agric Food.* 2001; 49 (11): 5560–5. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf010693i>
 16. Topnikova E.V., Ivanov N.V., Kustova T.P. Methods of determination of products of oxidative damage in the butter and spreads. *Syrodelle i maslodelie* [Cheese and Butter Making]. 2012; (2): 49–51. (in Russian)
 17. Samoylov A.V. The effect of antioxidants in micellar form to the extension of the shelf life of flour confectionery products. *Konditerskoe i hlebopekarnoe proizvodstvo* [Confectionery and Bakery Production]. 2019; (7–8): 40–4. (in Russian)
 18. Samoylov A.V. Research of influence of antioxidants in micellar form in the oxidation stability of mayonnaise. *Masla i zhiry* [Oils and Fats]. 2016; (11–12): 17–9. (in Russian)
 19. Patent RU 2303036. Solubilizate from ascorbic acid and an emulsifier, a mixture of solubilizates, a method for making solubilizate and its application (options). Behnam D. (in Russian)

Для корреспонденции

Туршатов Михаил Владимирович – кандидат технических наук, заведующий лабораторией технологии спиртового производства ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 111033, Российская Федерация, г. Москва, ул. Самокатная, д. 4Б
 Телефон: (495) 361-71-90
 E-mail: lab78@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-1277-5498>

Абрамова И.М.¹, Бессонов В.В.², Богачук М.Н.², Кривченко В.А.¹, Макаренко М.А.², Сокуренок М.С.², Соловьев А.О.¹, Туршатов М.В.¹, Шевякова Л.В.²

Пути повышения пищевой ценности зерновой клетчатки спиртового производства

Ways of nutritional value increasing of distillery grain fiber

Abramova I.M.¹, Bessonov V.V.², Bogachuk M.N.², Krivchenko V.A.¹, Makarenko M.A.², Sokurenko M.S.², Solovyov A.O.¹, Turshatov M.V.¹, Shevyakova L.V.²

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт пищевой биотехнологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 111033, г. Москва, Российская Федерация

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

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Food Biotechnology – a Branch of the Federal Research Centre for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 111033, Moscow, Russian Federation

² Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, 109240, Moscow, Russian Federation

В процессе переработки зерна на спирт практически расходуются только углеводы, представленные в основном в виде крахмала. Остальные компоненты (белок, жиры, клетчатка, минеральные вещества) транзитом переходят в зерновую клетчатку, оставшуюся после отгонки спирта из бражки. По своим показателям зерновая клетчатка спиртового производства превосходит пшеничные отруби, так как в процессе переработки она обогащается биомассой спиртовых дрожжей. Кроме того, существует технологическая возможность ее дополнительного обогащения белком, аминокислотами, витаминами за счет изменения режимов спиртового брожения.

Цель работы – провести исследования по влиянию режимов и условий спиртового брожения на состав зерновой клетчатки спиртового производства.

Материал и методы. В лабораторных условиях методом бродильной пробы из пшеницы при различных режимах брожения были получены образцы зерновой

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (№ 0529-2019-0066).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Абрамова И.М., Бессонов В.В., Богачук М.Н., Кривченко В.А., Макаренко М.А., Сокуренок М.С., Соловьев А.О., Туршатов М.В., Шевякова Л.В. Пути повышения пищевой ценности зерновой клетчатки спиртового производства // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 110–118. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10071

Статья поступила в редакцию 21.05.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. Research work on the preparation of the manuscript was carried out at the expense of the state task grant (No. 0529-2019-0066).

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

For citation: Abramova I.M., Bessonov V.V., Bogachuk M.N., Krivchenko V.A., Makarenko M.A., Sokurenko M.S., Solovyov A.O., Turshatov M.V., Shevyakova L.V. Ways of nutritional value increasing of distillery grain fiber. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 110–8. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10071 (in Russian)

Received 21.05.2020. **Accepted** 20.09.2020.

клетчатки спиртового производства. В полученных образцах определяли следующие показатели: белок по Барнштейну, сырой протеин, витамины В₁, В₂, В₆, Е, а также аминокислотный состав. В полупродуктах спиртового производства определяли объемную долю этилового спирта, массовую концентрацию сбраживаемых углеводов, концентрацию дрожжевых клеток.

Результаты и обсуждение. Исследования по влиянию дрожжей различных производителей на показатели брожения, рост биомассы и состав зерновой клетчатки показали преимущество расы Y-717 с точки зрения накопления спирта (11,5% об.), скорости сбраживания (56 ч) и концентрации дрожжевых клеток (260 млн/см³), которая оказалась на 15–30% больше, чем в других вариантах. Однако с точки зрения повышения содержания белка по Барнштейну и сырого протеина в образцах зерновой клетчатки с дрожжами Y-717 отмечен рост всего 3–4% по сравнению с другими вариантами, что связано со снижением концентрации дрожжей к 72 ч брожения за счет автолиза. Исследования по влиянию начальной концентрации дрожжей на рост биомассы, скорость брожения и показатели зерновой клетчатки показали, что при увеличении начальной концентрации дрожжей с 15 до 45 млн/см³ продолжительность брожения сокращается до 48 ч, рост биомассы на конец брожения составляет 20%, содержание белка в зерновой клетчатке увеличивается на 15%, витаминов В₁, В₂, В₆ и Е, а также аминокислот – на 13–17%.

Заключение. По результатам проведенных исследований показана технологическая возможность получения зерновой клетчатки спиртового производства с более высоким содержанием белка, аминокислот и витаминов за счет изменения режимов процесса брожения при переработке зернового сырья на спирт. В частности, за счет использования дрожжей с высокой скоростью роста, увеличения начальной концентрации дрожжевой биомассы, сокращения срока брожения и предотвращения автолиза дрожжей на стадии дображивания.

Ключевые слова: пищевые волокна, зерновая клетчатка спиртового производства, дрожжевая биомасса, сырой протеин, аминокислоты, витамины

In the process of grain processing for ethyl alcohol, practically only carbohydrates are consumed, which are presented mainly in the form of starch. The remaining components (protein, fats, fiber, minerals) in transit pass into the grain fiber remaining after distillation of the alcohol from the mash. Distillery grain fiber surpasses wheat bran in its indicators, since during the processing it is enriched with biomass of alcohol yeast. In addition, there is a technological possibility of its additional enrichment with protein, amino acids, and vitamins due to changes in the modes of alcoholic fermentation.

The aim of the work was to assess the influence of the mode and conditions of alcoholic fermentation on the composition of distillery grain fiber.

Material and methods. Under laboratory conditions, samples of grain fiber of alcohol production were obtained by the method of fermentation samples from wheat under various fermentation conditions. In the obtained samples, the following parameters were determined: protein according to Barnstein, crude protein, vitamins В₁, В₂, В₆, Е, as well as the amino acid composition. The volume fraction of ethyl alcohol, the mass concentration of fermentable carbohydrates, and the concentration of yeast cells were determined in intermediate products of alcohol production.

Results and discussion. Studies on the effect of yeast from various manufacturers on fermentation rates, biomass growth and grain fiber composition showed the advantage of race Y-717 in terms of alcohol accumulation (11.5% vol.), Fermentation rate (56 hours) and yeast cell concentration (260 million/cm³), which was 15–30% more than in other options. However, from the point of view of increasing the content of protein according to Barnstein and crude protein in samples of grain fiber with yeast Y-717, an increase of only 3–4% was noted compared with other options. This was associated with a decrease in the concentration of yeast by 72 h of fermentation due to autolysis. Studies on the influence of the initial yeast concentration on the growth of biomass, the fermentation rate and grain fiber indices showed that with an increase in the initial yeast concentration from 15 to 45 million/cm³, the fermentation time reduced to 48 h, the biomass growth at the end of fermentation was 20%, the protein in grain fiber increased by 15%, the content of vitamins В₁, В₂, В₆ and Е as well as amino acids increased by 13–17%.

Conclusion. According to the results of the studies, the technological possibility of enriching distillery grain fiber with protein, amino acids, and vitamins due to a change in the fermentation process during the processing of grain raw materials to alcohol is shown. In particular, this could be achieved through the use of yeast with a high growth rate, by increasing the concentration of yeast biomass, shortening the fermentation period and preventing yeast autolysis at the maturation stage.

Keywords: dietary fiber, distillery grain fiber, yeast biomass, crude protein, amino acids, vitamins

Пищевые волокна относятся к основным компонентам, необходимым для сбалансированного и здорового питания. Оптимальное поступление пищевых волокон в организм вносит существенный вклад в сохранение здоровья, в том числе за счет способности поддерживать функционирование желудочно-кишечного тракта [1, 2], предупреждать формирование нарушений обмена веществ (избытка массы тела, ожирения, гиперлипидемий) [3, 4], снижать риск сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний [5–7].

По данным литературы, для большинства населения дефицит пищевых волокон в суточном рационе составляет до 40–50% рекомендуемого уровня [8–10].

Основные источники пищевых волокон – крупы, цельнозерновой хлеб, овощи, фрукты. Наиболее высокое содержание клетчатки в отрубях зерновых культур.

Как известно, зерно относится к продуктам, все компоненты которого имеют потребительские свойства [11, 12]. Зерновые культуры: кукуруза, пшеница, рожь и др. – основное сырье для производства этилового спирта.

В процессе переработки зерна на спирт практически расходуются только углеводы, представленные в виде крахмала и небольшого количества свободных сахаров. Остальные компоненты (белок, жиры, клетчатка) транзитом переходят в зерновую клетчатку, оставшуюся

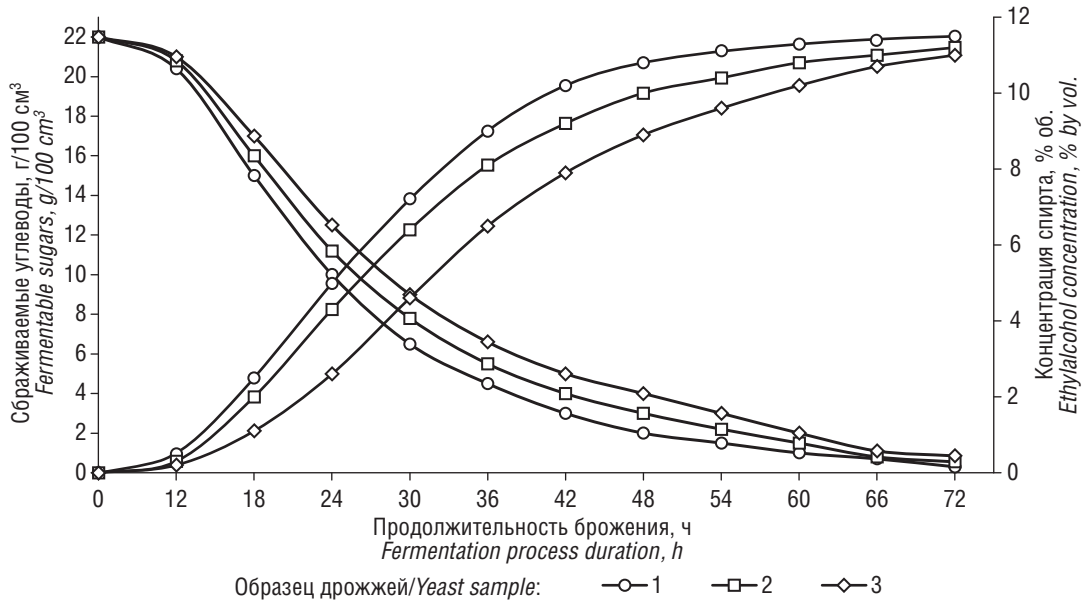


Рис. 1. Динамика накопления спирта и усвоения углеводов различными дрожжами

Fig. 1. Ethyl alcohol accumulation and carbohydrate consumption dynamics by various yeast

после отгонки спирта из бражки. Одновременно в процессе спиртового брожения зерновая клетчатка обогащается биомассой дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Дрожжи являются источником незаменимых аминокислот, витаминов группы В, витаминов Е, РР, D, ферментов, минеральных веществ (кальция, магния, цинка, железа, фосфора, селена) [13–15]. Пивные дрожжи и их экстракты, широко применяемые в качестве биологически активных добавок к пище, способствуют повышению сопротивляемости организма инфекционным заболеваниям, работоспособности, укреплению иммунитета, нормализации артериального давления, а также связыванию и выведению токсинов из организма [16–18].

Ранее был изучен состав зерновой клетчатки спиртового производства в зависимости от вида перерабатываемого зернового сырья [19]. Полученные данные свидетельствуют о ее преимуществе в сравнении с пшеничными отрубями и перспективности применения в качестве источника пищевых волокон.

Однако практический интерес представляет не только изучение качественных показателей зерновой клетчатки, но и разработка технологических методов ее обогащения белком, аминокислотами, витаминами за счет изменения режимов спиртового брожения.

В спиртовом производстве применяются дрожжи, обладающие различными свойствами по термотолерант-

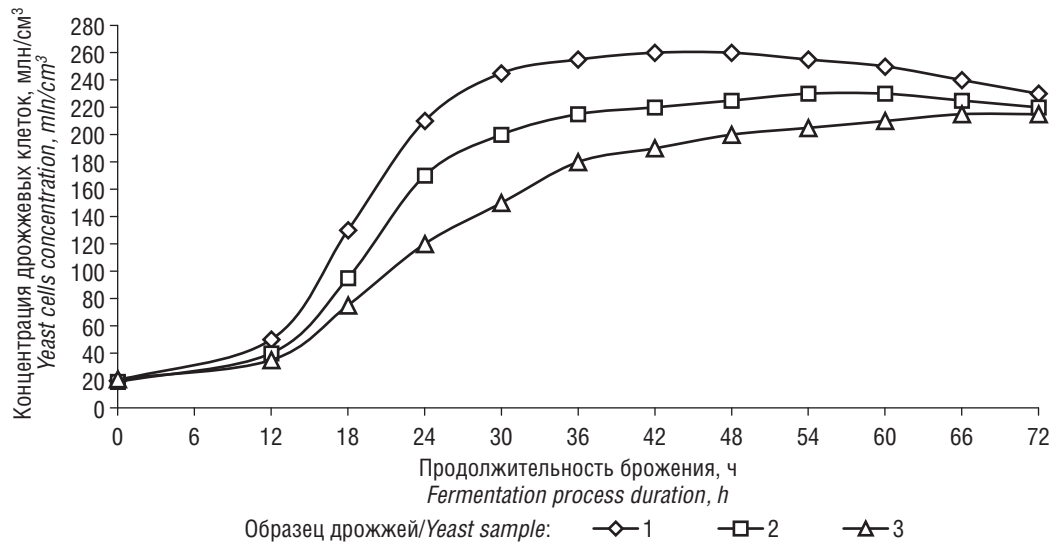


Рис. 2. Изменение концентрации дрожжевых клеток в процессе брожения

Fig. 2. Yeast cell concentration dynamics during fermentation

Таблица 1. Содержание белка и сырого протеина в образцах зерновой клетчатки спиртового производства при использовании различных дрожжевых культур (% на а.с.в.)**Table 1.** The content of the true and crude protein in distillery grain fiber samples under using various yeast cultures (% a.d.s.)

Показатель <i>Parameter</i>	Содержание в образцах зерновой клетчатки спиртового производства <i>Content in distillery grain fiber samples</i>		
	дрожжи 1 <i>yeast 1</i>	дрожжи 2 <i>yeast 2</i>	дрожжи 3 <i>yeast 3</i>
Массовая доля сырого протеина <i>Crude protein mass fraction</i>	35,5±0,1	34,9±0,2	34,2±0,2
Массовая доля белка по Барнштейну <i>True protein mass fraction</i>	34,9±0,2	34,4±0,2	33,7±0,1

ности, спиртоустойчивости, ассимиляции углеводов. Как правило, исследования по применению дрожжей в технологии спиртового производства направлены на ускорение процесса брожения, увеличение выхода спирта, переработку концентрированных сред. Данные о влиянии дрожжевой биомассы на показатели зерновой клетчатки как пищевого ингредиента практически отсутствуют.

Цель работы – исследования по влиянию режимов и условий спиртового брожения на состав зерновой клетчатки спиртового производства.

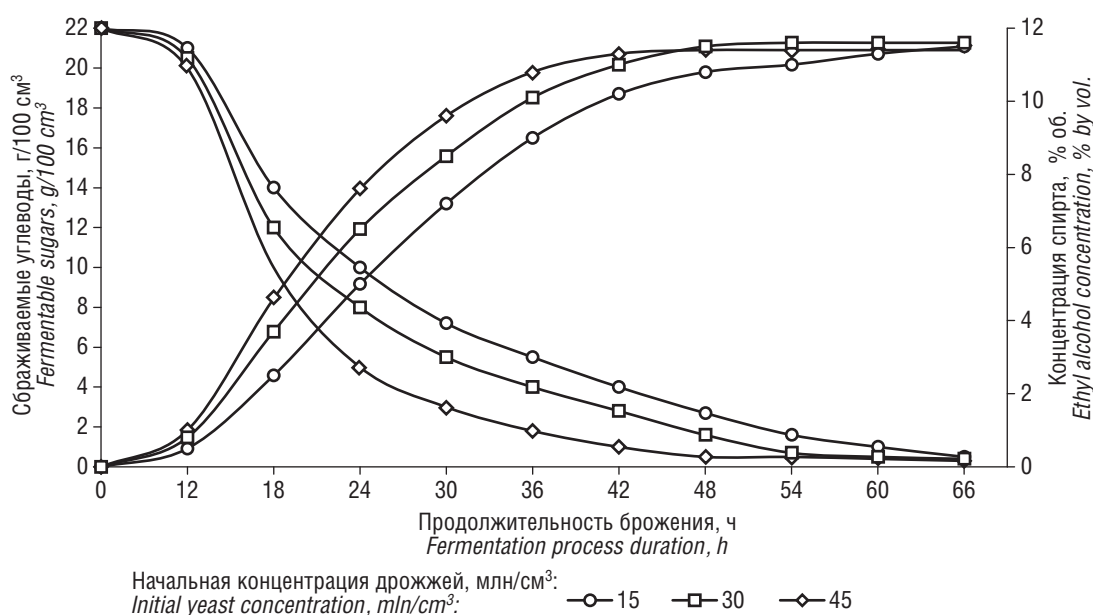
Материал и методы

В качестве исходного сырья для получения образцов зерновой клетчатки спиртового производства использовали пшеницу. Образцы зерна были получены со спиртового завода ООО «Эталон» (Москва). Для исследований была отобрана средняя проба в количестве 3 кг со следующими показателями: влажность – 12,4%, условная крахмалистость – 56,3%, сорность – 0,5%,

массовая доля сырого протеина – 11,8% в пересчете на абсолютно сухое вещество (а.с.в.), массовая доля белка по Барнштейну – 10,9% на а.с.в.

Получение образцов зерновой клетчатки спиртового производства осуществляли в лабораторных условиях по методике постановки бродильных проб. После отгонки спирта из оставшегося жидкого остатка каждой пробы центрифугированием выделяли осадок, который высушивали в сушильном шкафу при температуре 105–110 °С до влажности ниже 10%. Данная методика исключает влияние на качество зерновой клетчатки производственно-технологических факторов.

Параметры процессов переработки зернового сырья по методу бродильной пробы следующие: помол – 95%, схема тепловой обработки – механико-ферментативная при 90 °С, осахаривание – совмещенное с брожением, концентрация суслу – 21,5%, ферментные препараты и их дозировка (л/т условного крахмала): LpHera (термостабильная альфа-амилаза) – 0,25, Viscoferm (ксиластаза) – 0,1, Saczyme Plus 2X (гликоамилаза) – 0,5. Сбраживание суслу проводили при следующих усло-

**Рис. 3.** Динамика показателей процесса брожения в зависимости от начальной концентрации дрожжей**Fig. 3.** Fermentation indicators dynamics depending on initial yeast concentration

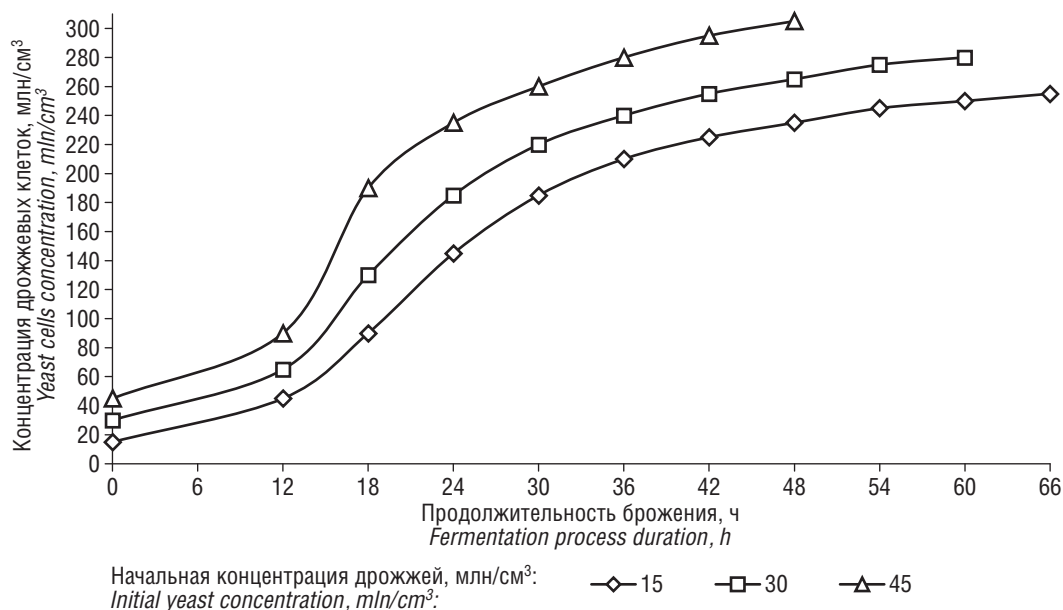


Рис. 4. Динамика изменения концентрации дрожжевых клеток в процессе брожения в зависимости от начальной концентрации дрожжей
Fig. 4. Yeast cell concentration change during fermentation depending on initial yeast concentration

виях: температура – 34–36 °С, продолжительность – 48–72 ч; дрожжи *Saccharomyces cerevisiae* (торговые марки): чистая культура Y-717 (из музея микроорганизмов ВНИИПБТ), сухие дрожжи Angel (Angel Yeast Co., Китай) и Fermiol (Oenobrands, Франция).

Анализ полупродуктов спиртового производства (сусло, зрелая бражка, барда) проводили в соответствии с инструкцией по теххимическому и микробиологическому контролю спиртового производства [20]: содержание растворимых сухих веществ в сусле – рефрактометрическим методом, определение массовой концентрации несброженных углеводов, нерастворенного крахмала и декстринов проводили с использованием колориметрического антронового метода, определение pH в растворах – потенциометрически, определение титруемой кислотности зрелой бражки осуществляли титрованием фильтрата исследуемого раствора 0,1н NaOH в присутствии индикатора метилового красного, определение объемной доли этилового спирта проводили денсиметрическим методом, массовую долю сырого протеина и белка по Барнштейну в образцах клетчатки – по методу

Кьельдаля, массовую долю золы определяли методом озоления. Контроль роста дрожжевой биомассы осуществляли по концентрации дрожжевых клеток в бражке, подсчет клеток проводили с применением камеры Горяева. Аминокислотный состав полученных образцов пищевой клетчатки спиртового производства определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с предварительным гидролизом [21]. Содержание витаминов В₁ (в пересчете на тиамин хлорид), В₂ (рибофлавин), В₆ (в пересчете на пиридоксин гидрохлорид) и витамина Е (суммы токоферолов в пересчете на токоферол ацетат) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [21].

При статистической обработке экспериментальных данных рассчитывали среднее значение определяемой величины не менее чем из 2 повторностей и их среднеквадратичное отклонение. Статистическую значимость различий определяли методом однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки при $p < 0,05$ с использованием программы Statistica 6.0.

Таблица 2. Содержание белка и сырого протеина в образцах зерновой клетчатки спиртового производства в зависимости от начальной концентрации дрожжей (% на а.с.в.)

Table 2. The content of the true and crude protein in distillery grain fiber samples depending on initial yeast concentration (% a.d.s.)

Показатель Parameter	Начальная концентрация клеток дрожжей, млн/см ³ Initial yeast concentration, mln/cm ³		
	15	30	45
Массовая доля сырого протеина Crude protein mass fraction	37,2±0,15	39,1±0,17	40,9±0,20
Массовая доля белка по Барнштейну True protein mass fraction	36,7±0,12	38,5±0,18	40,3±0,15

Результаты и обсуждение

На первом этапе были проведены исследования по влиянию дрожжей различных производителей на рост биомассы и показатели зерновой клетчатки спиртового производства. В исследовании использовали 3 расы спиртовых дрожжей, применяемых в настоящее время на спиртовых заводах России: чистая культура дрожжей Y-717 (1) и сухие дрожжи Angel (2) и Fermiol (3).

Количество дрожжей, задаваемых в осажаренное сусло, рассчитывали исходя из их начальной концентрации 20 млн/см³. Продолжительность брожения составила 72 ч. Результаты эксперимента по влиянию дрожжевых культур на показатели брожения и концентрацию клеток представлены на рис. 1, 2.

Результаты эксперимента показывают, что динамика параметров процесса брожения зависит от вида применяемых дрожжей. Наилучшие показатели по накоплению спирта и усвоению сахаров показали дрожжи 1. Причем из рис. 1 следует, что процесс брожения в эксперименте с этими дрожжами фактически завершился к 56–60 ч. При этом объемная доля этилового спирта составила 11,3% об., что на 8,5% больше, чем в варианте с дрожжами 2 и на 16% больше, чем с дрожжами 3. Концентрация остаточных сахаров к этому моменту в варианте с дрожжами 1 составила 0,6 г/100 см³, а нарастание концентрации спирта в последующие 18 ч – всего 0,2% об. Концентрация дрожжевых клеток на 56 ч брожения в варианте с дрожжами 1 составила 260 млн/см³, что на 15 и 30% больше, чем в варианте с дрожжами 2 и 3.

Однако к нормативным 72 ч брожения конечные показатели зрелой бражки (остаточные углеводы, концентрация спирта) во всех вариантах эксперимента выровнялись и расхождение в основных показателях составило не более 5%. Аналогичная картина наблюдается и с концентрацией дрожжевых клеток: в результате автолиза на стадии дображивания (56–72 ч) количество клеток в эксперименте с дрожжами 1 снизилось на 12%, до 231 млн/см³, и приблизилось к концентрации клеток в других вариантах: 220 и 212 млн/см³ с дрожжами 2 и 3.

Данные о влиянии дрожжевых культур на содержание белка и сырого протеина в образцах зерновой клетчатки спиртового производства представлены в табл. 1.

Данные табл. 1 показывают незначительную разницу (3–4%) содержания белка в образцах клетчатки спиртового производства, что связано с выравниванием количества дрожжевой биомассы к 72 ч брожения.

Из результатов эксперимента следует, что сокращение продолжительности брожения при соблюдении нормативных показателей по выходу спирта может привести к снижению потерь биомассы дрожжей на стадии дображивания и повысить ценность зерновой клетчатки спиртового производства. Этого можно достичь за счет увеличения скорости брожения. Основным фактором, лимитирующим этот показатель, является начальная концентрация дрожжей.

Таблица 3. Аминокислотный состав образцов зерновой клетчатки спиртового производства в зависимости от концентрации клеток дрожжей в зрелой бражке (% на а.с.в.)

Table 3. Amino acids composition of distillery grain fiber depending on yeast cells concentration in fermented beer (% a.d.s.)

Аминокислота <i>Amino acid</i>	Концентрация клеток дрожжей в зрелой бражке, млн/см ³ <i>Yeast cells concentration in fermented beer, mln/cm³</i>	
	230	305
Лизин <i>Lisine</i>	1,58±0,07	1,72±0,09
Гистидин <i>Histidine</i>	1,37±0,08	1,68±0,10*
Аргинин <i>Arginine</i>	1,49±0,10	1,61±0,09
Аспарагиновая кислота <i>Asparagine acid</i>	0,99±0,08	1,24±0,07*
Треонин <i>Threonine</i>	1,39±0,08	1,45±0,06
Серин <i>Serine</i>	1,86±0,04	2,29±0,08*
Глутаминовая кислота <i>Glutaminik aciDd</i>	8,02±0,11	9,35±0,09*
Пролин <i>Proline</i>	1,55±0,1	1,65±0,04
Глицин <i>Glycine</i>	1,79±0,06	2,26±0,011*
Аланин <i>Alanine</i>	1,99±0,09	2,09±0,1
Цистин <i>Cystine</i>	0,53±0,03	0,71±0,04*
Валин <i>Valine</i>	2,40±0,09	2,66±0,09*
Метионин <i>Methionine</i>	0,76±0,08	0,76±0,02
Изолейцин <i>Isoleucine</i>	2,15±0,1	2,48±0,06*
Лейцин <i>Leucine</i>	2,80±0,08	3,12±0,04*
Тирозин <i>Tyrosine</i>	1,35±0,08	1,65±0,07*
Фенилаланин <i>Phenylalanine</i>	2,19±0,09	2,62±0,08*
Триптофан <i>Tryptophan</i>	0,34±0,04	0,29±0,05
Сумма <i>Total</i>	34,55	39,73

Примечание. Статистически значимое отличие $p < 0,05$.

Note. Statistically significant difference $p < 0.05$.

Процесс брожения начинается с момента смешивания засевных дрожжей с осажаренным субстратом. Поэтому начальная концентрация дрожжей определяется соотношением этих потоков.

Исследования по влиянию начальной концентрации дрожжей на динамику процесса брожения и показатели зерновой клетчатки спиртового производства прово-

Таблица 4. Содержание витаминов в образцах зерновой клетчатки спиртового брожения в зависимости от концентрации клеток дрожжей в зрелой бражке (мг/100 г)

Table 4. Vitamin content in distillery grain fiber samples depending on yeast cells concentration in fermented beer (mg/100 g)

Витамин <i>Vitamin</i>	Концентрация клеток дрожжей в зрелой бражке, млн/см ³ <i>Yeast cells concentration in fermented beer, mln/cm³</i>	
	230	305
Витамин В ₁ (в пересчете на тиамин хлорид) <i>Vitamin B₁ (in terms of thiamine chloride)</i>	0,48±0,08	0,54±0,05
Витамин В ₂ (рибофлавин) <i>Vitamin B₂ (riboflavin)</i>	1,21±0,07	1,39±0,10*
Витамин В ₆ (в пересчете на пиридоксин гидрохлорид) <i>Vitamin B₆ (in terms of pyridoxine hydrochloride)</i>	1,04±0,10	1,22±0,12
Витамин Е (сумма токоферолов в пересчете на токоферола ацетат) <i>Vitamin E (sum of tocopherols in terms of tocopherol acetate)</i>	20,6±1,1	23,2±1,4*

Примечание. Статистически значимое отличие $p < 0,05$.

Note. Statistically significant difference $p < 0.05$.

дили с дрожжами 1. Дозировку дрожжей рассчитывали по их начальной концентрации: 15, 30 и 45 млн/см³. Результаты эксперимента представлены на рис. 3, 4 и в табл. 2.

Полученные результаты доказывают эффективность повышения начальной концентрации дрожжевых клеток на динамику процесса брожения. Так, продолжительность брожения при концентрации дрожжевых клеток 15 млн/см³ составила 65–66 ч, при 30 млн/см³ – 54–56 ч, при 45 млн/см³ – 46–48 ч. При этом максимальная концентрация дрожжевых клеток в бражках, соответственно, составила 305, 280 и 255 млн в 1 см³.

В отличие от предыдущего эксперимента образцы зерновой клетчатки спиртового производства получали сразу по окончании процесса брожения.

Данные табл. 2 показывают, что количество дрожжевой биомассы в бражке оказывает прямое влияние на показатели сырого протеина и белка по Барнштейну в образцах зерновой клетчатки спиртового производства. По сравнению с образцом зерновой клетчатки из предыдущего эксперимента (см. табл. 1), полученным после 72 ч брожения, прирост белка в зависимости от начальной концентрации дрожжей составил 5–15%.

Содержание аминокислот и витаминов в образцах зерновой клетчатки спиртового производства в зависимости от концентрации дрожжевых клеток в зрелой бражке представлено в табл. 3 и 4.

Данные табл. 3 и 4 свидетельствуют о том, что содержание аминокислот и витаминов в образцах зерновой клетчатки спиртового производства находится в прямой

зависимости от концентрации дрожжевых клеток в зрелой бражке и, соответственно, от условий проведения процесса брожения. Так, с увеличением концентрации дрожжевой биомассы с 230 до 305 млн/см³ содержание аминокислот и витаминов в зерновой клетчатке увеличилось в среднем на 13–17%.

Заключение

По результатам проведенных исследований показана технологическая возможность обогащения зерновой клетчатки спиртового производства белком, аминокислотами и витаминами за счет изменения режимов процесса брожения при переработке зернового сырья на спирт. Для достижения требуемого результата в процессе спиртового брожения необходимо использовать дрожжи с высокой скоростью роста, при периодической схеме брожения – обеспечить начальную концентрацию дрожжевых клеток не менее 40–45 млн/см³, что создаст условия для ускоренного роста дрожжевой биомассы и сокращения срока брожения.

Поскольку существуют и другие эффективные способы интенсификации процесса брожения, такие как организация непрерывного головного брожения, рециркуляция бродящего сула, дрожжегенерация в аэробных условиях, актуально проведение исследований влияния указанных способов на состав зерновой клетчатки спиртового производства.

Сведения об авторах

Абрамова Ирина Михайловна (Irina M. Abramova) – доктор технических наук, директор ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: i-abramova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9297-0554>

Бессонов Владимир Владимирович (Vladimir V. Bessonov) – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: bessonov@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3587-5347>

Богачук Мария Николаевна (Maria N. Bogachuk) – кандидат фармакологических наук, научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)
E-mail: bmariyan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5820-8336>

Кривченко Вера Александровна (Vera A. Krivchenko) – кандидат технических наук, ведущий научный сотрудник отдела технологии спиртового производства и комплексной переработки сырья ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: lab78@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6405-9915>

Макаренко Мария Андреевна (Mariya M. Makarenko) – младший научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dragon.soul1992@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1688-6304>

Сокурёнка Мария Сергеевна (Mariya S. Sokurenko) – младший научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sokmary@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6416-7091>

Соловьёв Александр Олегович (Aleksandr O. Solovyov) – младший научный сотрудник отдела технологии спиртового производства и комплексной переработки сырья ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: solovey90@list.ru

orcid <https://orcid.org/0000-0003-2666-6890>

Туршатов Михаил Владимирович (Mikhail V. Turshatov) – кандидат технических наук, заведующий лабораторией технологии спиртового производства ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: lab78@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1277-5498>

Шевякова Людмила Владимировна (Lyudmila V. Shevyakova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: 89035447986@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7447-8520>

Литература

1. Пырьева Е.А., Сафронова А.И. Роль и место пищевых волокон в структуре питания населения // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 6. С. 5–11. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10059>
2. So D., Whelan K., Rossi M., Morrison M., Holtmann G., Kelly J.T. et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis // Am. J. Clin. Nutr. 2018. Vol. 107, N 6. P. 965–983. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy041>
3. Gibson R., Eriksen R., Chambers E., Gao H., Aresu M., Heard A. et al. Intakes and food sources of dietary fibre and their associations with measures of body composition and inflammation in UK adults: cross-sectional analysis of the airwave health monitoring study // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 8. Article ID E1839. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu110818393>
4. Davison K.M., Temple N.J. Cereal fiber, fruit fiber, and type 2 diabetes: explaining the paradox // J. Diabetes Complications. 2018. Vol. 32, N 2. P. 240–245. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.002>
5. Ардатская М.Д. Клиническое применение пищевых волокон: методическое пособие. Москва : 4ТЕ Арт, 2010. 48 с.
6. Jonsson K., Andersson R., Bach Knudsen K.E., Hallmans G., Hanhineva K., Katina K. et al. Rye and health – where do we stand and where do we go? // Trends Food Sci. Technol. 2018. Vol. 79. P. 78–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.06.018>
7. Soliman G.A. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease // Nutrients. 2019. Vol. 11, N 5. Article ID 1155. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11051155>
8. O’Keefe S.J. The association between dietary fibre deficiency and high-income lifestyle-associated diseases: Burkitt’s hypothesis revisited // Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2019. Vol. 4, N 12. P. 984–996. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30257-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30257-2)
9. Кобелькова И.В., Мартинчик А.Н., Кудрявцева К.В., Батурич А.К. Режим питания в сохранении здоровья работающего населения // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 5. С. 17–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00071>
10. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Буряк Д.А., Акользина С.Е., Батурич А.К., Погожева А.В. и др. Атлас: Качество жизни. Здоровье и питание. Москва : Медицина, 2018. 696 с.
11. Химический состав российских пищевых продуктов : справочник / под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. Москва : ДеЛи принт, 2002. 236 с.
12. Composition of Foods Raw, Processed, Prepared / USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Maryland : U.S. Department of Agriculture, 2019.
13. Puligundla P., Mok C., Park S. Advances in the valorization of spent brewer’s yeast // Innov. Food Sci. Emerg. Technol. 2020. Vol. 62. Article ID 102350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102350>
14. Jach M.E., Serefko A., Sajnaga E., Kozak E., Poleszak E., Malm A. Dietary supplements based on the yeast biomass // Curr. Top. Nutr. Res. 2015. Vol. 13, N 2. P. 83–88.
15. Diet, Microbiome and Health / eds A.M. Holban, A.M. Grumezescu. 2018. 526 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2016-0-00475-8>
16. Amorim M., Marques C., Pereira J.O., Guardão L., Martins M.J., Osório H. et al. Antihypertensive effect of spent brewer yeast pep-

- tide // *Process. Biochem.* 2019. Vol. 76. P. 213–218. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.10.004>
17. Campagnollo F.B., Khaneghah A.M., Borges L.L., Bonatob M.A., Fakhri Y., Barbalhob C.B. et al. In vitro and in vivo capacity of yeast-based products to bind to aflatoxins B1 and M1 in media and foodstuffs: a systematic review and meta-analysis // *Food Res. Int.* 2020. Vol. 137. Article ID 109505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109505>
 18. Williams R., Dias D.A., Jayasinghe N., Roessner U., Bennett L.E. Beta-glucan-depleted, glycopeptide-rich extracts from Brewer's and Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) lower interferon-gamma production by stimulated human blood cells in vitro // *Food Chem.* 2016. Vol. 197, pt A. P. 761–768. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.015>
 19. Бессонов В.В., Богачук М.Н., Макаренко М.А., Сокуренок М.С., Шевякова Л.В., Абрамова И.М. и др. Исследование биохимического состава зерновой клетчатки спиртового производства // *Пищевая промышленность.* 2020. № 2. С. 12–15. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2020-10014>
 20. Инструкция по технохимическому и микробиологическому контролю спиртового производства. 7-е изд., перераб и доп. / под ред. В.А. Полякова, И.М. Абрамовой, Г.В. Полягиной, Л.В. Римаревой, Г.Т. Корчагиной, Е.Н. Пискаревой. Москва: ДеЛи принт, 2007. 480 с.
 21. Р 4.1.1672-03 Руководство по методам контроля качества и безопасности биологически активных добавок к пище. Москва: Федеральный центр госэпиднадзора Минздрава России, 2004. 240 с.

References

1. Pyr'eva E.A., Safronova A.I. The role and place of dietary fiber in the nutritional structure of the population. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (6): 5–11. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10059> (in Russian)
2. So D., Whelan K., Rossi M., Morrison M., Holtmann G., Kelly J.T., et al. Dietary fiber intervention on gut microbiota composition in healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2018; 107 (6): 965–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy041>
3. Gibson R., Eriksen R., Chambers E., Gao H., Aresu M., Heard A., et al. Intakes and food sources of dietary fibre and their associations with measures of body composition and inflammation in UK adults: cross-sectional analysis of the airwave health monitoring study. *Nutrients.* 2019; 11 (8): E1839. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu110818393>
4. Davison K.M., Temple N.J. Cereal fiber, fruit fiber, and type 2 diabetes: explaining the paradox. *J Diabetes Complications.* 2018; 32 (2): 240–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2017.11.002>
5. Ardatskaya M.D. Clinical use of dietary fiber: Methodological manual. Moscow: 4TE Art, 2010: 48 p. (in Russian)
6. Jonsson K., Andersson R., Bach Knudsen K.E., Hallmans G., Hanhineva K., Katina K., et al. Rye and health – where do we stand and where do we go? *Trends Food Sci Technol.* 2018; 79: 78–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2018.06.018>
7. Soliman G.A. Dietary fiber, atherosclerosis, and cardiovascular disease. *Nutrients.* 2019; 11 (5): 1155. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11051155>
8. O'Keefe S.J. The association between dietary fibre deficiency and high-income lifestyle-associated diseases: Burkitt's hypothesis revisited. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4 (12): 984–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(19\)30257-2](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30257-2)
9. Kobel'kova I.V., Martinchik A.N., Kudryavtseva K.V., Baturin A.K. Diet in maintaining the health of the working population. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (5): 17–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00071> (in Russian)
10. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Buryak D.A., Akol'zina S.E., Baturin A.K., Pogozheva A.V., et al. Atlas: Quality of Life. Health and Nutrition. Moscow: Meditsina, 2018: 696 p. (in Russian)
11. Skurikhin I.M., Tutelyan V.A. (eds) The Chemical Composition of Russian Food Products: A handbook. Moscow: DeLi print, 2002: 236 p. (in Russian)
12. Composition of Foods Raw, Processed, Prepared. USDA National Nutrient Database for Standard Reference. Maryland: U.S. Department of Agriculture, 2019.
13. Puligundla P., Mok C., Park S. Advances in the valorization of spent brewer's yeast. *Innov Food Sci Emerg Technol.* 2020; 62: 102350. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ifset.2020.102350>
14. Jach M.E., Serefko A., Sajnaga E., Kozak E., Poleszak E., Malm A. Dietary supplements based on the yeast biomass. *Curr Top Nutr Res.* 2015; 13 (2): 83–8.
15. Holban A.M., Grumezescu A.M. (eds) Diet, Microbiome and Health. 2018: 526 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2016-0-00475-8>
16. Amorim M., Marques C., Pereira J.O., Guardão L., Martins M.J., Osório H., et al. Antihypertensive effect of spent brewer yeast peptide. *Process Biochem.* 2019; 76: 213–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2018.10.004>
17. Campagnollo F.B., Khaneghah A.M., Borges L.L., Bonatob M.A., Fakhri Y., Barbalhob C.B., et al. In vitro and in vivo capacity of yeast-based products to bind to aflatoxins B1 and M1 in media and foodstuffs: a systematic review and meta-analysis. *Food Res Int.* 2020; 137: 109505. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109505>
18. Williams R., Dias D.A., Jayasinghe N., Roessner U., Bennett L.E. Beta-glucan-depleted, glycopeptide-rich extracts from Brewer's and Baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) lower interferon-gamma production by stimulated human blood cells in vitro. *Food Chem.* 2016; 197 (A): 761–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.11.015>
19. Bessonov V.V., Bogachuk M.N., Makarenko M.A., Sokurenko M.S., Shevyakova L.V., Abramova I.M., et al. Study of the biochemical composition of grain fiber alcohol production. *Pishcheyaya promyshlennost'*. 2020; (2): 12–5. DOI: <https://doi.org/10.24411/0235-2486-2020-10014> (in Russian)
20. Polyakov V.A., Abramova I.M., Polygalina G.V., Rimareva L.V., Korchagina G.T., Piskareva E.N. (eds) Instructions for Technological and Microbiological Control of Alcohol Production. 7th ed. rev. and add. Moscow: DeLi print, 2007: 480 p. (in Russian)
21. R 4.1.1672-03 Guidance on Methods for Monitoring the Quality and Safety of Dietary Supplements. Moscow Federal Center for State Epidemiological Surveillance of the Ministry of Health of Russia, 2004: 240 p. (in Russian)

Для корреспонденции

Семипятный Владислав Константинович – кандидат технических наук, заведующий Межотраслевым научно-техническим центром мониторинга качества пищевых продуктов ВНИИПБиВП – филиал ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН
 Адрес: 119021, Российская Федерация, г. Москва, ул. Россолимо, д. 7
 Телефон: (995) 901-10-51
 E-mail: semipyatniy@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-1241-0026>

Семипятный В.К.¹, Хуршудян С.А.¹, Галстян А.Г.²

Идентификация виноматериалов с защищенным наименованием места происхождения с применением кластерного анализа

The identification of the primal wine production with the protected designation of origin with the appliance of cluster metrics

Semipyatniy V.K.¹, Khurshudyan S.A.¹, Galstyan A.G.²

¹ Всероссийский научно-исследовательский институт пивоваренной, безалкогольной и винодельческой промышленности – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научный центр пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН, 119021, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное научное учреждение «Всероссийский научно-исследовательский институт молочной промышленности», 115093, г. Москва, Российская Федерация

¹ All-Russian Scientific Research Institute of Brewing, Beverage and Wine Industry – Branch of the Gorbатов's Federal Research Center for Food Systems of RAS, 119021, Moscow, Russian Federation

² All-Russian Dairy Research Institute, 115093, Moscow, Russian Federation

Производство продуктов с защищенным наименованием места происхождения (ПЗП) предполагает использование определенного сырья (сорт, органолептические и физико-химические характеристики и т.д.), что может быть подтверждено соответствующими испытаниями. В связи с этим актуально обоснование принципов выбора идентификационных критериев, позволяющих определять и подтверждать происхождение отечественных вин с защищенным наименованием места происхождения.

Цель работы – разработка робастного дифференцирующего критерия, позволяющего определять подлинность и происхождение виноматериалов относительно эталона.

Материал и методы. Авторами представлена кластеризационная методика, позволяющая на основе результатов испытаний и разработанных цифровых

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ВНИИПБиВП – филиала «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Семипятный В.К., Хуршудян С.А., Галстян А.Г. Идентификация виноматериалов с защищенным наименованием места происхождения с применением кластерного анализа // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 5. С. 119–126. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10072

Статья поступила в редакцию 23.01.2020. **Принята в печать** 20.09.2020.

Funding. The work was carried out within the framework of the state assignment of All-Russian Scientific Research Institute of Brewing, Non-Alcoholic and Wine Industry – Branch of the V.M. Gorbатов Federal Research Center for Food Systems of RAS.

Conflict of interest. The authors declare that they have no conflicts of interest.

For citation: Semipyatniy V.K., Khurshudyan S.A., Galstyan A.G. The identification of the primal wine production with the protected designation of origin with the appliance of cluster metrics. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (5): 119–26. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10072 (in Russian)

Received 23.01.2020. **Accepted** 20.09.2020.

критериев идентификации подтвердить происхождение виноматериалов Краснодар и Ростова-на-Дону. В качестве критерия использованы данные анализа микро- и макроэлементного состава виноматериалов этих регионов.

Результаты. В статье постулируется: основная задача кластеризации; пути решения с позиций пищевой промышленности с использованием регрессионной модели пищевого продукта; информация по основным кластеризационным метрикам; области применения в зависимости от подхода к идентификации ПЗП. По результатам анализа содержания 21 минерального вещества (10 в мкг/л и 11 в мг/л) была построена регрессионная модель виноматериала. На основе модели были определены кластерные центры. Результирующая модель позволяет разделить два указанных винодельческих региона и сформировать пространственный цифровой дискриминационный критерий, основанный на близости к одному из установленных кластерных центров.

Заключение. Предлагаемая модель может быть адаптирована для идентификации продукции различных отраслей пищевой промышленности.

Ключевые слова: пищевой продукт с указанием географического места происхождения, идентификация, цифровой идентификационный критерий, кластеризация, диаграмма Вороного, регрессионная модель

The article considers the guidelines of the choice of identification criteria, allowing to verify and confirm the geographical name of the origin of domestic primal wine production, thereby confirming their legal status. A priori the production of wine with protected designation of origin includes the use of certain raw materials with predetermined organoleptic and physical-chemical characteristics, which can be confirmed by respective tests.

The aim of the work was to develop a robust differentiating criterion that allows one to determine the authenticity and origin of wine materials relative to the standard.

Material and methods. The authors presented a clustering technique, which allows on the basis of test results and developed digital identification criteria to verify the origin of wine materials from Krasnodar and Rostov-on-Don regions. As a criterion, the data from the analysis of mineral and trace element composition of primal wine production in these regions have been used.

Results. The article postulates following: the main concern of clustering, methods of identification from the perspective of food production using food regression model, information on fundamental clustering metrics, fields of appliance according to the approach of the identification of the product with indication of geographic place of origin. Based on the results of the analysis of the content of 21 mineral substances (10 in µg/l and 11 in mg/l), a regressive model of the primal wine production was built. Based on this model, cluster centers were identified. The resultant model allows us to distinguish the two mentioned wine regions and form a spatial digital discrimination criterion based on the proximity to one of the established cluster centers.

Conclusion. The proposed model can be adapted to identify the production of different branches of the food industry.

Keywords: food product with geographical indication, identification, digital identification criterion, clustering, Voronoi diagram, regression model

Вопросы демографии и качества жизни населения непосредственно связаны с питанием. Согласно Стратегии повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации до 2030 г., в рационе современного человека все больше внимания уделяется качеству пищевых продуктов. По положению ЕС № 1151/2012 Европейского парламента от 21 ноября 2012 г. пищевые продукты должны не только удовлетворять потребительским запросам, но и соответствовать по своему составу и свойствам современным требованиям нутрициологии. Несколько обособленно располагается группа продуктов с защищенным наименованием места происхождения (ПЗП), исторически свойственных той или иной местности. Качество данной группы продуктов предполагает

наличие алгоритма аутентификации и контролируется ГОСТ Р 55242-2012 «Вина защищенных географических указаний и вина защищенных наименований места происхождения. Общие технические условия», а также соответствующими национальными центрами мониторинга [1]. История производства отдельных ПЗП насчитывает многие столетия, в ходе которых сформировались строгие требования к качеству продукта [2]. В ряде стран ПЗП отмечаются особыми знаками, например, вина и сыры отмечают знаками АОС (Франция), ДОС (Испания, Италия), а в соответствии с новой классификацией европейских вин будут использовать знак АОР.

Подтверждение географического места происхождения является сложной задачей идентификации, тре-

бующей проведения длительных комплексных аналитических измерений. В связи с вступлением в России в силу (с 27 июля 2020 г.) Закона № 230-ФЗ «О внесении изменений в часть четвертую Гражданского кодекса Российской Федерации и статьи 1 и 23.1 Федерального закона «О государственном регулировании производства и оборота этилового спирта, алкогольной и спиртосодержащей продукции и об ограничении потребления (распития) алкогольной продукции», который закрепляет новый подход индивидуализации продуктов – географическое происхождение, следует ожидать резкого увеличения числа ПЗП и опосредованного применения новых методов и алгоритмом комплексной оценки.

Проблема определения принадлежности пищевого продукта к конкретным группам [3–5], в том числе ПЗП, приобретает особую актуальность, учитывая тенденцию расширения их ассортимента. В настоящее время идентификационные критерии продуктов ПЗП устанавливаются без соответствующего математического обоснования, часто на основе лишь экспертного мнения. Такие критерии, внедренные в правовое поле, не обеспечивают должного барьера для исключения фальсификации.

Пищевые продукты являются многокомпонентными, имеют сложную матрицу состава, подтверждение которой используется для идентификации продукта [6, 7]. Известные методы идентификации [8] в ряде случаев не позволяют однозначно подтверждать происхождение ПЗП, а органолептическая оценка продукта часто осложняется наличием сложных концентрационных связей компонентов продукта [9].

Решение возникшей задачи определения характеристик продуктов с указанием географического происхождения возможно с использованием кластерной метрики. **Целью** работы было продемонстрировать принципы реализации предложенного метода на примере двух соседних винодельческих регионов России.

Материал и методы

В основу предлагаемого метода положено построение дискриминантного критерия – определение функции, которая принимает в качестве аргументов экспериментальные данные по образцам продукта, а на выходе определяет принадлежность этих образцов некоторым определенным ранее кластерам.

Предположим, что имеется n исследуемых образцов продукции и k измеримых критериев, по которым возможно экспериментально получить данные по каждому образцу. По этим данным строятся m кластеров – групп образцов продукции, каждая из которых объединена некоторыми критериями. Критерии, характерные для конкретных ПЗП, служат основой кластеризации [10].

Формальная задача кластеризации. Основная оптимизационная задача [11], решаемая в рамках кластеризации, имеет вид:

$$\sum_{i=1}^n \min_{j=1...m} D(x_i, c_j) \rightarrow \min, \quad (1)$$

где:

- x_i ($i=1...n$) – векторы в \mathbf{R}^k (k – количество критериев), соответствующие конкретным образцам пищевых продуктов. В дальнейшем будем называть их характеристическими векторами;
- c_j ($j=1...m$) – выбранные кластерные центры, также являющиеся векторами в \mathbf{R}^k ;
- c (c_1, \dots, c_m) – обобщенный вектор кластерных центров. В дальнейшем будем называть его конфигурацией;
- $D(\cdot, \cdot)$ – функция расстояния между точками пространства \mathbf{R}^k .

Формула (1) означает, что осуществляется поиск такой конфигурации кластерных центров, которая минимизирует суммарное расстояние точек образцов до соответствующих им ближайших кластерных центров.

Функция расстояния (также называемая дискриминирующей функцией) $D(\cdot, \cdot)$ может быть произвольной [12], отвечающей задачам дискриминации в отдельно взятых отраслях пищевой промышленности, если она будет соответствовать определенным условиям [13].

Кластеризационные метрики. Наиболее употребительными функциями дифференциации, имеющими прикладное значение для пищевой промышленности, являются классическое Евклидово расстояние, манхэттенское расстояние и расстояние по косинусу [14–16]. Наиболее предпочтительно из них Евклидово расстояние. Манхэттенское расстояние более предпочтительным, если стоит задача кластеризации по дискретным данным (например, экспертным балльными оценкам). Расстояние по косинусу используется, когда имеется асимметричность данных – в случаях, когда вклад одного значения компонента превалирует над другим. Например, в задачах мониторинга качества и управления рисками гораздо большим весом обладает информация о том, что компонент выбивается из нормативных значений, чем та, что компонент находится в пределах нормы.

Регрессионная модель пищевого продукта. Когда количество исследуемых критериев продукта $k > 3$, невозможна визуальная оценка построенных кластеров и дискриминантных критериев продукции, что существенно усложняет объяснение их физического смысла. Для решения этой проблемы можно прибегнуть к построению регрессионной модели пищевого продукта. В этом случае следует использовать классическую задачу поиска линейной функции:

$$y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_k x_k, \quad (2)$$

где (x_1, \dots, x_k) – значения измеримых критериев для некоторого образца продукта, и модифицируем ее следующим образом:

Таблица 1. Минеральный (условно макроэлементный) состав (мг/л) образцов виноматериалов

Table 1. The content of mineral elements (in mg/l) in wine material samples

Минеральный элемент <i>Mineral element</i>	Краснодар <i>Krasnodar</i>		Ростов-на-Дону <i>Rostov-on-Don</i>	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
B	11,7	6,0	11,5	4,4
Na	15,1	14,3	112,2	73,3
Mg	69,5	14,2	119,1	41,6
Al	0,4	0,7	1,1	0,5
Si	30,8	10,4	36,6	15,5
P	63,7	71,2	120,9	38,2
Mn	0,7	0,4	1,1	0,4
Zn	0,2	0,1	1,1	0,8
Rb	1,1	0,5	1,7	0,6
Sr	0,6	0,2	1,2	0,5

Примечание. Здесь и в табл. 2: \bar{x} – среднее значение; σ – стандартное отклонение.

Note. Here and in Table 2: \bar{x} – average value; σ – standard deviation.

- $\hat{y}(c_i)=i$. Образцы, соответствующие i -му кластеру будут иметь наблюдаемое значение, равное номеру этого кластера;
- для получения дискриминантного критерия на плоскости необходимо разделить регрессионное уравнение на две части:

$$\begin{aligned} y_1 &= a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_k x_k; \\ y_2 &= b_0 + a_{k+1} x_{k+1} + a_{k+2} x_{k+2} + \dots + a_k x_k. \end{aligned} \quad (3)$$

Полученные коэффициенты ($b_0, a_0, a_1, \dots, a_k$) будут разделять образцы по установленным кластерам. При построении финального дискриминантного критерия будет использоваться не k -мерный вектор (x_1, x_2, \dots, x_k) , а функционально зависимый от него двумерный вектор (y_1, y_2) .

Таблица 2. Микроэлементный состав (мкг/л) образцов виноматериалов

Table 2. The content of trace elements (in mcg/l) in wine material samples

Минеральный элемент <i>Trace element</i>	Краснодар <i>Krasnodar</i>		Ростов-на-Дону <i>Rostov-on-Don</i>	
	\bar{x}	σ	\bar{x}	σ
Li	24,2	19,2	60,2	16,8
Ti	5,5	1,7	14,7	6,3
V	3,0	1,5	7,8	4,0
Cr	3,0	1,6	22,1	4,1
Co	1,2	0,9	4,5	0,9
Ni	14,6	7,7	28,0	6,8
Zr	0,4	0,5	13,5	14,1
Mo	0,9	1,0	5,2	9,3
Sn	0,9	0,3	0,9	1,0
Ba	65,9	27,1	36,4	30,1
Cs	2,9	2,4	43,0	46,2

Таким образом, снижается размерность пространства для получения более прикладных идентификационных критериев.

Приводимые в работе расчеты основаны на оперировании данными по минеральному составу [17] для виноматериалов из Краснодара и из Ростова-на-Дону, полученных методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (средние значения и стандартное отклонение представлено в табл. 1 и 2). Полные таблицы с данными доступны по ссылке <https://wolfr.am/MDuYgITl>. Для элементов B, Na, Mg, Al, Si, P, Mn, Zn, Rb, Sr (далее – макроэлементы) содержание дается в мг/л (см. табл. 1), для Li, Ti, V, Cr, Co, Ni, Zr, Mo, Sn, Ba, Cs (далее – микроэлементы) в мкг/л (см. табл. 2).

Результаты и обсуждение

Модель кластеризации была рассмотрена на примере идентификации виноматериалов. Для построения полноценных цифровых критериев идентификации требуется наличие соответствующих методов получения данных, связывающих почвенно-климатические факторы и особые характеристики местности произрастания сырья и произведенной из него продукции. Для виноматериала такими методиками являются, например, определение микро- и макроэлементного состава продукта, изотопный анализ, а также активно развивающееся направление ДНК-аутентификации [18].

Методики определения микро- и макроэлементного состава отлично себя зарекомендовали [19, 20] при проведении кластеризационного анализа с получением дискриминирующего критерия в случае определения географического происхождения виноматериала на основе фиксированного количества известных образцов.

Валидность подхода подтверждает тот факт, что виноград экстрагирует из почвы содержащиеся в ней элементы, которые затем переходят в виноматериал [21–23]. При этом установить точную функцию перехода элементов в продукт не представляется возможным, а использование статистической зависимости между почвенным и винным составами также представляется затруднительным, так как требует исследования минерального состава почв для всевозможных территорий произрастания винограда [24, 25].

Эти проблемы можно обойти, опираясь на предположение о том, что элементные составы виноматериалов различного географического происхождения должны различаться. Используя данные по макро- и микроэлементному составу достаточного количества образцов, представляющих определенные регионы виноделия (отсюда указанное выше ограничение на количество дискриминируемых территорий), можно построить классифицирующий критерий продукции среди данных регионов.

Применим данную модель для построения дискриминирующего критерия, позволяющего установить географическое наименование места происхождения ви-

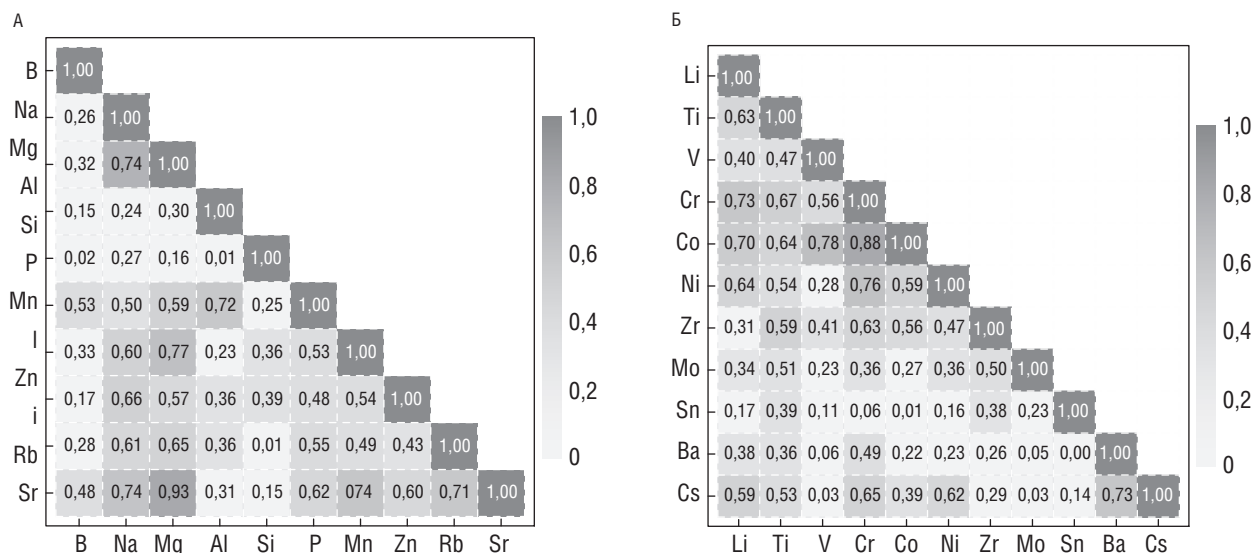


Рис. 1. Коррелограммы, визуализирующие абсолютные значения коэффициента корреляции Пирсона для макроэлементов (А) и микроэлементов (Б)

Fig. 1. Correlograms depicting absolute values of Pearson correlation coefficient for mineral elements (A) and trace elements (B)

номатериала, ограничив возможные варианты двумя винодельческими регионами – Краснодарским краем (долина Кубани) и Ростовской областью (долина Дона).

Для определения значимых для дискриминационного анализа элементов воспользуемся корреляционным анализом. На рис. 1 представлены соответствующие коррелограммы для условно обозначенных макро- и микроэлементов. Статистически значимой линейной зависимостью обладают пары элементов: (Sr, Mg) для макроэлементов и (Co, Cr), (Co, V) для микроэлементов. Полученные зависимости характерны именно для исследуемой пары регионов. Также возможно построить коррелограмму для отдельного региона, и она будет служить идентификационным профилем для виноматериалов данной местности.

Основная задача – сократить размерность. Для этого можно воспользоваться регрессионной моделью пищевого продукта, которую в данном случае удобно разбить на две компоненты: по микро- и по макроэлементам. Результирующие дискриминирующие регрессионные уравнения имеют следующий вид:

$$\begin{aligned}
 f(\text{micro}) &= 0,01 Ba - 0,067 Co - 0,041 Cr + 0,0043 Cs + \\
 & 0,0019 Li - 0,0067 Mo - 0,00018 Ni + 0,27 Sn + \\
 & 0,019 Ti - 0,0069 V + 0,011 Zr; \\
 f(\text{macro}) &= -0,08 Al + 0,056 B + 0,007 Mg + 0,086 Mn - \\
 & 0,0039 Na - 0,0018 P + 0,24 Rb + 0,0061 Si - \\
 & 0,98 Sr - 0,13 Zn.
 \end{aligned}
 \tag{4}$$

В формуле (4) названиями элементов обозначены соответствующие им содержания в виноматериале. Применение формул к имеющимся образцам образует график, показанный на рис. 2, там же дана диаграмма Вороного для двух кластеров, которая представляет собой две полуплоскости, разделенные прямой, равноудаленной от кластерных центров.

В данном случае задача кластеризации существенно упрощается тем фактом, что кластеры заранее известны. Однако после нормализации данных и регрессионного анализа следует подтвердить, что кластеры хорошо выделяются алгоритмом и для подобранных регрессионных уравнений отсутствуют пограничные значения для образцов. В нашем случае кластеры и визуально, и алго-

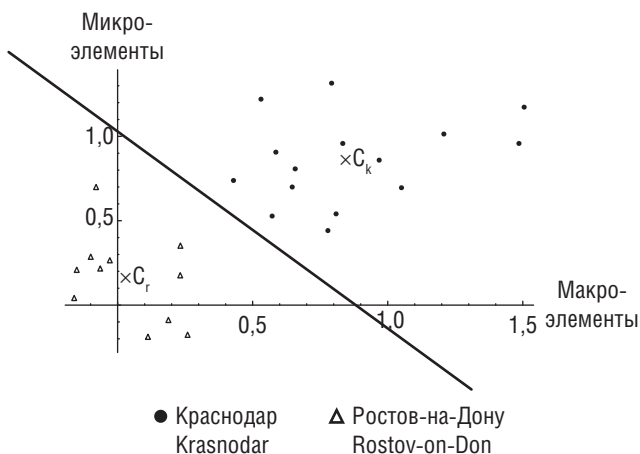


Рис. 2. Результат построения регрессионных моделей продуктов и соответствующая диаграмма Вороного

По осям – приведенные безразмерные значения для макро- и микроэлементов, полученные после применения формул (4) для образцов виноматериалов.

Fig. 2. The result of building regression models of products and the corresponding Voronoi diagram

Along the axes – reduced dimensionless values for mineral and trace elements obtained after applying formulas (4) for samples of wine materials.

ритмически разделяются, что позволяет сделать вывод о приемлемом качестве использованных уравнений.

Кластерным центром для краснодарских виноматериалов является точка $c_k=(0,8582,0,8541)$, для Ростова-на-Дону – $c_r=(0,0412,0,1540)$. Дискриминационным критерием является близость по расстоянию к одному из кластерных центров исследуемого образца.

Пример легко обобщается на случай $m > 2$ географических наименований.

Для построения уточненного критерия, учитывающего характер разброса данных, вычислим для каждого кластера выборочную ковариационную матрицу $S^d=\{s_{ij}^d\}$, где d обозначает соответствующий кластер (Краснодар или Ростов-на-Дону):

$$s_{ij}^d = \frac{1}{n^d-1} \sum_{k=1}^{n^d} (x_{ki}^d - x_i)(x_{kj}^d - x_j), \quad (5)$$

где x^d – образцы в кластере; n^d – их количество.

Теперь для идентификации нового образца x^n мы можем рассчитать расстояние Махаланобиса $D_M^d(x^n)$ до каждого из кластерных центров:

$$D_M^d(x^n) = \sqrt{(x^n - c^d)^T (S^d)^{-1} (x^n - c^d)}, \quad (5)$$

Минимальное значение (6) будет обозначать принадлежность образца тому или иному кластеру. На рис. 3 проиллюстрирована функция $D_M^0(x^n)$, обозначающая минимум из двух расстояний. Наличие эксцентриситета доверительного эллипсоида для Краснодарского кластера смещает дискриминирующую кривую в сторону Ростова-на-Дону в сравнении с диаграммой Вороного на рис. 2.

В случае если возникнет необходимость углубить анализ, например, дискриминировать аналогичным образом красные и белые вина внутри винодельческого региона, потребуется применение дополнительных методик

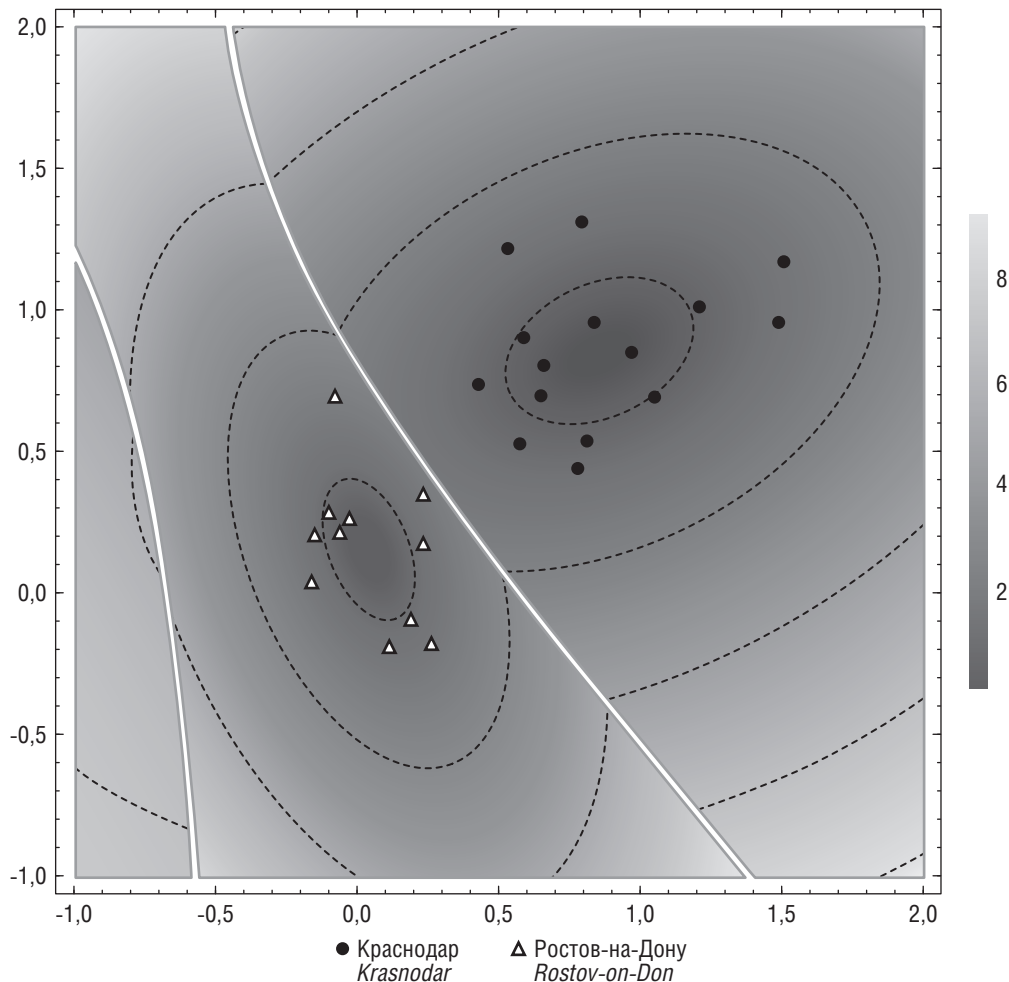


Рис. 3. Визуализация кластерного разбиения двух регионов виноделия с помощью построения функции $D_M^0(x^n) = \min(D_M^K(x^n), D_M^R(x^n))$, где K – Краснодарский кластер, R – кластер Ростова-на-Дону. Белые линии – дискриминирующие кривые, для которых выполнено $D_M^K(x^n) = D_M^R(x^n)$

Fig. 3. Cluster partitioning visualization of two wine regions using function: $D_M^0(x^n) = \min(D_M^K(x^n), D_M^R(x^n))$, where K – Krasnodar cluster, R – Rostov-on-Don cluster. White lines represent discriminating curves for which equality $D_M^K(x^n) = D_M^R(x^n)$ holds

идентификации, например анализ данных об изотопных характеристиках образцов, в частности, отношения содержания дейтерия, углерода-13 и водорода-18.

Заключение

На примере определения географического происхождения виноматериала продемонстрирована методика применения математического аппарата кластеризационного анализа для построения цифровых критериев разделения групп различных пищевых продуктов. Методика основана на обработке эмпирических данных образцов. Это позволяет использовать единый алгоритм, включающий сокращение факторной размерности при рассмотрении регрессионной модели продукта и построении разделяющей диаграммы Вороного для установленных кластеров продуктов, объединенных единым признаком, для решения имеющихся дискриминацион-

ных и идентификационных задач пищевой промышленности. Дополнительная информация в области применения различных функций расстояния и количественного выбора кластерной конфигурации позволяет настраивать представленный алгоритм в зависимости от типа данных о пищевом продукте, для которого строится дискриминационный критерий. Построенная для винодельческих регионов Краснодарского и Ростовского регионов дискриминирующая модель показывает возможность получения идентификационных критериев, позволяющих определять географическое наименование происхождения виноматериала, при этом данная методика может быть адаптирована под идентификационные задачи различных отраслей пищевой промышленности при наработке эталонов продуктов с защищенным наименованием места происхождения, что существенно при обеспечении высокого качества пищевых продуктов в рационе населения.

Сведения об авторах

Семипятный Владислав Константинович (Vladislav K. Semipyatniy) – кандидат технических наук, заведующий Межотраслевым научно-техническим центром мониторинга качества пищевых продуктов ВНИИПБиВП – филиал ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН (Москва, Российская Федерация)

E-mail: semipyatniy@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-1241-0026>

Хуршудян Сергей Азатович (Sergey A. Khurshudyan) – доктор технических наук, старший научный сотрудник Межотраслевого научно-технического центра мониторинга качества пищевых продуктов ВНИИПБиВП – филиал ФГБНУ «ФНЦ пищевых систем им. В.М. Горбатова» РАН (Москва, Российская Федерация)

E-mail: xca020149@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7735-7356>

Галстян Арам Генрихович (Aram G. Galstyan) – академик РАН, врио директора ФГАНУ «ВНИМИ» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: a_galstyan@vnimi.org

<https://orcid.org/0000-0002-0786-2055>

Литература

1. Хуршудян С.А., Галстян А.Г. Качество пищевых продуктов. Термины, определения и противоречия // Контроль качества продукции. 2018. № 1. С. 48–49.
2. Хуршудян С.А., Зайчик Ц.Р. История производства пищевых продуктов и развития пищевой промышленности России. Москва : ДеЛи принт. 2009. 286 с.
3. Gupta R.K., Dudeja P., Minhas S. Food Safety in the 21st Century: Public Health Perspective. Academic Press, 2016. ISBN 978-0-12-801773-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2014-0-01094-5>
4. Тутельян В.А., Вялков А.И., Разумов А.Н., Михайлов В.И., Москаленко К.А., Одинец А.Г. и др. Научные основы здорового питания. Москва : Панорама, 2010. 816 с.
5. Хуршудян С.А., Рябова А.Е., Вафин Р.Р., Семипятный В.К., Михайлова И.Ю. Мониторинг качества молочных продуктов // Молочная промышленность. 2018. № 11. С. 23–24.
6. Семипятный В.К., Рябова А.Е., Егорова О.С., Вафин Р.Р. Оптимизация экспериментального моделирования новых рецептур напитков методами математической статистики // Пиво и напитки. 2018. № 3. С. 48–51.
7. Petrov A.N., Galstyan A.G., Radaeva I.A., Turovskaya S.N., Illarionova E.E., Semipyatniy V.K. et al. Indicators of canned milk quality: Russian and international priorities // Foods Raw Mater. 2017. Vol. 5, N 2. P. 151–161.
8. Эрл М., Эрл Р. Разработка пищевых продуктов. Санкт Петербург : Профессия, 2004. 384 с. ISBN 978-1-84569-260-5.
9. Oganesyants L.A., Khurshudyan S.A., Galstyan A.G., Semipyatny V.K., Ryabova A.E., Vafin R.R. et al. Base matrices – invariant digital identifiers of food products // News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of Geology and Technical Sciences. 2018. Vol. 6, N 432. P. 6–15. DOI: <https://doi.org/10.32014/2018.2518-170X.30>
10. Hilbe J.M. Logistic Regression Models. Chapman and Hall/CRC Press, 2009. ISBN 9781138106710.
11. Hardle W., Simar L. Applied Multivariate Statistical Analysis. Berlin, Heidelberg : Springer, 2007. ISBN: 978-3642172281.
12. Rimareva L.V., Sokolova E.N., Serba E.M., Borshchevâ Y.A., Kurbatova E.I., Krivova A.Y. Reduced allergenicity of foods of plant nature by method of enzymatic hydrolysis // Orient. J. Chem. 2017. Vol. 33, N 4. P. 2009–2015. DOI: <https://doi.org/10.13005/ojc/330448>
13. Pfitzner D., Leibbrandt R., Powers D. Characterization and evaluation of similarity measures for pairs of clusterings // Knowl. Inf. Syst. 2009. Vol. 19. P. 361–394. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10115-008-0150-6>
14. Perriere G., Thioulouse J. Use of correspondence discriminant analysis to predict the subcellular location of bacterial proteins //

- Comput. Methods Programs Biomed. 2003. Vol. 70, N 2. P. 99–105. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-2607\(02\)00011-1](https://doi.org/10.1016/s0169-2607(02)00011-1)
15. Ortea I., Gallardo J.M. Investigation of production method, geographical origin and species authentication in commercially relevant shrimps using stable isotope ratio and/or multi-element analyses combined with chemometrics: an exploratory analysis // *Food Chem.* 2015. Vol. 170, N 1. P. 145–153.
 16. Kawaguchi F., Kitamura Y., Nakajima R., Takahashi M., Goto H., Washida Y. et al. Application of DNA markers for discrimination between Japanese and Australian Wagyu beef // *Anim. Sci. J.* 2018. Vol. 89, N 1. P. 257–258.
 17. Точилина Р.П., Гончарова С.А., Хорошева Е.В., Семипятный В.К. Особенности минерального состава донских вин и виноматериалов как идентификационный показатель места происхождения // *Виноделие и виноградарство.* 2016. № 3. С. 14–17.
 18. Donnik I.M., Vafin R.R., Galstyan A.G. et al. Genetic identification of bovine leukaemia virus // *Foods Raw Mater.* 2018. Vol. 6, N 2. P. 314–324. DOI: <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-314-324>
 19. Brzezicha-Cirocka J., Grembecka M., Szefer P. Monitoring of essential and heavy metals in green tea from different geographical origins // *Environ. Monit. Assess.* 2016. Vol. 188, N 3. P. 1–11.
 20. Oganesyants L.A., Panasyuk A.L., Kuzmina E.I. et al. Definition of authenticity of grape wines by means of isotropic mass spectrometry // *Food Processing Ind.* 2011. Vol. 9. P. 30–31.
 21. Conde J.E. Characterization of bottled wines from the Tenerife island (Spain) by their metal ion concentration // *Ital. G. Food Sci.* 2002. Vol. 14, N 4. P. 375–387.
 22. Perez Trujillo J.P. Content of mineral ions in wines from Canary Islands (Spain) // *CyTA J. Food.* 2011. Vol. 9, N 2. P. 135–140.
 23. Martin G.J., Mazure M., Jouitteau C. et al. Characterization of the geographic origin of Bourdeaux wines by a combined use of isotopic and trace element measurements // *Am. J. Enol. Vitic.* 1999. Vol. 50. P. 409–417.
 24. Marcos J.J., Alcazar A., Palacios-Morillo A., Pablos F. Classification of Spanish wines white DO according to their elemental composition using methods support vector machine // *Food Chem.* 2012. Vol. 135, N 3. P. 898–903.
 25. Dutra S.V., Adami L., Marson A.R. A definição da origem geográfica de vinhos brasileiros de análise de isotópica e mineral composição // *Anal. Bioanal. Chem.* 2011. Vol. 401, N 5. P. 1575–1580.

References

1. Khurshudyan S.A., Galstyan A.G. Food quality. Terms, definitions and contradictions. *Kontrol' kachestva produktsii [Product Quality Control]*. 2018; (1): 48–9. (in Russian)
2. Khurshudyan S.A., Zaychik C.R. The History of Food Production and the Development of the Food Industry in Russia. Moscow: DeLi print, 2009: 286 p. (in Russian)
3. Gupta R.K., Dudeja P., Minhas S. Food Safety in the 21st Century: Public Health Perspective. Academic Press, 2016. ISBN 978-0-12-801773-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/C2014-0-01094-5>
4. Tutelyan V.A., Vyalkov A.I., Razumov A.N., Mihaylov V.I., Moskalenko K.A., Odinets A.G., et al. Scientific Foundations of a Healthy Diet. Moscow: Panorama, 2010: 816 p. (in Russian)
5. Khurshudyan S.A., Ryabova A.E., Vafin R.R., Semipyatniy V.K., Mihailova I.Yu. Dairy product quality monitoring. *Molochnaya promyshlennost' [Dairy Industry]*. 2018; (11): 23–4. (in Russian)
6. Semipyatniy V.K., Ryabova A.E., Egorova O.S., Vafin R.R. Optimization of experimental modeling of new beverage recipes using mathematical statistics methods. *Pivo i napitki [Beer and Beverages]*. 2018; (3): 48–51. (in Russian)
7. Petrov A.N., Galstyan A.G., Radaeva I.A., Turovskaya S.N., Illarionova E.E., Semipyatniy V.K., et al. Indicators of canned milk quality: Russian and international priorities. *Foods Raw Mater.* 2017; 5 (2): 151–61.
8. Erl M., Erl R. Examples of Food Development. Case Analysis. Saint Petersburg: Professia, 2010: 384 p. ISBN 978-1-84569-260-5. (in Russian)
9. Oganesyants L.A., Khurshudyan S.A., Galstyan A.G., Semipyatniy V.K., Ryabova A.E., Vafin R.R., et al. Base matrices – invariant digital identifiers of food products. *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of Geology and Technical Sciences.* 2018; 6 (432): 6–15. DOI: <https://doi.org/10.32014/2018.2518-170X.30>
10. Hilbe J.M. Logistic Regression Models. Chapman and Hall/CRC Press, 2009. ISBN 9781138106710.
11. Hardle W., Simar L. Applied Multivariate Statistical Analysis. Berlin, Heidelberg: Springer, 2007. ISBN: 978-3642172281.
12. Rimareva L.V., Sokolova E.N., Serba E.M., Borshecheva Y.A., Kurbatova E.I., Krivova A.Y. Reduced allergenicity of foods of plant nature by method of enzymatic hydrolysis. *Orient J Chem.* 2017; 33 (4): 2009–15. DOI: <https://doi.org/10.13005/ojc/330448>
13. Pfitzner D., Leibbrandt R., Powers D. Characterization and evaluation of similarity measures for pairs of clusterings. *Knowl Inf Syst.* 2009; 19: 361–94. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10115-008-0150-6>
14. Perriere G., Thioulouse J. Use of correspondence discriminant analysis to predict the subcellular location of bacterial proteins. *Comput Methods Programs Biomed.* 2003; 70 (2): 99–105. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0169-2607\(02\)00011-1](https://doi.org/10.1016/s0169-2607(02)00011-1)
15. Ortea I., Gallardo J.M. Investigation of production method, geographical origin and species authentication in commercially relevant shrimps using stable isotope ratio and/or multi-element analyses combined with chemometrics: an exploratory analysis. *Food Chem.* 2015; 170 (1): 145–53.
16. Kawaguchi F., Kitamura Y., Nakajima R., Takahashi M., Goto H., Washida Y., et al. Application of DNA markers for discrimination between Japanese and Australian Wagyu beef. *Anim Sci J.* 2018; 89 (1): 257–8.
17. Tochilina R.P., Goncharova S.A., Khorosheva E.V., Semipyatniy V.K. Features of the mineral composition of Don wines and wine materials as an identification indicator of the place of origin. *Vinodelie i vinogradarstvo [Wine and Viticulture]*. 2016; (3): 14–7. (in Russian)
18. Donnik I.M., Vafin R.R., Galstyan A.G., et al. Genetic identification of bovine leukaemia virus. *Foods Raw Mater.* 2018; 6 (2): 314–24. DOI: <http://doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-314-324>
19. Brzezicha-Cirocka J., Grembecka M., Szefer P. Monitoring of essential and heavy metals in green tea from different geographical origins. *Environ Monit Assess.* 2016; 188 (3): 1–11.
20. Oganesyants L.A., Panasyuk A.L., Kuzmina E.I., et al. Definition of authenticity of grape wines by means of isotropic mass spectrometry. *Food Processing Ind.* 2011; 9: 30–1.
21. Conde J.E. Characterization of bottled wines from the Tenerife island (Spain) by their metal ion concentration. *Ital G Food Sci.* 2002; 14 (4): 375–87.
22. Perez Trujillo J.P. Content of mineral ions in wines from Canary Islands (Spain). *CyTA J Food.* 2011; 9 (2): 135–40.
23. Martin G.J., Mazure M., Jouitteau C., et al. Characterization of the geographic origin of Bourdeaux wines by a combined use of isotopic and trace element measurements. *Am J Enol Vitic.* 1999; 50: 409–17.
24. Marcos J.J., Alcazar A., Palacios-Morillo A., Pablos F. Classification of Spanish wines white DO according to their elemental composition using methods support vector machine. *Food Chem.* 2012; 135 (3): 898–903.
25. Dutra S.V., Adami L., Marson A.R. A definição da origem geográfica de vinhos brasileiros de análise de isotópica e mineral composição. *Anal Bioanal Chem.* 2011; 401 (5): 1575–80.



Геннадий Григорьевич Онищенко (к 70-летию со дня рождения)

21 октября 2020 г. исполнилось 70 лет со дня рождения Геннадия Григорьевича Онищенко – российского государственного деятеля, первого заместителя председателя комитета по образованию и науке Государственной Думы Федерального Собрания РФ, академика РАН, доктора медицинских наук, профессора, заведующего кафедрой экологии человека и гигиены окружающей среды Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФGAOY BO Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), члена редакционной коллегии журнала «Вопросы питания», заслуженного врача РФ.

Геннадий Григорьевич – выдающийся ученый с мировым именем, организатор санитарно-эпидемиологической службы страны и гигиенической науки.

После окончания в 1973 г. Донецкого медицинского института Г.Г. Онищенко работал врачом-эпидемиологом на Донецкой железной дороге, затем главным врачом санэпидстанции Московского метрополитена, главным врачом Центральной санэпидстанции Министерства путей сообщения СССР, заместителем начальника управления Минздрава СССР, а после образования в 1991 г. Государственного комитета санитарно-эпидемиологического надзора Российской Федерации – заместителем председателя Госкомсанэпиднадзора. В 1996 г. Г.Г. Онищенко назначили на должность первого заместителя министра здравоохранения РФ, Главного государственного санитарного врача РФ, с 2004 по 2013 г. – руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека.

В этот период реорганизации государственной санитарно-эпидемиологической службы реализовались его высокий профессионализм, принципиальность и талант организатора. Под руководством и при самом непосредственном участии Геннадия Григорьевича разработаны основополагающие в области обеспечения санитарно-эпидемиологического благо-

получия населения документы: федеральные законы от 30.03.1999 № 52-ФЗ «О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения», от 30.03.1995 № 38-ФЗ «О предупреждении распространения в Российской Федерации заболевания, вызываемого вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ-инфекции)», от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний», от 02.01.2000 № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов», ряд постановлений Правительства РФ.

В 2013–2016 гг. Геннадий Григорьевич становится помощником Председателя Правительства РФ, а в 2016 г. его избирают депутатом Государственной Думы Федерального Собрания, первым заместителем председателя комитета Государственной Думы Федерального Собрания РФ по образованию и науке.

Г.Г. Онищенко – ведущий специалист в области организации санитарно-эпидемиологической службы страны, эпидемиологии инфекционных, змерджентных и особо опасных инфекций. Его фундаментальные научные исследования в данном направлении внесли существенный вклад в организацию борьбы с этими инфекциями.

Большое внимание Геннадий Григорьевич уделяет развитию гигиенической науки и подготовке высококвалифицированных кадров. Его фундаментальные научные исследования по приоритетным вопросам эпидемиологии, микробиологии, гигиены, оценки риска во многом определяют стратегию охраны здоровья населения страны. Опыт, приобретенный Г.Г. Онищенко в условиях чрезвычайных катастроф, в ликвидации которых он принимал самое непосредственное участие, был обобщен в серии научных монографий и разработке системы противозидемического обеспечения населения в зонах техногенных и природных катастроф.

Под его руководством разработаны мероприятия по преодолению дефицита микронутриентов, создана современная система надзора за использованием генети-

чески модифицированных источников пищи. По инициативе Г.Г. Онищенко впервые в Российской Федерации в 2013 г. было проведено заседание Комитета по загрязняющим веществам в пищевой продукции Комиссии Кодекс Алиментариус.

Г.Г. Онищенко создана научная школа эпидемиологов. Под его руководством подготовлено большое количество кандидатов и докторов наук. Он является автором более 800 научных работ, в том числе около 50 книг и монографий. В непростые годы перестройки ему удалось сохранить санитарно-эпидемиологическую службу в вертикали власти и способствовать ее дальнейшему развитию.

Г.Г. Онищенко награжден многими государственными наградами, в том числе орденом «За заслуги перед Отечеством» IV степени, орденом Почета. Он – лауреат Государственной премии РФ в области науки и техники, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники.

Блестящий талант руководителя, принципиальная гражданская позиция, высокая культура общения и внимательное отношение к людям снискали Г.Г. Онищенко широкую известность и признание среди российской и международной общественности. Геннадием Григорьевичем накоплен неоценимый практический и научный опыт, который наряду с организаторскими способностями позволяет передавать его новому поколению работников, формировать законодательную базу обеспечения здоровьесбережения народа и активного долголетия.

Редколлегия журнала «Вопросы питания» и коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» сердечно поздравляют Геннадия Григорьевича Онищенко с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, счастья, благополучия и больших творческих успехов на благо Родины, медицинской науки и здравоохранения!



Анна Юрьевна Попова (к 60-летию со дня рождения)

18 октября 2020 г. исполнилось 60 лет со дня рождения Анны Юрьевны Поповой – доктора медицинских наук, профессора, руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главного государственного санитарного врача РФ, члена редакционной коллегии журнала «Вопросы питания».

Профессиональный путь Анны Юрьевны как врача-эпидемиолога и организатора санитарно-эпидемиологической службы начался в 1984 г. после окончания Ростовского государственного медицинского института в Буденновской СЭС. С 1994 по 1996 г. А.Ю. Попова возглавляла санэпидслужбу в Серпуховском районе Московской области, а с 2006 г. стала первым заместителем руководителя Роспотребнадзора по Московской области. В 2008 г. Анна Юрьевна была назначена на должность руководителя Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. С 2011 г. она – заместитель руководителя, а с октября 2013 г. – руководитель Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главный государственный санитарный врач РФ.

А.Ю. Попова хорошо известна как видный организатор санитарно-эпидемиологической службы страны, гигиенист-практик и ученый в области теоретических основ санитарно-эпидемиологической безопасности населения. Широкое общественное признание и глубокое уважение получила работа Анны Юрьевны по ликвидации вспышек множества опасных инфекционных заболеваний. Уже в 1980-е гг., работая в должности врача-эпидемиолога, она участвовала в борьбе с дифтерией, впоследствии внесла большой вклад в решение проблемы контроля ВИЧ-инфекции, в 2014 г. курировала работу российских медиков во время эпидемии болезни Эбола в Гвинее, в настоящее время возглавляет санитарно-эпидемиологическое направление в борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции в России.

На посту руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека она стала инициатором ряда преобразований в работе ведомства, имеющих большое значение для обеспечения здоровья населения России, включая такую меру, как возвращение ранее отмененных внеплановых проверок предприятий общественного питания и торговли пищевыми продуктами. В этот период под ее руководством были решены многие неотложные проблемы по предотвращению заболеваемости в России, включая связанные с проведением массовых международных спортивных мероприятий (Олимпиада 2014 г., Чемпионат мира по футболу 2018 г.), а также с воссоединением Крыма с Россией в 2014 г.

Анна Юрьевна давно и хорошо известна как видный ученый в области гигиены. Ее научные труды интересны читателям журнала «Вопросы питания» и включают проблемы оценки рисков от загрязнения объектов окружающей среды, например пищевой продукции, стойкими глобальными органическими контаминантами, в том числе полихлорированными бифенилами. Раскрытые в ее работах вопросы влияния загрязнения окружающей среды полихлорированными бифенилами на противомикробную резистентность и поствакцинальный иммунитет продолжают сохранять высокую научную и практическую актуальность и в настоящее время. Под ее руководством проводится разработка и реализация системы риск-ориентированного надзора за безопасностью потребительской продукции. Большое внимание А.Ю. Попова уделяет вопросам реализации национального проекта «Демография», включающего в том числе реализацию таких важнейших направлений, как мониторинг структуры питания населения и качества пищевой продукции.

Более 150 научных трудов А.Ю. Поповой отличаются высокой востребованностью: почти $\frac{1}{3}$ из них процитированы от 20 до 100 раз, а более 70 выполненных

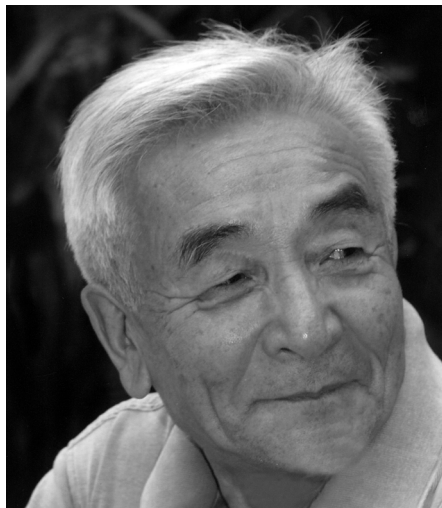
под ее руководством и при непосредственном участии нормативно-методических документов вносят существенный вклад в обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия страны. Большой научный и общественный интерес вызывает работа, проводимая А.Ю. Поповой во взаимодействии с российскими специалистами-нутрициологами по пропаганде рационального питания как компонента здорового образа жизни, медико-гигиенической профилактике алиментарно-зависимых заболеваний населения России. Анна Юрьевна регулярно выступает с докладами на международных и всероссийских научных форумах по вопросам биобезопасности, обеспечения здоровья населения, снижения рисков от распространения инфекционной и неинфекционной патологии. Научно-педагогическая деятельность А.Ю. Поповой включает ее работу заведующей кафедрой организации санитарно-эпидемиологической службы ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,

а также преподавание курса общей гигиены на кафедре общей гигиены ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Успешная государственная, общественная и научная деятельность Анны Юрьевны Поповой отмечена государственными наградами РФ: орденом Почета, медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени.

Сегодня Анна Юрьевна уверенно и самоотверженно возглавляет развитие и совершенствование санитарно-эпидемиологической службы страны.

Редколлегия журнала «Вопросы питания», коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и все научное сообщество специалистов в области нутрициологии, гигиены питания и диетологии сердечно поздравляют Анну Юрьевну Попову со славным юбилеем и желают ей крепкого здоровья, счастья, благополучия и больших творческих успехов на благо нашей Родины!



Торегельды Шарманович Шарманов (к 90-летию со дня рождения)

19 октября 2020 г. исполнилось 90 лет со дня рождения Торегельды Шармановича Шарманова, академика Российской академии наук и Национальной академии наук Республики Казахстан, доктора медицинских наук, профессора, члена редакционного совета журнала «Вопросы питания», президента Казахской академии питания, заслуженного деятеля Республики Казахстан, дважды лауреата Государственной премии Республики Казахстан в области науки и техники, лауреата независимой премии «Платиновый Тарлан».

После окончания в 1955 г. Карагандинского государственного медицинского института с отличием и аспирантуры (1958–1962 гг.) Т.Ш. Шарманов работал главным врачом Улытауской центральной районной больницы, с 1962 по 1968 г. заведовал отделом питания в НИИ краевой патологии Минздрава Казахской ССР. С 1968 по 1971 г. он был ректором Актюбинского государственного медицинского института и одновременно возглавлял кафедру фармакологии. В 1971–1982 гг. занимал должность министра здравоохранения Казахской ССР и был ключевым организатором Международной конференции ВОЗ/ЮНИСЕФ по первичной медико-санитарной помощи (Алма-Ата, 1978 г.), которая создала основополагающий документ – Алма-Атинскую декларацию по первичной медико-санитарной помощи.

В 1973 г. Т.Ш. Шарманов организовал филиал Института питания АМН СССР, преобразованный затем в Казахскую академию питания, президентом которой он является до настоящего времени. По его инициативе в 1979 г. Институт стал сотрудничающим центром ВОЗ по питанию, а с 1997 г. – сотрудничающим центром Университета ООН.

Под руководством Т.Ш. Шарманова проводятся фундаментальные и научно-прикладные исследования, охватывающие ключевые проблемы нутрициологии, ги-

гиены, биохимии, иммунологии и физиологии питания. Им были разработаны научно обоснованные подходы по алиментарной коррекции неинфекционных и инфекционных заболеваний, реализованы международные научные проекты по ликвидации железодефицитной анемии, йоддефицитных состояний, поддержке грудного вскармливания, обогащению пищевых продуктов витаминами и микроэлементами. Многолетние исследования Казахской академии питания под руководством Т.Ш. Шарманова легли в основу закона о всеобщей фортификации соли и муки в решении проблем искоренения дефицита йода и профилактики железодефицитной анемии различных возрастных групп населения Республики Казахстан. Благодаря всеобщему йодированию соли Республика Казахстан была объявлена страной, свободной от йоддефицита.

В 1985–1988 гг. Т.Ш. Шарманов возглавлял кафедру питания Центрального института усовершенствования врачей в Москве и был главным редактором журнала «Вопросы питания». В 1995 г. он создал Академию профилактической медицины. В 2010 г. в Республике Казахстан под его руководством был открыт уникальный в среднеазиатском регионе завод по выпуску продуктов детского питания «Завод Казахской академии питания «Амиран»». Впервые за историю Республики Казахстан созданы 2 новых национальных продукта: йогурт «Каусэр» и шоколад на базе национального напитка – кобыльего молока, которые внедрены в промышленное производство, что стало существенным вкладом в реализацию программы «Рухани жаңғыру» – «Взгляд в будущее».

В 2001 г. Т.Ш. Шарманов был удостоен звания лауреата Государственной премии Республики Казахстан в области науки, техники и образования за цикл работ 1974–2000 гг. «Разработка фундаментальных и приклад-

ных аспектов науки о питании в Республике Казахстан», а в 2019 г. ему в составе группы ученых была присуждена вторая Государственная премия Республики Казахстан в области науки и техники за цикл работ «Инновационные кластеры по научной разработке и промышленному производству детских и лечебно-профилактических продуктов с национальным содержанием». В 2005 г. за выдающийся вклад в мировое здравоохранение Торегельды Шарманович получил высшую награду ВОЗ – медаль им. Леона Бернарда (43-й человек в мире, удостоенный награды со дня ее основания).

Т.Ш. Шармановым создана школа нутрициологов в Республике Казахстан. Под его руководством и консультированием защищены 44 докторских и 170 кандидатских диссертаций. Он автор более 400 научных публикаций,

в том числе 49 монографий и 46 изобретений. Торегельды Шарманович входит в редакционный совет журнала «Вопросы питания».

Т.Ш. Шарманов награжден многими государственными наградами СССР и Республики Казахстан, в том числе орденами Дружбы народов, Октябрьской Революции, «Парасат», «Достык», «Барыс» и др. Его трижды избирали в Парламент Республики Казахстан.

Редколлегия журнала «Вопросы питания» и коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» сердечно поздравляют Торегельды Шармановича со славным юбилеем, желают ему крепкого здоровья и дальнейших творческих успехов на благо медицинской науки и здравоохранения!

Нужна информация
по лекарственному препарату?

Мы ее вам предоставим!

БЫСТРЫЙ • УМНЫЙ • ТОЧНЫЙ



ЛС ГЭ ОТАР

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
СПРАВОЧНИК

Научные публикации

Действующие вещества

Торговые названия

МКБ-10 | АТХ | КФУ | Компании

Непатентованные наименования от 'якорцев' до 'янтарная'

А Б В Г Д Ж З И Й К Л М Н О П Р С Т У Ф Х Ц Ч Ш Э Я

1 L R

Якорцев стелющихся травы экстракт

- Другие гиполипидемические средства
- Другие средства, регулирующие функцию органов мочеполовой системы и репродукцию

МКБ-10 +

Входит в состав:

Трибестан® таблетки внутрь

Янтарная кислота

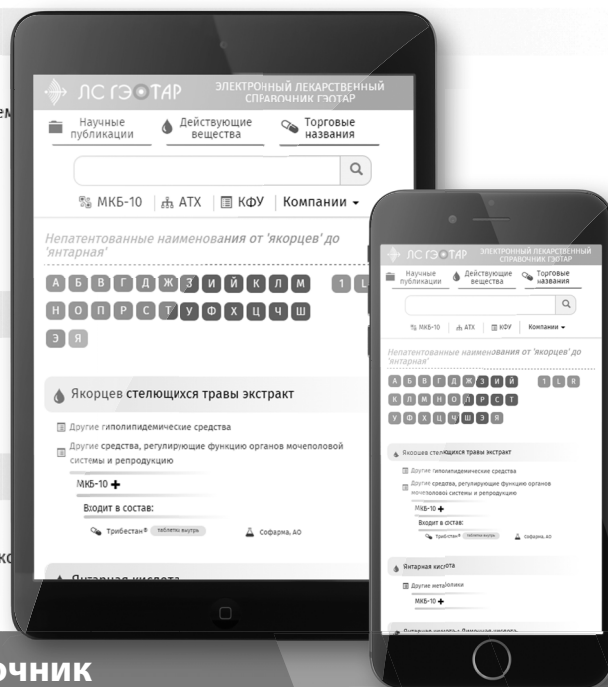
- Другие метаболиты

МКБ-10 +

Янтарная кислота + Лимонная кислота

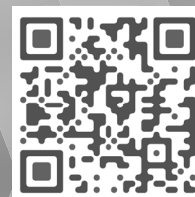
- Антигипоксанты и антиоксиданты
- Средства для коррекции нарушений при алкоголизме, токсико- и наркоманических синдромах

МКБ-10 +



Самый полный и достоверный справочник
в свободном доступе для врачей:

- ✓ Официальные инструкции Минздрава РФ
- ✓ Полные описания всех зарегистрированных препаратов и действующих веществ
- ✓ Обновление информации в онлайн-режиме
- ✓ Бесплатный доступ для врачей и студентов
- ✓ Интеграция с образовательными модулями и библиотеками врача, студента



www.lsggeotar.ru



Валентин Иванович Покровский (1929–2020)

29 октября 2020 г. на 92-м году жизни скончался академик РАН Валентин Иванович Покровский.

После окончания в 1952 г. Первого Московского медицинского института им. И.М. Сеченова и клинической ординатуры В.И. Покровский работал на кафедре инфекционных болезней. В 1955 г. он защитил кандидатскую, а в 1966 г. – докторскую диссертацию, в 1967 г. ему было присвоено звание профессора, в 1971 г. он был избран член-корреспондентом, а в 1982 г. стал действительным членом Академии медицинских наук (АМН) СССР, с 2013 г. он – академик Российской академии наук (РАН).

В 1970 г. Валентин Иванович возглавил кафедру инфекционных болезней и эпидемиологии Московского медицинского стоматологического института им. А.И. Евдокимова, с 1971 г. стал директором Центрального НИИ эпидемиологии, в 1997–2008 гг. был заведующим кафедрой эпидемиологии Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова. В 1987 г. он был избран президентом АМН СССР, в 1992–2006 гг. – президентом Российской академии медицинских наук (РАМН).

Валентин Иванович – выдающийся и талантливый советский и российский ученый, врач-инфекционист, эпидемиолог, государственный деятель и крупнейший организатор здравоохранения, санитарно-эпидемиологической службы страны и медицинской науки.

Валентин Иванович – легендарная личность, человек-эпоха для отечественной медицины. В течение 19 лет он возглавлял АМН СССР и РАМН, 47 лет был бессменным руководителем Центрального НИИ эпидемиологии Федеральной службы по защите прав потребителей и благополучия человека.

В самые трудные годы, возглавив АМН СССР, он сумел отстоять и сохранить ее, преобразовав в РАМН, преемником которой в настоящее время является Отделение медицинских наук РАН.

Талант организатора уникальным образом сочетался с прозорливостью врача-клинициста и эпидемиолога. Его глубочайшие научные исследования в области эпидемиологии и механизмов развития таких инфекционных заболеваний, как менингококковая инфекция, брюшной тиф, чума, холера, легионеллез, микоплазмоз, ротавирусная и арбовирусные инфекции, ВИЧ-инфекция позволили ему обосновать и разработать оригинальные методы лечения, сохранить тысячи жизней и предотвратить распространение этих инфекций.

В.И. Покровский разработал новую клиническую классификацию холеры, предложил новые схемы ее лечения; им были диагностированы первые случаи заболеваний ВИЧ-инфекцией в стране, создана сеть достаточно хорошо оснащенных лабораторий по выявлению этой патологии и разработаны противозидемические мероприятия. В течение многих лет он являлся экспертом Всемирной организации здравоохранения и помогал в борьбе с инфекциями более чем в 30 странах мира.

Его многогранная научная деятельность не замыкалась только на проблемах инфекционных заболеваний. Он внес неоценимый вклад в разработку государственной политики в области здорового питания населения Российской Федерации, развитие законодательно-нормативной и методической базы, обеспечивающей высокое качество и безопасность пищевой продукции. Большое внимание он уделял вопросам биобезопасности: при его непосредственном участии проводились исследования по изучению генно-модифицированных микроорганизмов и генетически модифицированных источников пищи.

Институт питания РАМН (в настоящее время ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии») всегда ощущал поддержку и внимание со стороны В.И. Покровского – пре-

зидента РАМН, В.И. Покровского – директора института, В.И. Покровского – ученого, В.И. Покровского – друга и учителя.

Валентин Иванович – создатель отечественной школы инфекционистов и эпидемиологов: под его руководством подготовлено более 70 докторов и 140 кандидатов наук, его ученики возглавляют крупные научные центры и кафедры в России и странах СНГ.

Невозможно не отметить его выдающиеся человеческие качества: доброжелательность, глубокое уважение к людям, обаяние, доброта и отзывчивость неизмеримым образом сочетались с огромным трудолюбием, высочайшей работоспособностью, принципиальностью и высокой требовательностью к себе и окружающим.

С уходом Валентина Ивановича не завершается эпоха академика В.И. Покровского. Остались и активно работают его соратники, многочисленные ученики и последователи, которые продолжают и развивают его научные направления.

Мы глубоко скорбим в связи с уходом из жизни нашего большого друга, очень доброжелательного человека.

Спасибо Вам, Валентин Иванович! Спасибо Вам, Учитель!

Коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», редколлегия журнала «Вопросы питания», коллеги и ученики глубоко скорбят о потере уникального человека с большим сердцем и душой!

МЕД  **КНИГА**
С Е Р В И С
8-800-555-999-2
www.medknigaservis.ru

ГИПЕРМАРКЕТ ДЛЯ МЕДИКОВ

**ЭЛЕКТРОННЫЕ
БИБЛИОТЕКИ**

ИНСТРУМЕНТЫ

**МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА
(КНИГИ,
ЖУРНАЛЫ)**

**АНАТОМИЧЕСКИЕ
МОДЕЛИ**

**ОДЕЖДА,
ОБУВЬ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

- **Заказ товара 24 часа в сутки 7 дней в неделю**
- **Акции, скидки и подарки покупателям**
- **Быстрая доставка**
- **Разные способы оплаты**