

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБНУ «НИИ питания»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOПРОSY PITANIЯ
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 84

№ 6, 2015

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Тутельян Виктор Александрович (г. Москва)
главный редактор, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБНУ «НИИ питания»
Ханферьян Роман Авакович (г. Москва)
заместитель главного редактора, доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией спортивного питания с группой алиментарной патологии ФГБНУ «НИИ питания»
Вржесинская Оксана Александровна (г. Москва)
ответственный секретарь редакции, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «НИИ питания»

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

Батурин Александр Константинович (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ «НИИ питания»

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

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

Видадь Сесилио – Cecilio Vidal (Испания)
профессор, руководитель департамента биохимии Университета г. Мурсия

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

Георгиев Павел Георгиевич (г. Москва)
академик РАН, ФГБНУ «Институт биологии гена» РАН

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

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

Дил Фридрих – Friedhelm Diel (ФРГ)
профессор, директор Института охраны окружающей среды и здоровья г. Фульда

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

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

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

Лисицын Андрей Борисович (г. Москва)
академик РАН, директор ФГБНУ «Всероссийский научно-исследовательский институт мясной промышленности им. В.М. Горбатова»

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

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

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

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

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

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

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

Хотимченко Сергей Анатольевич (г. Москва)
доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБНУ «НИИ питания»

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 6, 2015

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

Адрес редакции

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

Научный редактор

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

Подписные индексы

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

Сайт журнала: <http://vp.geotar.ru>

Издатель

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Отдел подписки:
Хабибулина Зульфия, habibulina@geotar.ru

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90 1/8.
Печать офсетная.
Печ. л. 19,5.

Отпечатано
в ППП «Типография «Наука»»: 121099,
г. Москва, Шубинский переулок, д. 6.
Заказ №

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2015

ОБЗОРЫ

Ефимочкина Н.Р.

Оценка роли бактерий рода *Campylobacter* в возникновении пищевых токсикоинфекций и современные методы обнаружения возбудителя

БИОХИМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПИТАНИЯ

Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Кравченко Л.В., Балакина А.С., Алексеева И.А., Ригер Н.А.

Влияние минорных биологически активных веществ пищи (рутина и гесперидина) при их раздельном и сочетанном алиментарном поступлении на состояние иммунной системы крыс и активность ядерного фактора NF-κB клеток печени

Маркова Ю.М., Шевелева С.А.

Оценка влияния содержания витаминов и пищевых волокон в рационе на характеристики защитных популяций микробиоты толстой кишки крыс

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

Влияние индуцированной стрептозотоцином гипергликемии на уровень тревожности и физическую выносливость у крыс линии Вистар

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Шумакова А.А., Шипелин В.А., Сидорова Ю.С., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Придворова С.М., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А.

Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. I. Характеристика наноматериала, интегральные, гематологические показатели, уровень тиоловых соединений и апоптоз клеток печени

Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Хасанова А.Н.

Фактическое питание пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

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

Генетические модели сахарного диабета 2 типа на мышах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи

Венгеровский А.И., Якимова Т.В., Насанова О.Н.

Влияние экстрактов крапивы и лопуха в сочетании с различными режимами питания на дислипидемию при модели сахарного диабета

Сергиенко В.А.

Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели инсулиновой резистентности, содержание некоторых про- и противовоспалительных факторов у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной вегетативной нейропатией

Пилипенко В.И., Теплюк Д.А., Шаховская А.К., Исаков В.А., Воробьева В.М., Воробьева И.С., Глазкова И.В., Кочеткова А.А., Михеева Г.А., Юдина А.В.

Эффективность специализированного пищевого продукта (киселя с витаминами и пищевыми волокнами) у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами: сравнительное контролируемое исследование

Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Кочеткова А.А., Воробьева В.М., Воробьева И.С., Тутельян В.А.

Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на постпрандиальную гликемию у больных сахарным диабетом 2 типа

REVIEW

- 5 **Efimochkina N.R.** 5
Evaluation of the role of *Campylobacter* spp. in the occurrence of foodborne diseases and modern methods to detect the pathogen

BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY OF NUTRITION

- 19 **Trushina E.N., Mustafina O.K., Kravchenko L.V., Balakina A.S., Alekseeva I.A., Riger N.A.** 19
Effect of minor bioactive food substances – rutin and hesperidin in their separate and combined alimentary arrives on the immune system of rats and the activity of nuclear factor NF-κB liver cells

- 30 **Markova Yu.M., Sheveleva S.A.** 30
Assessment of the impact of vitamin and dietary fiber content in the diet on the characteristics of protective colon microbiota populations of rats

- 38 **Sidorova Yu.S., Shipelin V.A., Zorin S.N., Mazo V.K., Petrov N.A., Kochetkova A.A.** 38
Impact of streptozotocin-induced hyperglycemia on anxiety level and physical fatigue of Wistar rats

HYGIENE OF NUTRITION

- 46 **Shumakova A.A., Shipelin V.A., Sidorova Yu.S., Trushina E.N., Mustafina O.K., Pridvorova S.M., Gmshinsky I.V., Khotimchenko S.A.** 46
Toxicological evaluation of nanosized colloidal silver, stabilized with polyvinylpyrrolidone. I. Characterization of nanomaterial, integral, hematological parameters, level of thiol compounds and liver cell apoptosis

- 58 **Khasanova G.M., Tutelyan A.V., Khasanova A.N.** 58
Actual nutrition of patients suffered from hemorrhagic fever with renal syndrome

DIET TREATMENT

- 63 **Mazo V.K., Sidorova Yu.S., Kochetkova A.A.** 63
Genetic mice models of type 2 diabetes for evaluation of the effectiveness of minor biologically active food substances

- 69 **Vengerovsky A.I., Yakimova T.V., Nasanova O.N.** 69
The influence of nettle and burdock extracts in combination with different diets on dyslipidemia in diabetes mellitus model

- 76 **Serhiyenko V.A.** 76
Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the state of insulin resistance, the content of some pro- and anti-inflammatory factors in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

- 83 **Pilipenko V.I., Teplyuk D.A., Shakhovskaya A.K., Isakov V.A., Vorobyova V.M., Vorobyova I.S., Glazkova I.V., Kochetkova A.A., Mikheeva G.A., Yudina A.V.** 83
Dry jelly concentrate with vitamins and dietary fiber in patients with IBS with constipation: a comparative controlled study

- 92 **Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Pilipenko V.V., Kochetkova A.A., Vorobyova V.M., Vorobyova I.S., Tutelyan V.A.** 92
Influence of cookies with a modified carbohydrate profile on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes

СОДЕРЖАНИЕ

Чехонина Ю.Г., Гаппарова К.М., Шарафетдинов Х.Х., Григорьян О.Н.	99	Chekhonina Yu.G., Gapparova K.M., Sharafetdinov Kh.Kh., Grigoryan O.N.	99
Сравнительная оценка эффективности низкокалорийных рационов, модифицированных белковым и белково-витаминным коктейлями		Comparative assessment of efficiency of the low-calorie diets modified by proteinaceous and vitamin cocktails	
Савенкова Т.В., Солдатова Е.А., Киселева Т.Л., Глазкова И.В., Жилинская Н.В.	107	Savenkova T.V., Soldatova E.A., Kiseleva T.L., Glazkova I.V., Zhilinskaya N.V.	107
Роль пищевой промышленности в диетической терапии населения. Специализированные кондитерские изделия диабетического питания		The role of the food industry in dietetic therapy of the population. Specialized confectionery diabetic food	
САНИТАРНОЕ ПРОСВЕЩЕНИЕ		HEALTH EDUCATION	
Лобыкина Е.Н., Татарникова И.С., Рузаев Ю.В., Найденова Н.Е., Маклакова Т.П.	116	Lobykina E.N., Tatarnikova I.S., Rusaev Yu.W., Naydenova N.E., Maklakova T.P.	116
Групповое профилактическое консультирование населения по вопросам питания. Опыт работы Школы рационального питания на базе центров здоровья		Group preventive consultation of the population concerning nutrition. Experience of School of the balanced nutrition founded on the basis of the Health centers	
НОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ: ТЕХНОЛОГИИ, СОСТАВЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ		NEW FOOD PRODUCTS: TECHNOLOGY, COMPOSITION, EFFECTIVENESS	
Кочеткова А.А., Воробьева В.М., Воробьева И.С., Шарафетдинов Х.Х., Саркисян В.А., Семин М.О., Савенкова Т.В., Солдатова Е.А., Осипов М.В.	122	Kochetkova A.A., Vorobyova V.M., Vorobyova I.S., Sharafetdinov Kh.Kh., Sarkisyan V.A., Semin M.O., Savenkova T.V., Soldatova E.A., Osipov M.V.	122
Теоретические и практические аспекты разработки печенья с модифицированным углеводным профилем для больных сахарным диабетом 2 типа		Theoretical and practical aspects of development of biscuits with a modified carbohydrate profile for patients with type 2 diabetes	
Лебедева У.М., Абрамов А.Ф., Степанов К.М., Васильева В.Т., Ефимова А.А.	132	Lebedeva U.M., Abramov A.F., Stepanov K.M., Vasilyeva V.T., Efimova A.A.	132
Пищевая ценность национальных молочных продуктов с добавлением лесных ягод и дикорастущих пищевых растений Якутии		Nutrition value of national milk products with the addition of wild berries and wild food plants of Yakutia	
МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ		MICRONUTRIENTS IN NUTRITION	
Коденцова В.М., Погожева А.В., Громова О.А., Ших Е.В.	141	Kodentsova V.M., Pogozeva A.V., Gromova O.A., Shikh E.V.	141
Витаминно-минеральные комплексы в питании взрослого населения		Vitamin-mineral supplements in nutrition of adults	
УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ» ЗА 2015 ГОД	151	INDEX OF ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL «PROBLEMS OF NUTRITION» FOR 2015	151
ИНФОРМАЦИЯ	155	INFORMATION	155

Для корреспонденции

Ефимочкина Наталья Рамазановна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (495) 698-53-83

E-mail: karlikanova@ion.ru

Н.Р. Ефимочкина

Оценка роли бактерий рода *Campylobacter* в возникновении пищевых токсикоинфекций и современные методы обнаружения возбудителя

Evaluation of the role of *Campylobacter* spp. in the occurrence of foodborne diseases and modern methods to detect the pathogen

N.R. Efimochkina

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
Institute of Nutrition, Moscow

Гастроэнтероколиты, вызванные термофильными бактериями рода Campylobacter, являются наиболее распространенными острыми инфекционными зоонозными заболеваниями с пищевым путем передачи. Наибольшую эпидемиологическую значимость представляют Campylobacter jejuni, которые обуславливают до 90% подтвержденных лабораторных случаев пищевого кампилобактериоза. Частота обнаружения кампилобактеров у клинически здоровых сельскохозяйственных животных и домашней птицы, а также в полученном от них сырье свидетельствует о значительном распространении этих зоонозных патогенов и о высоких рисках контаминации ими пищевых продуктов и воды. Основными факторами передачи при кампилобактериозах являются птицепродукты (до 70% от общего числа случаев), питьевая вода (8%), сырое молоко (5%). Важным фактором риска распространения этого эмерджентного патогена является его способность персистировать в водных экосистемах. Интенсификация сельского хозяйства, расширение спектра применяемых дезинфектантов и антисептиков, неконтролируемое использование антибиотиков в животноводстве все чаще приводит к селективному отбору наиболее устойчивых форм Campylobacter spp., обладающих антибиотикорезистентностью и множественными факторами патогенности. Дан обзор современных методов детекции Campylobacter spp., подробно изложены культуральные методы детекции C. jejuni, основанные на применении селективных питательных сред и диагностических наборов для характеристики фенотипических профилей штаммов. Подчеркивается, что основой микробиологического контроля должны стать молекулярные методы на основе полимеразной цепной реакции в реальном времени, позволяющие проводить оценку присутствующих в пищевых продуктах термотолерантных кампилобактеров, включая C. jejuni.

Ключевые слова: *Campylobacter jejuni*, пищевой кампилобактериоз, факторы патогенности, пищевые продукты, методы детекции

Infections caused by *Campylobacter* spp. are now considered to be one of the most important foodborne diseases worldwide, this organism is one of the most epidemiologically significant zoonotic pathogens. Among these pathogens *Campylobacter jejuni* have the greatest epidemiological importance, they are responsible for 90% of laboratory confirmed cases of food campylobacteriosis. The frequency of detection of campylobacters in the environmental and on many raw foods, of both plant and animal origin, in normal intestine biota of domestic and wild animal and birds, indicates the prevalence of these bacteria and the high risk of contamination of food and water. The main factors of transmission in sporadic campylobacteriosis are the poultry and poultry products (up to 70% of the total number of cases), water (8%), raw milk (5%). One of the risk factors for the spread of emergent pathogen is its ability to persist in aquatic ecosystems. Continuing changes in landscape and agricultural intensification can cause further enhance microbial contamination of freshwater bodies and groundwater, and the associated increase in the number of cases of waterborne campylobacteriosis. Intensification of agriculture, expanding the range of applied disinfectants and antiseptics, uncontrolled use of antibiotics in livestock often leads to the selection of the sustainable strains of *Campylobacter* spp., which have antibiotic resistance and multiple virulence determinants. This paper presents an overview of modern methods for the detection of *Campylobacter* spp., detailed culture and biochemical methods for the isolation of *C. jejuni* based on the use of selective culture media and diagnostic kits for the characterization of the phenotypic profiles of the strains. These methods are the starting point in selecting the most effective schemes of food control and surveillance. It is emphasized that the basis of microbiological analysis should be molecular methods based on real-time PCR, which allows to quantify present in foods of thermotolerant *Campylobacter*, including *C. jejuni*.

Keywords: *Campylobacter jejuni*, food campylobacteriosis, pathogenicity factors, foods, detection methods

Современные системы обеспечения безопасности пищевых продуктов требуют детального знания и исследования особенностей новых патогенов, биохимических и генетических механизмов формирования их вирулентности, адаптации к неблагоприятным условиям внешней среды и трансформации бактериальных геномов. Установление эпидемической значимости тех или иных пищевых патогенов предполагает комплексный анализ фено- и генотипических признаков, определяющих таксономическую принадлежность и наличие факторов патогенности микроорганизмов, профиль резистентности к антимикробным препаратам, а также их идентификацию как факторов риска в пищевой цепочке.

Изменение свойств микроорганизмов в условиях антропогенной трансформации внешней среды сопровождается появлением новых или эволюционно измененных возбудителей заболеваний с пищевым путем передачи (эмерджентных пищевых патогенов), обладающих множественными факторами патогенности и устойчивостью к антимикробным средствам. Жизнедеятельность микроорганизмов в той или иной экологической нише непосредственно связана с генетически закрепленной способностью включать регуляторные

системы изменчивости на разных стадиях развития микробной клетки. В свете современных концепций перестройка популяционных структур патогенов по факторам патогенности в условиях окружающей среды существенно отличается от характера персистенции возбудителя в клеточных системах макроорганизма при различных типах пищевых инфекций, что требует углубленного изучения биохимических и генетических аспектов этой проблемы.

Обширная группа условно-патогенных и патогенных бактерий включает значительное число микроорганизмов, из которых наиболее опасными в эпидемиологическом отношении являются отдельные представители родов *Salmonella*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Listeria* и *Campylobacter* и другие микроорганизмы, способные в определенных условиях вызывать заболевания с пищевым путем передачи.

Оценивая рейтинг вышеназванных микроорганизмов по частоте возникновения вспышек, числу пострадавших и тяжести заболевания, международные организации относят к числу наиболее важных эмерджентных патогенов следующие виды: бактерии рода *Salmonella*, энтерогеморрагические *E. coli* (EHEC), *Listeria monocytogenes*,

Campylobacter jejuni, *Yersinia enterocolitica*. Доминирующее влияние этих микроорганизмов в возникновении пищевых инфекций было установлено в результате анализа массовых вспышек заболеваний в разных странах мира с 1970–1980-х гг. [1]. В подавляющем большинстве они относились к зоонозам и возникали как вследствие потребления продуктов, полученных от больных животных, так и в результате вторичной контаминации при заготовке и переработке животноводческого сырья, в процессе приготовления и хранения пищи [2].

Гастроэнтероколиты, вызванные бактериями рода *Campylobacter*, являются наиболее распространенными острыми инфекционными зоонозными заболеваниями с пищевым путем передачи. Микроорганизмы *Campylobacter* spp. известны более 80 лет как возбудители заболеваний сельскохозяйственных животных и птиц, в 1957 г. они впервые были выделены от больных людей с клиническими признаками гастроэнтерита. В результате установленной взаимосвязи между кишечными инфекциями, обусловленными термофильными кампилобактериями, в животноводческих хозяйствах и заболеваниями человека экспертный комитет ВОЗ в 1982 г. включил этот микроорганизм в официальный перечень возбудителей пищевых токсикоинфекций [3]. В настоящее время общепризнано, что заболевание людей кампилобактериозом вызывают бактерии *Campylobacter jejuni* (ранее известные как *Campylobacter fetus* ssp. *jejuni*).

В некоторых странах, таких как США и Великобритания, отмечается резкий рост случаев заболеваемости кампилобактериозом, число которых превалирует над другими распространенными пищевыми инфекциями – сальмонеллезом и шигеллезом. Широкое распространение кампилобактериозного энтерита в различных странах мира и большой социально-экономический ущерб от этого заболевания объясняют его включение ВОЗ в список эмерджентных пищевых инфекций [4].

Рассматривая таксономию возбудителей кампилобактериоза, следует отметить, что семейство *Campylobacteriaceae* включает 3 рода – *Campylobacter*, *Arcobacter* и *Sulfurospirillum* [5], каждый из которых включает несколько видов: *Campylobacter* spp. – 16 видов, *Arcobacter* spp. – 4 вида, *Sulfurospirillum* spp. – 5 видов.

Род *Campylobacter*, впервые описанный М. Veron и R. Chatelain в 1973 г., представлен грамотрицательными неспорообразующими палочками изогнутой или спиральной формы, с полярным расположением жгутиков на одном или двух концах, которое обуславливает специфическую штопорообразную подвижность бактериальной клетки. Эти бактерии являются каталазо- и оксидазоположительными микроаэрофилами; оптимальная атмосфера для

роста: 3–15% кислорода, 2–10% углекислого газа и 85–87% азота. Шесть таксонов: *Campylobacter jejuni* subsp. *jejuni*, *Campylobacter jejuni* subsp. *doylei*, *Campylobacter coli*, *Campylobacter lari*, *Campylobacter upsaliensis* и *Campylobacter helveticus* образуют генетически родственную группу термофильных кампилобактеров с оптимальной температурой роста +42 °С, обладающих способностью инфицировать человека и теплокровных животных.

Большинство видов семейства *Campylobacteriaceae* характеризуется широкой распространенностью и разнообразием источников выделения (табл. 1), наибольшее значение в возникновении пищевых инфекций имеют *C. jejuni* и *C. coli*. В развивающихся странах эпидемически значимым считают также вид *C. upsaliensis*.

Видовая идентификация *Campylobacter* spp. основана на определении фенотипических характеристик, включающих биохимические тесты, профили антибиотикорезистентности и температурные значения роста. Специфические свойства вида *Campylobacter jejuni* включают анаэробные/микроаэрофильные условия роста, температурный оптимум 42–43 °С, неспособность расти при температуре ниже 30 °С, что ассоциируется с отсутствием генов, ответственных за синтез белков холодового шока, играющих ведущую роль в адаптации многих бактерий к низким температурам [6]. Другие фенотипические характеристики *C. jejuni* приведены в табл. 2.

Эпидемиология кампилобактериоза в настоящее время является объектом пристального внимания и детального изучения в большинстве развитых стран мира, поскольку бактерии рода *Campylobacter* все чаще регистрируются в качестве этиологического агента при пищевых вспышках, а также в спорадических случаях бактериальных гастроэнтеритов и диарейных заболеваний. ВОЗ признает, что около 1% населения Западной Европы ежегодно инфицируется кампилобактерами [7], поэтому *Campylobacter* считается одним из наиболее значимых «новых» зоонозных патогенов, способных вызывать заболевания человека и животных.

Кампилобактериоз в большинстве случаев протекает с симптомами энтероколита и гастроэнтерита, продолжительность заболевания составляет от 2–3 дней до 2 нед и более, человек также может быть бессимптомным носителем в течение длительного времени.

Экстраинтестинальные кампилобактериозные инфекции преимущественно включают бактериемии, гемолитический уринарный синдром, перитониты, очаговые инфекции. У иммунокомпромированных групп населения персистирующие диарейные заболевания и бактериемии с трудом поддаются лечению. Кампилобактериозы редко имеют летальный исход, однако уровень смертности при

Таблица 1. Виды семейства *Campylobacteriaceae*

Вид	Резервуар	Заболевания
<i>C. coli</i>	Свинья, птица, крупный рогатый скот, овца	Гастроэнтериты, септицемия
<i>C. concisus</i>	Человек	Периодонтальные заболевания, гастроэнтериты
<i>C. curvus</i>	Человек	Периодонтальные заболевания, гастроэнтериты
<i>C. fetus subsp. fetus</i>	Крупный рогатый скот, овца	Септицемия, гастроэнтериты, самопроизвольные аборт, менингиты
<i>C. fetus subsp. venerealis</i>	Крупный рогатый скот	Септицемия
<i>C. gracilis</i>	Человек	Периодонтальные заболевания, абсцессы
<i>C. helveticus</i>	Кошка, собака	Нет данных
<i>C. hyointestinalis subsp. hyointestinalis</i>	Свинья, крупный рогатый скот, олень, хомяк	Гастроэнтериты
<i>C. hyointestinalis subsp. lawsonii</i>	Свинья	Нет данных
<i>C. hyoilei</i>	Свинья	Нет данных
<i>C. jejuni subsp. doylei</i>	Человек	Гастроэнтериты, гастриты, септицемия
<i>C. jejuni subsp. jejuni</i>	Птица, свинья, крупный рогатый скот, овца, собака, кошка, вода, кролик, норка, насекомые	Гастроэнтериты, септицемия, менингиты, самопроизвольные аборт, проктиты, GBS
<i>C. lari</i>	Птицы, вода, собака, кошка, обезьяна, лошадь	Гастроэнтериты, септицемия
<i>C. mucosalis</i>	Свинья	Нет данных
<i>C. rectus</i>	Человек	Периодонтальные заболевания
<i>C. showae</i>	Человек	Периодонтальные заболевания
<i>C. sputorum</i> <i>bv. sputorum</i>	Человек, крупный рогатый скот, птицы	Абсцессы, гастроэнтериты
<i>C. sputorum</i> <i>bv. faecalis</i>	Овца, буйвол	Нет данных
<i>C. upsaliensis</i>	Собака, кошка	Гастроэнтериты, септицемия, абсцессы
<i>C. insulaenigrae</i>	Тюлень, дельфин	Нет данных
<i>C. lanienae</i>	Крупный рогатый скот, свинья, человек	Нет данных
<i>C. hominis</i>	Человек	Гастроэнтериты у иммунокомпромированных групп

Таблица 2. Фенотипические характеристики *C. jejuni*

Тест	Характеристика	Тест	Характеристика
Продукция каталазы	+	Редукция нитритов	-
Продукция уреазы	-	Продукция ДНКазы	+/-
Утилизация гиппурата	+	Наличие цитохромоксидазы	+
Утилизация углеводов	-	Рост в присутствии 3,5% NaCl	-
Продукция щелочной фосфатазы	+	Редукция трифенилтетразолий хлорида	+
Утилизация цитрата	+	Продукция индола	+
Утилизация сукцината	+	Чувствительность к налидиксовой кислоте	+
Продукция H ₂ S	-	Устойчивость к цефалотину	+
Редукция нитратов до нитритов	+	Рост на угольно-дрожжевом агаре	+/-

этой инфекции может недооцениваться, поскольку ассоциируется с другими этиологическими факторами.

Достаточно хорошо изучены такие осложнения кампилобактериоза, как синдром Гийена-Барре (GBS), синдром Миллера-Фишера (MFS) и реактивные артриты, которые являются иммунным ответом на гастроинтестинальную инфекцию [8].

GBS – это обратимый паралич, поражающий периферическую нервную систему. *C. jejuni* способен к ганглиозидоподобной мимикрии в липополисахаридном слое, вызывая иммунный ответ этих структур, что приводит к повреждению периферических нервных тканей, богатых ганглиозидами. Основными серотипами при GBS являются HS:19 и HS:41. Реактивные артриты возникают после

кампилобактериозной инфекции, по данным разных авторов, в 2,6–45% случаев, и ассоциируются с обнаружением *C. jejuni* [7].

Учитывая значительную распространенность и циркуляцию кампилобактеров в природе, исследователи уделяют большое внимание частоте обнаружения этих микроорганизмов в различных объектах. Они присутствуют в окружающей среде как комменсалы или патогены в организме домашней птицы или животных, и могут персистировать длительное время при неблагоприятных условиях. В первую очередь *C. jejuni* рассматривается как нормальный обитатель кишечника птиц. Степень бактерионосительства у домашней птицы очень высока и достигает 90% [9]. В содержимом кишечника кур количество *C. jejuni* может достигать 10^6 КОЕ/г.

Однако частота обнаружения бактерий рода *Campylobacter* у других видов сельскохозяйственных животных и птицы, а также в полученном от них сырье свидетельствует о значительном распространении этих микроорганизмов и о возможной контаминации вырабатываемых пищевых продуктов. Данные о частоте выделения кампилобактеров обобщены Т. Humphrey и соавт. в 2007 г. [7] и приведены в табл. 3.

Представленный анализ сделан по результатам исследований, опубликованных в различных странах мира (более 20 стран). Показано, что при сравнительно высокой частоте обнаружения этих бактерий в разных видах мясного сырья наибольший риск для здоровья человека связан с употреблением куриного мяса, поскольку его удельный вес в структуре питания населения очень велик.

Основными источниками спорадических кампилобактерных токсикоинфекций являются домашняя птица (до 70% от общего числа случаев), кон-

такты с домашними животными (6–30%), питьевая вода (8%), сырое молоко (5%).

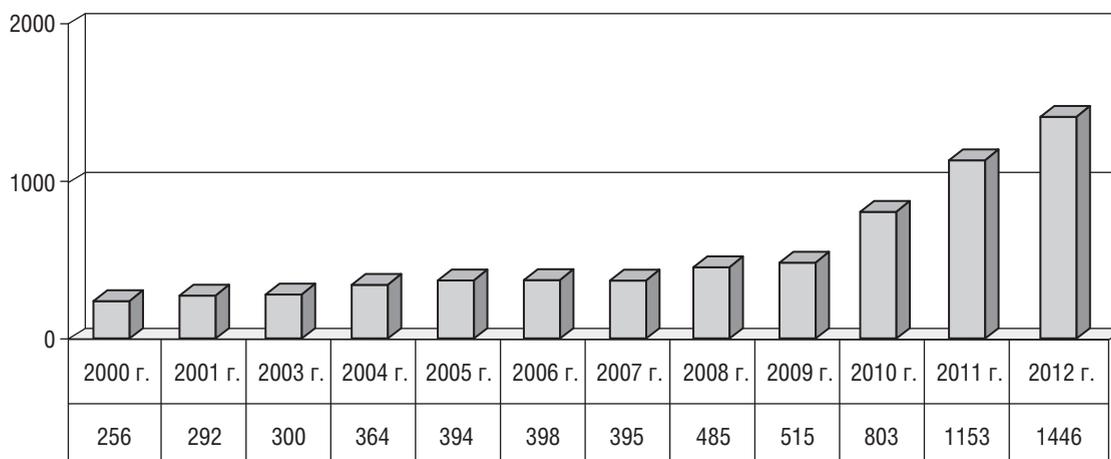
Вспышки инфекций, связанных с заражением питьевой воды возбудителем *Campylobacter jejuni*, в последние годы стали довольно частым явлением в Скандинавских странах (Швеции, Норвегии и Финляндии), Новой Зеландии, США. Это связано с тем, что в районах с редким населением пресноводные экосистемы подвержены микробному загрязнению со стороны сельскохозяйственных предприятий. Выявлены сезонные колебания уровней зараженности *Campylobacter* водоемов: более высокие средние значения установлены летом, в сезон с максимальным использованием воды в рекреационных целях. Вспышки кампилобактериоза, связанные с водой и молочными продуктами, преимущественно регистрируются весной и осенью, в то время как спорадические заболевания наиболее часто наблюдаются в летний период.

Особенности возникновения этих заболеваний связаны в значительной мере с физиологическими свойствами возбудителя: *C. jejuni* являются термофильными микроорганизмами и не развиваются при температурах ниже 30 °С; они погибают при высушивании, в присутствии высоких концентраций кислорода и при низких значениях pH среды. Обычные дезинфицирующие средства весьма эффективны против бактерий рода *Campylobacter*, солнечная радиация также губительно действует на эти микроорганизмы. Вместе с тем персистенция возбудителя в водных экосистемах является одним из основных факторов риска и обуславливает особенности экологии этого эмерджентного патогена.

Продолжающиеся изменения в структуре землепользования и интенсификация сельского хозяйства в ряде стран могут стать причиной даль-

Таблица 3. Выделение кампилобактеров из животноводческой продукции

Объект исследования	Доля положительных проб, %	Пределы колебаний, %
Молочные животные	30,0	6–64
Мясной скот	62,1	42–83
Овцы	31,1	18–44
Свиньи	61,0	50–69
Тушки кур	58,7	2,9–100
Тушки индеек	78,0	20–100
Тушки уток	38,0	0–88
Сырое молоко	3,2	0–9,2
Мясо кур в розничной торговле	57,4	23–100
Мясо индейки в розничной торговле	47,8	14–94
Мясо утки в розничной торговле	30,2	19–46
Свинина в розничной торговле	2,0	0–5,1
Говядина в розничной торговле	2,7	0–9,8
Баранина в розничной торговле	6,0	0–12,2



Заболееваемость кампилобактериозом в Российской Федерации в 2000–2012 гг. (число случаев на 100 тыс. человек)

нейшего усиления микробного заражения пресных водоемов и грунтовых вод и связанного с этим увеличения количества случаев кишечных заболеваний с водным путем передачи, в том числе таких, как кампилобактериоз.

Заболееваемость кампилобактериозом в европейских странах в 1993–2000 гг. показана в табл. 4, которая включает данные 7-го и 8-го докладов Программы ВОЗ по надзору и контролю за пищевыми инфекциями и интоксикациями в Европе.

Во всех европейских странах на протяжении описанного периода отмечена четкая тенденция увеличения числа заболеваний, вызванных бактериями рода *Campylobacter*. Наибольший уровень заболееваемости зарегистрирован в Англии и Уэльсе.

Сведений о вспышках или спорадической заболееваемости, связанных с *Campylobacter*, в Российской Федерации на сегодняшний день недостаточно, поскольку эта нозологическая форма включается в общий перечень заболеваний без указания источников инфекции. При этом учитывается только заболееваемость детей в возрасте до 14 лет (см. рисунок), и диагноз устанавливается на основании клинической картины или косвенных им-

мунологических тестов. Лабораторное подтверждение роли пищевых продуктов как факторов передачи этих инфекций и квалификация последних как пищевых в настоящий момент практически не проводятся [10].

Следует отметить, что причины подъема заболееваемости кампилобактериозом остаются неизвестными. Имеются предположения о его взаимосвязи с повышением доли в питании населения продуктов из птицы, обычным обитателем кишечника которой являются бактерии рода *Campylobacter*, и распространением новых технологий упаковки пищевых продуктов в пленки и модифицированную газовую атмосферу, способствующих сохранности и проявлению биологических свойств возбудителя. Высказываются гипотезы о роли в инфицировании некультивируемых форм возбудителя при контактно-бытовом и пищевом пути передачи и перекрестном заражении готовых продуктов от сырой птицы.

Микроорганизмы *Campylobacter jejuni* обладают несколькими факторами вирулентности, которые определяются такими свойствами возбудителя, как хемотаксис и подвижность, адгезия и инвазия, гликозилирующие системы, продукция ци-

Таблица 4. Кампилобактериозы в некоторых европейских странах (общее число заболеваний/число случаев на 100 тыс. человек)

Страна	1993 г.	1997 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.
Финляндия	1600/31	2404/46	2851/46	3303/64	3527/68
Исландия	59/21	93/4	220/80	435/156	245/87
Норвегия	877/20	1178/27	1700/39	2032/46	2331/51
Швеция	4485/21	5306/21	6543/29	7137/81	7646/86
Бельгия	4394/44	5417/54	6610/65	6514/64	7473/73
Нидерланды	Нет данных	3646/23	3398/22	3160/Нет данных	3362/Нет данных
Англия и Уэльс	39477/74	51360/95	56852/110	54987/104	55887/106
Шотландия	4011/78	5533/108	6381/125	5865/115	6482/127
Швейцария	5058/71	5955/84	5455/77	6709/94	7568/105

толетального токсина CDT, капсулообразование, образование липоолигосахаридов (LOS) и др.

Способность колонизации интестинального тракта *Campylobacter* связана с хемотаксисом, который на уровне генома кодируется системами, близкими к таковым у *E. coli*, воздействуя на муцин, L-серин и L-фукозу слизистой кишечника. Ряд других компонентов системы хемотаксиса *C. jejuni* идентифицированы как специфичные для данного возбудителя – CheY, CheV, CetA, CetB [11, 12]. Ведущим фактором, определяющим колонизацию кишечника, является образование полярных флагелл (жгутиков), обеспечивающих подвижность и способность к клеточной инвазии кампилобактеров. При этом флагеллы могут вызывать аутоагглютинацию бактериальных клеток, формируя микроколонии как *in vitro*, так и *in vivo*, адаптированные к существованию на эпителиальных поверхностях. Функционирование флагелл в качестве секреторных органелл является одним из факторов инвазии, определяющих патогенность *C. jejuni* [13, 14].

Одним из важных факторов вирулентности *C. jejuni* является способность к образованию цитолетального токсина CDT, который поражает эукариотические клетки в определенных стадиях деления [15]. Это связывающийся с мембраной клетки токсин, состоящий из трех субъединиц CdrA, CdrB и CdrC. Проникающая в клеточное ядро субъединица CdrB повреждает хромосомную ДНК. Наличие CDT характерно для всех представителей *C. jejuni*, этот токсин может обнаруживаться также у *Shigella dysenteriae*, *Helicobacter hepaticus* и некоторых *E. coli*.

Выявление причин пищевого кампилобактериоза весьма важно для разработки профилактических мероприятий и снижения уровней заболеваемости. Ведущую роль в выявлении источников инфекции призваны сыграть современные методы эпидемиологических исследований и лабораторного анализа, позволяющие определить природу заболевания.

Методы выделения и детекции

Традиционные микробиологические методы позволяют определить наличие *Campylobacter* в пищевых продуктах, они основаны на применении селективных питательных сред и специальных условий культивирования бактерий. Процедура выделения *Campylobacter* из образцов пищевых продуктов включает:

- предобогащение в селективном бульоне (например, бульон Престона, среда Парка и Сандерса) при 37 °С в течение 4 ч в микроаэрофильных условиях (5% кислорода, 10% углекислого газа, 85% азота);

- обогащение в селективном бульоне Престона в микроаэрофильных условиях при 42 °С в течение 18 ч;
- пересев на 2 агаровые среды для выделения изолированных колоний (агар Кармали, агар Престона и др.), инкубирование в микроаэрофильных условиях при 42 °С в течение 24–72 ч.

Для повышения селективных свойств жидких и плотных питательных сред применяют антибиотики (полимиксин В, рифампицин, ванкомицин, триметоприм лактат, циклогексимид, нистатин и другие в различных комбинациях). Для обеспечения ростовых свойств, нейтрализации токсического действия кислорода и света в состав большинства сред вводят стерильную дефибринированную баранью или лошадиную кровь. Поскольку использование крови в лабораториях, контролируемых пищевые продукты, вызывает затруднения, в настоящее время взамен этого компонента рекомендуют применять добавки на основе активированного угля, гематина, а также комбинации из сульфата железа, метабисульфита натрия и пирувата натрия. Для создания микроаэрофильных условий используют различные микроаэробно-генерирующие системы: газ-пакеты, CO₂-инкубаторы. Перечень наиболее часто используемых селективных сред для выделения *Campylobacter* приведен в табл. 5.

Выросшие типичные или подозрительные колонии исследуют по основным морфологическим и биохимическим признакам, в том числе: окраска по Граму, подвижность, оксидазный и каталазный тесты, нитрат/нитрит редукция, гидролиз гиппурата, ферментация углеводов, чувствительность к антибиотикам, температура роста и др. (табл. 6).

Биохимическая дифференциация различных видов *Campylobacter* вызывает определенные затруднения в связи с общностью большинства признаков и возможным присутствием атипичных вариантов, например гиппуратнегативных или каталазоотрицательных штаммов *C. jejuni* [16].

Открытые в 1986 г. некультивируемые формы *Campylobacter* [17] являются фактором риска ввиду возможного присутствия их в пищевых продуктах и воде; тем самым возникают дополнительные затруднения в выявлении возбудителя и оценке безопасности зараженных объектов. Поскольку эти формы (VBNC) не способны расти на культуральных средах, они не могут быть обнаружены традиционными бактериологическими методами, в связи с чем возникает необходимость применения более точных методов, основанных на принципах молекулярной детекции.

Наиболее часто для детекции и типирования термотолерантных *Campylobacter* используют ме-

Таблица 5. Селективные среды для выявления бактерий рода *Campylobacter*

Среда	Основные ингредиенты среды
<i>Селективные бульоны</i>	
Бульон Парка	Бульон для бруцелл, ванкомицин, триметоприм, полимиксин В
Модифицированный обогатительный бульон Парка	Бульон для бруцелл, железа сульфат, натрия метабисульфит, натрия пируват, ванкомицин, триметоприм, полимиксин В
Обогатительный бульон Мартина	Бульон для бруцелл, 5-флуороурацил, цефоперазон, триметоприм
Селективная обогатительная среда Дойла и Романа	Триптон, пептон, глюкоза, дрожжевой экстракт, натрия хлорид, натрия бисульфит, дефибринированная кровь, натрия сукцинат, цистин, ванкомицин, триметоприм, полимиксин В, циклогексимид
Обогатительный бульон Болтона	Мясной пептон, гидролизат лактальбумина, дрожжевой экстракт, гемин, натрия хлорид, натрия пируват, α -кетоглутаминовая кислота, натрия метабисульфит, натрий углекислый, дефибринированная кровь, натрия цефоперазон, триметоприм лактат, ванкомицин, циклогексимид
Бульон Престона	Пептон, мясной экстракт, натрия хлорид, дефибринированная кровь, полимиксина В сульфат, рифампицин, триметоприма лактат, амфотерицин
<i>Селективные агаровые среды</i>	
Агар Престона	Пептон, мясной экстракт, натрия хлорид, агар, дефибринированная кровь, полимиксина В сульфат, рифампицин, триметоприма лактат, амфотерицин
Угольный агар	Гидролизат казеина, пептический перевар мяса, мясной экстракт, натрия хлорид, железа сульфат, натрия пируват, уголь древесный бактериологический, агар, цефоперазон, тейкопланин, амфотерицин
Агар Кармали	Колумбийский агар, активированный уголь, гемин, натрия пируват, ванкомицин, цефоперазон, циклогексимид
Агар Бутцлера	Тиогликолевая среда, дефибринированная кровь, бацитрацин, новобиоцин, актидион, цефалотин, колистин, агар
SK-агар	Основа кровяного агара Oxoid, дефибринированная кровь, ванкомицин, полимиксин В, триметоприм

Таблица 6. Дифференцирующие признаки термотолерантных видов *Campylobacter*

Признак	<i>C. jejuni</i>	<i>C. coli</i>	<i>C. upsaliensis</i>	<i>C. lari</i>
Морфология	Мелкие изогнутые или спиралевидные палочки			
Окраска по Граму	–	–	–	–
Подвижность	+	+	+	+
Культуральные признаки на селективных агаровых средах	Серовато-коричневые колонии, влажные, плоские, имеющие тенденцию «ползучего роста»			
Рост при +25 °С	–	–	–	–
Наличие оксидазы	+	+	+	+
Наличие каталазы	+	+	–	+
Сбраживание глюкозы, лактозы и сахарозы	–	–	–	–
Образование газа из глюкозы	–	–	–	–
Образование H ₂ S на TSI-агаре	–	+	–	–
Гидролиз гиппурата	+	–	–	–
Чувствительность к налидиксовой кислоте	+	+	+	–
Чувствительность к цефалотину	–	–	+	–

тоды на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР), направленные на выявление специфических поверхностно экспрессируемых маркеров (липополисахаридов, антигенных детерминант, флагеллярных генов), консервативных последовательностей 16SPHK, а также генетических детерминант факторов вирулентности и токсинообразования *C. jejuni* (табл. 7).

Существует большое количество модификаций ПЦР-методов, предназначенных для детекции и идентификации *C. jejuni*, основная часть которых была разработана для исследования чистых культур кампилобактеров или клинических образцов (в том числе фекалий). Значительно меньше вариантов постановки ПЦР предназначено и используется для прямого об-

Таблица 7. Гены-мишени в ПЦР-анализе термотолерантных *Campylobacter*

Ген	Характеристика
<i>16srRNA</i>	Консервативная последовательность генома термотолерантных видов <i>Campylobacter</i>
<i>cadF</i>	Кодирует 37-кДа поверхностный мембранный белок, который связывает фибронектин клеток INT407 у млекопитающих, обуславливает адгезию и колонизацию <i>C. jejuni</i>
<i>ceuE</i>	Кодирует 35-кДа липопротеиновый компонент протеин-зависимой транспортной системы сидерофоров, продуцируемых <i>C. coli</i>
<i>pVirb11</i>	35-бр плазида вирулентности, включенная в процессы адгезии и инвазии <i>C. jejuni</i>
<i>pVir</i>	37,5-бр плазида вирулентности, кодирующая белки, участвующие в инвазии <i>C. jejuni</i> в INT407-клетки
<i>cdtA, cdtB, cdtC</i>	<i>cdt</i> -кластер, состоящий из трех генов, кодирующих 3 субъединицы цитолетального токсина СДТ
<i>flaA</i> и <i>flaB</i>	Кодируют флагеллярные белки, участвующие в адгезии <i>C. jejuni</i>
<i>hipO</i>	Кодирует синтез фермента гиппуриказы <i>C. jejuni</i> , гидролизующего гиппурат
<i>Asp</i>	Кодирует синтез фермента аспартокиназы <i>C. coli</i>
<i>VS1</i>	Кодирует протеин, специфичный для <i>C. jejuni</i>
<i>peb1A</i>	Кодирует СBF-1 протеин (28-кДа), расположенный на внешней мембране <i>C. jejuni</i> и <i>C. coli</i> и участвующий в прикреплении возбудителей к эпителиальным клеткам

наружения *C. jejuni* в пищевых продуктах, которые обычно содержат малые количества возбудителя и характеризуются высоким уровнем сопутствующей микрофлоры [18]. Перечень опубликованных молекулярных методов детекции термотолерантных видов *Campylobacter* приведен в табл. 8.

При исследовании пищевых продуктов наиболее часто применяются методы, основанные на ПЦР в реальном времени (ПЦР-РВ) или изотермальной амплификации нуклеиновых кислот NASBA, которые обладают наибольшей чувствительностью и позволяют выявлять ДНК преимущественно жизнеспособных *Campylobacter* spp. Проведение

ПЦР-РВ требует тщательного подбора способов пробоподготовки, включая селективное обогащение образцов в питательных бульонах, иммуноманнитную сепарацию и др.

В зависимости от выбранного целевого гена или нуклеотидной последовательности можно проводить межвидовую дифференциацию термотолерантных представителей рода *Campylobacter* с достаточной степенью достоверности. Наиболее специфичным для идентификации *C. jejuni* считают последовательность *ceuE*, амплификация которой позволяет обнаружить видоспецифические фрагменты ДНК у близкородственных микроорганизмов *C. jejuni* и *C. coli*.

Таблица 8. Молекулярные методы детекции *Campylobacter*

Метод и способ детекции продуктов ПЦР	Возбудитель	Целевой ген	Объект исследования (способ пробоподготовки)	Литература
ПЦР-РВ, анализ пиков плавления	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>cadF</i>	Смывы с тушек кур (селективное обогащение в бульоне Мюллера–Хинтона с цефоперазоном и ростовыми добавками)	[19]
ПЦР-РВ, TaqMan-зонды	<i>C. jejuni</i>	<i>ORF-C</i>	Сырое мясо, субпродукты, морепродукты, молоко (селективное обогащение в бульоне Болтона)	[20]
ПЦР-РВ, TaqMan-зонды	Термотолерантные <i>Campylobacter</i>	<i>16srRNA</i>	Тушки кур – смывы (селективное обогащение в бульоне Болтона)	[21]
ПЦР-РВ, анализ пиков плавления	<i>Campylobacter jejuni</i>	<i>cadF</i>	Кожа кур (селективное обогащение в бульоне Болтона)	[22]
ПЦР-РВ в системе Lightcycler, анализ пиков плавления	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i> , <i>C. lari</i> , <i>C. jejuni</i>	<i>16srRNA</i> <i>hipO</i>	Куры (селективное обогащение в бульоне Престона)	[23]
ПЦР-РВ, анализ пиков плавления	<i>C. jejuni</i>	<i>cadF</i>	Кожа кур, свинина, молоко (селективное обогащение в бульоне Болтона)	[24]
ПЦР-РВ в системе Lightcycler	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>16srRNA</i>	Смывы кур (иммуноманнитная сепарация)	[25]
ПЦР-РВ, TaqMan-зонды	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>16srRNA</i>	Кожа кур (селективное обогащение в бульоне Болтона)	[26]

Метод и способ детекции продуктов ПЦР	Возбудитель	Целевой ген	Объект исследования (способ пробоподготовки)	Литература
ПЦР-РВ, TaqMan-зонды	<i>C. jejuni</i>	<i>VS1</i>	Тушки кур – смывы (прямая детекция)	[27]
ПЦР-РВ, анализ пиков плавления	<i>C. jejuni</i>	<i>gyrA</i>	Куры (сепарация)	[28]
ПЦР-РВ в системе Lightcycler	Термотолерантные <i>Campylobacter</i>	<i>16srRNA</i>	Тушки кур – смывы (иммуномагнитная сепарация)	[29]
ПЦР-РВ, TaqMan-зонды	<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>hipO</i> <i>ceuE</i>	Тушки кур (прямая детекция)	[30]
ПЦР (традиционная), гель-электрофорез	<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>cadF</i>	Тушки кур (прямая детекция)	[31]
ПЦР, гель-электрофорез	<i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>flaA–flaB</i>	Мясной фарш (селективное обогащение в бульоне Розефа)	[32]
ПЦР, биотин-авидин-захват	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i> , <i>C. lari</i>	<i>16srRNA</i>	Кожа кур, молоко (иммуномагнитная сепарация)	[33]
ПЦР, гель-электрофорез	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>16srRNA</i>	Брокколи, грибы, мясо краба, устрицы, сырое молоко (селективное обогащение)	[34]
ПЦР, гель-электрофорез	<i>Campylobacter</i> spp. <i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>16srRNA</i> <i>mapA</i> <i>ceuE</i>	Куры (селективное обогащение в бульоне Престона)	[35]
ПЦР, гель-электрофорез	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>16srRNA</i>	Куры (селективное обогащение в бульоне Престона)	[36]
ПЦР, ELISA DIG	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>	<i>ccoN</i>	Сырое мясо и субпродукты, молоко, морепродукты (селективное обогащение)	[37]
ПЦР, ELISA DIG	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>	<i>ceuE</i>	Смывы с тушек кур (прямая детекция)	[38]
ПЦР, гель-электрофорез	Термотолерантные <i>Campylobacter</i>	<i>16srRNA</i>	Тушки кур (селективное обогащение в бульоне Болтона)	[39]
ПЦР, гель-электрофорез	Термофильные <i>Campylobacter</i> <i>C. jejuni</i>	<i>23srRNA</i> <i>ceuE</i>	Окорочка кур, сырая говядина, сырокопченые колбасы, готовые мясопродукты (селективное обогащение в бульоне Болтона)	[40]
ПЦР, гель-электрофорез	<i>Campylobacter</i> spp. <i>C. jejuni</i> <i>C. coli</i>	<i>16srRNA</i> <i>mapA</i> <i>ceuE</i>	Птица (прямая детекция и селективное обогащение в бульоне Престона)	[41]
ПЦР, гель-электрофорез	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>	<i>lpxA</i>	Тушки кур – смывы (селективное обогащение в анаэробном бульоне Oxoid)	[42]
ДНК-гибридизация, олигонуклеотидные пробы (70 mer)	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>		Тушки кур – смывы (селективное обогащение в анаэробном бульоне Oxoid)	[42]
Флюоресцентная ДНК-гибридизация <i>insitu</i> (FISH)	<i>Campylobacter</i> spp.	<i>16srRNA</i>	Продукты из кур (селективное обогащение в бульоне Престона)	[36]
Флюоресцентная ДНК-гибридизация <i>insitu</i> (FISH)	<i>Campylobacter</i> spp. Термофильные <i>Campylobacter</i>	<i>16srRNA</i> <i>23srRNA</i>	Куры (селективное обогащение в бульоне Престона)	[43]
NASBA, фермент-связанный гель-форез	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i> , <i>C. lari</i>	<i>16srRNA</i>	Птицепродукты, молочные продукты, мясо, овощи (селективное обогащение в бульоне Престона)	[44]
NASBA, фермент-связанный гель-форез	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i> , <i>C. lari</i>	<i>16srRNA</i>	Кожа кур (прямая детекция и селективное обогащение в бульоне Престона)	[45]
NASBA, фермент-связанный гель-форез	<i>C. jejuni</i>	<i>16srRNA</i>	Птицепродукты, молочные продукты, вода (иммуномагнитная сепарация)	[46]
NASBA, флюоресцентные зонды	<i>C. jejuni</i> , <i>C. coli</i>	<i>16srRNA</i>	Куриные грудки (прямая детекция)	[47]

ПЦР-РВ – ПЦР в реальном времени.

Ниже приведено краткое описание постановки мультиплексной ПЦР и дуплексной ПЦР-РВ. Олигонуклеотидные праймеры и размеры ампликонов представлены в табл. 9.

При проведении мультиплексной ПЦР [48] используют 3 пары праймеров для детекции последовательности 16s rRNA (*Campylobacter* spp.), генов *mapA* (*C. Jejuni*) и *seuE* (*C. coli*). В состав ПЦР-смеси (30 мкл) входят 1хПЦР буфер, 1,5 мМ MgCl₂, 0,2 мМ dNTPS, 0,6 е.а./мкл Taq-полимеразы, 0,5мкМ MD16S1 и MD16S1 праймеров, 0,42мкМ праймеров MDmapA1, MDmapA2, COL3 и MDCOL2, 100 нг пробы исследуемой ДНК. Амплификацию проводят в следующем режиме: 1 цикл при 95 °С – 10 мин, 35 циклов: при 95 °С – 30 с, при 59 °С – 90 с, при 72 °С – 1 мин и один цикл при 72 °С – 10 мин. Продукты амплификации (10 мкл) анализируют методом электрофореза в 2% TBE-агарозном геле.

Дуплексная ПЦР-РВ направлена на одновременную детекцию двух генов *mapA* (*C. jejuni*) и *seuE* (*C.coli*) с использованием TaqMan-зондов для получения флуоресцентного сигнала [49]. Смесь для ПЦР (20 мкл) включает TaqMan универсальную смесь, по 0,3 мкМ каждого праймера, 0,1 мкМ *mapA*-зондов, 0,05мкМ *seuE*-зондов и 100 нг исследуемой пробы ДНК. Амплификацию проводят в термоциклере ABI PRISM при следующих параметрах: 95 °С – 10 мин, 40 двухэтапных циклов 95 °С – 15 с, 60 °С – 60 с. Как и в традиционной ПЦР, включают позитивные и негативные контроли для каждой пары используемых праймеров. Оценку результатов ПЦР проводят по нарастанию флуоресцентного сигнала в определенном диапазоне циклов амплификации.

В Российской Федерации разработана, стандартизована и внедрена в практику лабораторий методика детекции *Campylobacter jejuni* с использованием ПЦР-РВ, подробное описание

которой приведено в Методических указаниях МУ 4.2.2872-2011 «Методы выявления и идентификации патогенных бактерий – возбудителей инфекционных заболеваний с пищевым путем передачи в продуктах питания на основе ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией».

Основные этапы метода включают:

1. Посев пищевых продуктов для накопления бактерий рода *Campylobacter* в среде селективного обогащения. Для этого к необходимому количеству подготовленной пробы добавляют 9-кратный объем селективного бульона Престона или селективного бульона Дойла. Полученную взвесь инкубируют в течение 4 ч при 37 °С и в течение 18–24 ч при (42±1) °С. Инкубация осуществляется в микроаэрофильных условиях.

2. Экстракция ДНК. Применяются коммерчески доступные комплекты реагентов на основе методов преципитации или сорбции ДНК на силикагеле.

3. ПЦР для выявления ДНК *Campylobacter* spp. осуществляется с использованием наборов реагентов, обеспечивающих гибридационно-флуоресцентную детекцию продуктов амплификации по конечной точке (вариант FEP) и в режиме реального времени (вариант FRT). Для подтверждения жизнеспособности бактериальных клеток *Campylobacter* методом ПЦР-FRT одновременно тестируют инокуляты пищевых продуктов, подвергавшиеся и не подвергавшиеся инкубации в селективной среде обогащения.

4. Заключение о присутствии *Campylobacter* spp. в исследованной массе продукта выдают при получении положительного результата ПЦР (выявлении ДНК) и подтверждения их жизнеспособности. Отставание сигнала по каналу JOE/HEX на 3 и более пороговых цикла (Ct) для образца, не подвергавшегося инкубации (Ct_{не инк.} – Ct_{инк.} ≥ 3), свидетельствует о наличии в продукте жизнеспособных клеток *Campylobacter*.

Таблица 9. ПЦР-праймеры для видоспецифической детекции *Campylobacter*

Целевой ген	Праймер	Последовательность (5'-3')	Размер, bp
<i>Мультиплексная ПЦР</i>			
16s rRNA	MD16S1	ATCTAATGGCTTAACCATTAAAC	857
	MD16S2	GGAGGGTAAC TAGTTTAGTATT	
<i>mapA</i>	MD <i>mapA</i> 1	CTATTTATTTTTGAGTGCTTGTG	589
	MD <i>mapA</i> 2	GCTTTATTGCCATTTGTTTTATT	
<i>seuE</i>	COL3	AATTGAAAATTGCTCCAACATATG	462
	MDCOL2	TGATTTTATTATTGTAGCAGCG	
<i>Дуплексная ПЦР-РВ</i>			
<i>mapA</i>	<i>mapA</i> -F	CTGGTGGTTTTGAAGCAAAGA	95
	<i>mapA</i> -R	CAATACCAGTGTCTAAAGTGC GTTTAT	
	<i>mapA</i> -зонд	fam-TGAATCCAACATCGCTAA-TGTATAAAGCCCTTT-tamra	
<i>seuE</i>	<i>seuE</i> -F	AAGCTCTTATTGTTCTAACCAATCTAACA	102
	<i>seuE</i> -R	TCATCCACAGCATTGATTCCTAA	
	<i>seuE</i> -зонд	vic-TTGGACCTCAATCTCGCTTTGGAAT CATT-tamra	

В целом, учитывая большую значимость проблемы, представляется необходимым проведение углубленного изучения природных источников распространения *Campylobacter jejuni*, факторов вирулентности, патогенеза и механизмов возникновения инфекций, обусловленных этими эмерджентными патогенами. Наиболее перспективные исследования в изучении возбудителей пищевого кампилобактериоза будут основаны на применении инновационных геномных технологий, включающих методы ДНК-типирования патогенов на основе «microarray»-технологий, мультиплек-

сных форматов ПЦР и секвенирования геномов *Campylobacter* spp. Это позволит сформировать расширенную базу данных о генетических регуляторных механизмах экспрессии вирулентных свойств этих микроорганизмов для разработки новых критериев безопасности и анализа степени микробиологического риска возникновения пищевого кампилобактериоза.

*Исследование выполнено за счет гранта
Российского научного фонда
(проект № 15-16-00015).*

Литература

- Ефимочкина Н.Р. Некоторые закономерности появления эмерджентных пищевых патогенов // *Вопр. питания.* 2006. № 4. С. 9–15.
- Шевелева С.А., Шурышева Ж.Н. Изучение загрязненности пищевых продуктов бактериями рода *Campylobacter* // *Вопр. питания.* 2006. № 6. С. 38–43.
- John T., Prescott M., Munroe L. *Campylobacter jejuni* enteritis in man and domestic animals // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 1982. Vol. 181, N 12. P. 1524–1530.
- Schmidt K. WHO Surveillance Programme for control of foodborne infections and intoxications in Europe. 6th Report – FAO/WHO Collaborating Centre for Research and Training in Food Hygiene and Zoonosis. Berlin, 1995.
- Nachamkin I., Guerry P. *Campylobacter* infections // *Foodborne Pathogens: Microbiology and Molecular Biology.* Wymondham, 2005. P. 285–293.
- Levin R.E. *Rapid Detection and Characterization of Foodborne Pathogens by Molecular techniques.* USA : CRC Press, 2010. 592 p.
- Humphrey T., O'Brien S., Madsen M. *Campylobacters* as zoonotic pathogens: a food production perspective // *Int. J. Food Microbiol.* 2007. Vol. 117, N 03. P. 237–257.
- Nachamkin I. Chronic effects of *Campylobacter* infections // *Microbes Infect.* 2002. Vol. 4, N 4. P. 399–403.
- Куликовский А.В. Эмерджентные пищевые зоонозы. М., 2004. 174 с.
- Шевелева С.А., Ефимочкина Н.Р. Иванов А.А. и др. Пищевые отравления и инфекции в Российской Федерации за период 1992–2001 гг.: состояние проблемы и тенденции // *Гиг. и сан.* 2003. № 3. С. 38–45.
- Marchant J., Wren B., Kettle J. Exploiting genome sequence: predictions for mechanisms of *Campylobacter* chemotaxis // *Trends Microbiol.* 2002. Vol. 10, N 4. P. 155–159.
- Young K.T., Davis L.M., Dirita V.J. *Campylobacter jejuni*: molecular biology and pathogenesis // *Nat. Rev. Microbiol.* 2007. Vol. 5, N 9. P. 665–679.
- Kopecko D.J., Hu L., Zaal K.J. *Campylobacter jejuni* – microtubule-dependent invasion // *Trends Microbiol.* 2001. Vol. 9, N 8. P. 389–396.
- Pei Z., Burucoa C., Grignon B. et al. Mutation in the *peb1A* locus of *Campylobacter jejuni* reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice // *Infect. Immun.* 1998. Vol. 66, N 3. P. 938–943.
- Lara-Tajero M., Galan J.E. Cytotoxic distending toxin: limited damage as a strategy to modulate cellular functions // *Trends Microbiol.* 2002. Vol. 10. P. 147.
- Paulsen P., Kanzler P., Hilbert F. et al. Comparison of three methods for detecting *Campylobacter* spp. in chilled or frozen meat // *Int. J. Food Microbiol.* 2005. Vol. 103, Issue 2. P. 229–233.
- Rollins D.M., Colwell R.R. Viable but nonculturable stage of *Campylobacter jejuni* and its role in survival in the natural aquatic environment // *Appl. Environ. Microbiol.* 1986. Vol. 52, N 3. P. 531–538.
- Булахов А.В., Ефимочкина Н.Р., Шевелева С.А. Обнаружение бактерий рода *Campylobacter* в птицепродуктах с помощью метода полимеразной цепной реакции // *Вопр. питания.* 2010. Т. 79, № 3. С. 24–29.
- Cheng Z., Griffiths M.W. Rapid Detection of *Campylobacter jejuni* in Chicken Rinse Water by Melting-Peak Analysis of Amplicons in Real-Time Polymerase Chain Reaction // *J. Food Protection.* 2003. Vol. 66, N 8. P. 1343–1352.
- Sails A.D., Fox A.J., Bolton F.J. et al. A Real-Time PCR Assay for the Detection of *Campylobacter jejuni* in Foods after Enrichment Culture // *Appl. Environ. Microbiol.* 2003. Vol. 69, N 3. P. 1383–1390.
- Josefsen M.H., Cook N., D'Agostino M. et al. Validation of a PCR-based method for detection of food-borne thermotolerant *Campylobacters* in a multicenter collaborative trial // *Appl. Environ. Microbiol.* 2004. Vol. 70, N 7. P. 4379–4383.
- Oliveira T.C.R.M., Barbut S., Griffiths M.W. Detection of *Campylobacter jejuni* in naturally contaminated chicken skin by melting peak analysis of amplicons in real-time PCR // *Int. J. Food Microbiol.* 2005. Vol. 104, Issue 1. P. 105–111.
- Abu-Halaweh M., Bates J., Patel B.K.C. Rapid detection and differentiation of pathogenic *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by real-time PCR // *Res. Microbiol.* 2005. Vol. 156, N 1. P. 107–114.
- Oliveira T.C.R.M., Barbut S., Griffiths M.W. A Robotic DNA purification protocol and real-time PCR for the detection of *Campylobacter jejuni* in foods // *J. Food Protection.* 2005. Vol. 68, N 10. P. 2131–2135.
- Wolffs P., Norling B., Hoorfar J. et al. Quantification of *Campylobacter* spp. in Chicken Rinse Samples by Using Flotation prior to Real-Time PCR // *Appl. Environ. Microbiol.* 2005. Vol. 71, N 10. P. 5759–5764.
- Krause M., Josefsen M. H., Lund M. et al. Comparative, collaborative, and on-site validation of a TaqMan PCR method as a tool for certified production of fresh, *Campylobacter*-free chickens // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. Vol. 72, N 8. P. 5463–5468.
- Debretson A., Habtemariam N., Wilson S. et al. Real-time PCR assay for rapid detection and quantification of *Campylobacter jejuni* on chicken rinses from poultry processing plant // *Mol. Cell. Probes.* 2007. Vol. 21, Issue 3. P. 177–181.
- Fukushima H., Katsube K., Hata Y. et al. Rapid separation and concentration of food-borne pathogens in food samples prior to quantification by viable-cell counting and real-time PCR // *Appl. Environ. Microbiol.* 2007. Vol. 73, N 1. P. 92–100.
- Wolffs P.F.G., Glencross K., Norling B., Griffiths M.W. Simultaneous quantification of pathogenic *Campylobacter* and *Salmonella* in chicken rinse fluid by a flotation and real-time multiplex PCR procedure // *Int. J. Food Microbiol.* 2007. Vol. 117, Issue 1. P. 50–54.
- Hong J., Jung W.K., Kim J.M. et al. Quantification and differentiation of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in raw chicken

- meats using a real-time PCR Method // *J. Food Protection*. 2007. Vol. 70, N 9. P. 2015–2022.
31. Konkel M.E., Gray S.A., Kim B.J. et al. Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on the *cadF* virulence gene and its product // *J. Clin. Microbiol.* 1999. Vol. 37, N 3. P. 510–517.
 32. Waage A.S., Vardund T., Lund V., Kapperud G. Detection of Small Numbers of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* cells in environmental water, sewage, and food samples by a seminested PCR assay // *Appl. Environ. Microbiol.* 1999. Vol. 65, N 4. P. 1636–1643.
 33. Waller D.F., Ogata S.A., Quantitative immunocapture PCR assay for detection of *Campylobacter jejuni* in foods // *Appl. Environ. Microbiol.* 2000. Vol. 66, N 9. P. 4115–4118.
 34. Thunberg R. L., Tran T.T., Walderhaug M.O. Detection of thermophilic *Campylobacter* spp. in blood-free enriched samples of inoculated foods by the polymerase chain reaction // *J. Food Protection*. 2000. Vol. 63, N 3. P. 299–303.
 35. Denis M., Refregier-Petton J., Laisney M.J. et al. *Campylobacter* contamination in French chicken production from farm to consumers. Use of a PCR assay for detection and identification of *Campylobacter jejuni* and *Camp. coli* // *J. Appl. Microbiol.* 2001. Vol. 91, N 2. P. 255–267.
 36. Moreno Y., Hernandez M., Ferrus M. A. et al. Direct detection of thermotolerant *campylobacters* in chicken products by PCR and in situ hybridization // *Res. Microbiol.* 2001. Vol. 152, N 6. P. 577–582.
 37. Bolton F.J., Sails A.D., Fox A.J. et al. Detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in foods by enrichment culture and polymerase chain reaction enzyme-linked immunosorbent assay // *J. Food Protection*. 2002. Vol. 65, N 5. P. 760–767.
 38. Hong Y., Berrang M.E., Liu T. et al. Rapid detection of *Campylobacter coli*, *C. jejuni*, and *Salmonella enterica* on poultry carcasses by using PCR-enzyme-linked immunosorbent assay // *Appl. Environ. Microbiol.* 2003. Vol. 69, N 6. P. 3492–3499.
 39. Josefsen M.H., Jacobsen N.R., Hoorfar J. Enrichment followed by quantitative PCR both for rapid detection and as a tool for quantitative risk assessment of food-borne thermotolerant *Campylobacters* // *Appl. Environ. Microbiol.* 2004. Vol. 70, N 3. P. 3588–3592.
 40. Bohaychuk V.M., Gensler G.E., King R.K. et al. Evaluation of detection methods for screening meat and poultry products for the presence of foodborne pathogens // *J. Food Protection*. 2005. Vol. 68, N 12. P. 2637–2647.
 41. Mateo E., Carcamo J., Urquijo M. et al. Evaluation of a PCR assay for the detection and identification of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in retail poultry products // *Res. Microbiol.* 2005. Vol. 156, N 4. P. 568–574.
 42. Quinones B., Parker C.T., Janda J.M. Jr. et al., Detection and genotyping of *Arcobacter* and *Campylobacter* isolates from retail chicken samples by use of DNA oligonucleotide arrays // *Appl. Environ. Microbiol.* 2007. Vol. 73, N 11. P. 3645–3655.
 43. Schmid M.W., Lehner A., Stephan R. et al. Development and application of oligonucleotide probes for in situ detection of thermotolerant *Campylobacter* in chicken faecal and liver samples // *Int. J. Food Microbiol.* 2005. Vol. 105, Issue 2. P. 245–255.
 44. Uyttendaele M., Schukkink R., van Gemen B., Debevere J. Detection of *Campylobacter jejuni* added to foods by using a combined selective enrichment and nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) // *Appl. Environ. Microbiol.* 1995. Vol. 61, N 4. P. 1341–1347.
 45. Uyttendaele M., Bastiaansen A., Debevere J. Evaluation of the NASBA® nucleic acid amplification system for assessment of the viability of *Campylobacter jejuni* // *Int. J. Food Microbiol.* 1997. Vol. 37, Issue 1. P. 13–20.
 46. Uyttendaele M., Debevere J., Lindqvist R. Evaluation of buoyant density centrifugation as a sample preparation method for NASBA-ELGA detection of *Campylobacter jejuni* in foods // *Food Microbiol.* 1999. Vol. 16, N 6. P. 575–582.
 47. Churrua E., Girbau C., Martinez I. et al. Detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in chicken meat samples by real-time nucleic acid sequence-based amplification with molecular beacons // *Int. J. Food Microbiol.* 2007. Vol. 117, Is. 1. P. 85–90.
 48. Denis M., Soumet C., Rivoal K. et al. Development of a m-PCR assay for simultaneous identification of *Campylobacter jejuni* and *C. coli* // *Lett. Appl. Microbiol.* 1999. Vol. 29, Is. 6. P. 406–410.
 49. Best E.L., Powell E.J., Swift C. et al. Applicability of a rapid duplex real-time PCR assay for speciation of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* directly from culture plates // *FEMS Microbiol. Lett.* 2003. Vol. 229, N 2. P. 237–241.

References

1. Efimochkina N.R. Some trends in occurrence of emergent foodborne pathogens. *Vopr. Pitan. [Problems of Nutrition]*. 2006; Vol. 4: 9–15. (in Russian)
2. Sheveleva S.A., Shyrisheva J.N. The study of contamination of food by *Campylobacter* spp. *Vopr. Pitan. [Problems of Nutrition]*. 2006; Vol. 6: 38–43. (in Russian)
3. John T., Prescott M., Munroe L. *Campylobacter jejuni* enteritis in man and domestic animals. *J Am Vet Med Assoc.* 1982; Vol. 181 (12): 1524–30.
4. Schmidt K. WHO Surveillance Programme for control of foodborne infections and intoxications in Europe. 6th Report – FAO/WHO Collaborating Centre for Research and Training in Food Hygiene and Zoonosis. Berlin, 1995.
5. Nachamkin I., Guerry P. *Campylobacter* infections. In: *Foodborne Pathogens: Microbiology and Molecular Biology*. Wymondham, 2005: 285–93.
6. Levin R.E. *Rapid Detection and Characterization of Foodborne Pathogens by Molecular techniques*. USA : CRC Press, 2010: 592 p.
7. Humphrey T., O'Brien S., Madsen M. *Campylobacters* as zoonotic pathogens: a food production perspective. *Int J Food Microbiol.* 2007; Vol. 117 (03): 237–57.
8. Nachamkin I. Chronic effects of *Campylobacter* infections. *Microbes Infect.* 2002; Vol. 4 (4): 399–403.
9. Kulikovskiy A.V. Emergent food zoonoses. Moscow, 2004: 174 p. (in Russian)
10. Sheveleva S.A., Efimochkina N.R., Ivanov A.A. et al. Food poisoning and infections in the Russian Federation for the period 1992–2001: Issues and Trends. *Gigiena i sanitariya [Hygiene and Sanitation]*. 2003; Vol. 3: 38–45. (in Russian)
11. Marchant J., Wren B., Ketley J. Exploiting genome sequence: predictions for mechanisms of *Campylobacter* chemotaxis. *Trends Microbiol.* 2002; Vol. 10 (4): 155–9.
12. Young K.T., Davis L.M., Dirita V.J. *Campylobacter jejuni*: molecular biology and pathogenesis. *Nat Rev Microbiol.* 2007; Vol. 5 (9): 665–79.
13. Kopecko D.J., Hu L., Zaal K.J. *Campylobacter jejuni* – microtubule-dependent invasion. *Trends Microbiol.* 2001; Vol. 9 (8): 389–96.
14. Pei Z., Buruoca C., Grignon B. et al. Mutation in the *peb1A* locus of *Campylobacter jejuni* reduces interactions with epithelial cells and intestinal colonization of mice. *Infect Immun.* 1998; Vol. 66 (3): 938–43.
15. Lara-Tajero M., Galan J.E. Cytotoxic distending toxin: limited damage as a strategy to modulate cellular functions. *Trends Microbiol.* 2002; Vol. 10: 147.
16. Paulsen P., Kanzler P., Hilbert F. et al. Comparison of three methods for detecting *Campylobacter* spp. in chilled or frozen meat. *Int J Food Microbiol.* 2005; Vol. 103 (2): 229–33.
17. Rollins D.M., Colwell R.R. Viable but nonculturable stage of *Campylobacter jejuni* and its role in survival in the natural aquatic environment. *Appl Environ Microbiol.* 1986; Vol. 52 (3): 531–8.

18. Bulakhov A.V., Efimochkina N.R., Sheveleva S.A. Detection of bacteria genus *Campylobacter* in poultry products by PCR method. *Vopr. Pitan.* [Problems of Nutrition]. 2010; Vol. 79 (3): 24–9 (in Russian)
19. Cheng Z., Griffiths M.W. Rapid Detection of *Campylobacter jejuni* in Chicken Rinse Water by Melting-Peak Analysis of Amplicons in Real-Time Polymerase Chain Reaction. *J. Food Protection.* 2003; Vol. 66 (8): 1343–52.
20. Sails A.D., Fox A.J., Bolton F.J. et al. A Real-Time PCR Assay for the Detection of *Campylobacter jejuni* in Foods after Enrichment Culture. *Appl Environ Microbiol.* 2003; Vol. 69 (3): 1383–90.
21. Josefsen M.H., Cook N., D'Agostino M. et al. Validation of a PCR-Based method for detection of food-borne thermotolerant *Campylobacter* spp. in a multicenter collaborative trial. *Appl Environ Microbiol.* 2004; Vol. 70 (7): 4379–83.
22. Oliveira T.C.R.M., Barbut S., Griffiths M.W. Detection of *Campylobacter jejuni* in naturally contaminated chicken skin by melting peak analysis of amplicons in real-time PCR. *Int J Food Microbiol.* 2005; Vol. 104 (1): 105–11.
23. Abu-Halaweh M., Bates J., Patel B.K.C. Rapid detection and differentiation of pathogenic *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* by real-time PCR. *Res Microbiol.* 2005; Vol. 156 (1): 107–14.
24. Oliveira T.C.R.M., Barbut S., Griffiths M.W. A Robotic DNA purification protocol and real-time PCR for the detection of *Campylobacter jejuni* in foods. *J Food Protection.* 2005; Vol. 68 (10): 2131–35.
25. Wolffs P., Norling B., Hoorfar J. et al. Quantification of *Campylobacter* spp. in Chicken Rinse Samples by Using Flotation prior to Real-Time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2005; Vol. 71 (10): 5759–64.
26. Krause M., Josefsen M. H., Lund M. et al. Comparative, collaborative, and on-site validation of a TaqMan PCR method as a tool for certified production of fresh, *Campylobacter*-free chickens. *Appl Environ Microbiol.* 2006; Vol. 72 (8): 5463–68.
27. Debretson A., Habtemariam N., Wilson S. et al. Real-time PCR assay for rapid detection and quantification of *Campylobacter jejuni* on chicken rinses from poultry processing plant. *Mol Cell Probes.* 2007; Vol. 21 (3): 177–81.
28. Fukushima H., Katsube K., Hata Y. et al. Rapid separation and concentration of food-borne pathogens in food samples prior to quantification by viable-cell counting and real-time PCR. *Appl Environ Microbiol.* 2007; Vol. 73 (1): 92–100.
29. Wolffs P.F.G., Glencross K., Norling B., Griffiths M.W. Simultaneous quantification of pathogenic *Campylobacter* and *Salmonella* in chicken rinse fluid by a flotation and real-time multiplex PCR procedure. *Int J Food Microbiol.* 2007; Vol. 117 (1): 50–4.
30. Hong J., Jung W.K., Kim J.M. et al. Quantification and Differentiation of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in raw chicken meats using a real-time PCR method. *J Food Protection.* 2007; Vol. 70 (9): 2015–22.
31. Konkel M.E., Gray S.A., Kim B.J. et al. Identification of the enteropathogens *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* based on the *cadF* virulence gene and its product. *J Clin Microbiol.* 1999; Vol. 37 (3): 510–17.
32. Waage A.S., Vardund T., Lund V., Kapperud G. Detection of small numbers of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* cells in environmental water, sewage, and food samples by a seminested PCR assay. *Appl Environ Microbiol.* 1999; Vol. 65 (4): 1636–43.
33. Waller D.F., Ogata S.A., Quantitative Immunocapture PCR Assay for detection of *Campylobacter jejuni* in foods. *Appl Environ Microbiol.* 2000; Vol. 66 (9): 4115–18.
34. Thunberg R.L., Tran T.T., Walderhaug M.O. Detection of thermophilic *Campylobacter* spp. in blood-free enriched samples of inoculated foods by the polymerase chain reaction. *J Food Protection.* 2000; Vol. 63 (3): 299–303.
35. Denis M., Refregier-Petton J., Laisney M.J. et al. *Campylobacter* contamination in French chicken production from farm to consumers. Use of a PCR assay for detection and identification of *Campylobacter jejuni* and *Camp. coli*. *J Appl Microbiol.* 2001; Vol. 91 (2): 255–67.
36. Moreno Y., Hernandez M., Ferrus M. A. et al. Direct detection of thermotolerant *Campylobacter* spp. in chicken products by PCR and in situ hybridization. *Res Microbiol.* 2001; Vol. 152 (6): 577–82.
37. Bolton F.J., Sails A.D., Fox A.J. et al. Detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in foods by enrichment culture and polymerase chain reaction enzyme-linked immunosorbent assay. *J Food Protection.* 2002; Vol. 65 (5): 760–7.
38. Hong Y., Berrang M.E., Liu T. et al. Rapid Detection of *Campylobacter coli*, *C. jejuni*, and *Salmonella enterica* on poultry carcasses by using PCR-enzyme-linked immunosorbent assay. *Appl Environ Microbiol.* 2003; Vol. 69 (6) : 3492–99.
39. Josefsen M.H., Jacobsen N.R., Hoorfar J. Enrichment followed by quantitative PCR both for rapid detection and as a tool for quantitative risk assessment of food-borne thermotolerant *Campylobacter* spp. *Appl Environ Microbiol.* 2004; Vol. 70 (3): 3588–92.
40. Bohaychuk V.M., Gensler G.E., King R.K. et al. Evaluation of detection methods for screening meat and poultry products for the presence of foodborne pathogens. *J Food Protection.* 2005; Vol. 68 (12): 2637–47.
41. Mateo E., Carcamo J., Urquijo M. et al. Evaluation of a PCR assay for the detection and identification of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in retail poultry products. *Res Microbiol.* 2005; Vol. 156 (4): 568–74.
42. Quinones B., Parker C.T., Janda J.M. Jr. et al., Detection and genotyping of *Arcobacter* and *Campylobacter* isolates from retail chicken samples by use of DNA oligonucleotide arrays. *Appl Environ Microbiol.* 2007; Vol. 73 (11): 3645–55.
43. Schmid M.W., Lehner A., Stephan R. et al. Development and application of oligonucleotide probes for in situ detection of thermotolerant *Campylobacter* in chicken faecal and liver samples. *Int J Food Microbiol.* 2005; Vol. 105 (2): 245–55.
44. Uyttendaele M., Schukkink R., van Gemen B., Debevere J. Detection of *Campylobacter jejuni* added to foods by using a combined selective enrichment and nucleic acid sequence-based amplification (NASBA). *Appl Environ Microbiol.* 1995; Vol. 61 (4): 1341–47.
45. Uyttendaele M., Bastiaansen A., Debevere J. Evaluation of the NASBA® nucleic acid amplification system for assessment of the viability of *Campylobacter jejuni*. *Int J Food Microbiol.* 1997; Vol. 37 (1): 13–20.
46. Uyttendaele M., Debevere J., Lindqvist R. Evaluation of buoyant density centrifugation as a sample preparation method for NASBA-ELGA detection of *Campylobacter jejuni* in foods. *Food Microbiol.* 1999; Vol. 16 (6): 575–82.
47. Churrua E., Girbau C., Martinez I. et al. Detection of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* in chicken meat samples by real-time nucleic acid sequence-based amplification with molecular beacons. *Int J Food Microbiol.* 2007; Vol. 117 (1): 85–90.
48. Denis M., Soumet C., Rivoal K. et al. Development of a m-PCR assay for simultaneous identification of *Campylobacter jejuni* and *C. coli*. *Lett Appl Microbiol.* 1999; Vol. 29 (6): 406–10.
49. Best E.L., Powell E.J., Swift C. et al. Applicability of a rapid duplex real-time PCR assay for speciation of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli* directly from culture plates. *FEMS Microbiol Lett.* 2003; Vol. 229 (2): 237–41.

Для корреспонденции

Трушина Элеонора Николаевна – кандидат медицинских наук,
ведущий научный сотрудник лаборатории спортивного питания
с группой алиментарной патологии ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (495) 698-53-45

E-mail: trushina@ion.ru

Э.Н. Трушина, О.К. Мустафина, Л.В. Кравченко, А.С. Балакина, И.А. Алексеева, Н.А. Ригер

Влияние минорных биологически активных веществ пищи (рутина и гесперидина) при их раздельном и сочетанном алиментарном поступлении на состояние иммунной системы крыс и активность ядерного фактора NF-κB клеток печени

Effect of minor bioactive
food substances – rutin
and hesperidin in their separate
and combined alimentary
arrives on the immune system
of rats and the activity
of nuclear factor NF-κB
liver cells

E.N. Trushina, O.K. Mustafina,
L.V. Kravchenko, A.S. Balakina,
I.A. Alekseeva, N.A. Riger

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
Institute of Nutrition, Moscow

Исследовано влияние рутина и гесперидина при их раздельном и сочетанном поступлении на состояние иммунной системы и активность ядерного фактора NF-κB клеток печени крыс. Крысы-самцы Вистар с исходной массой тела 224–225 г были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой. Крысы 1-й группы (контрольная) получали стандартный полусинтетический рацион, крысы 2-й группы – тот же рацион с добавлением рутина (400 мг на 1 кг массы тела); крысы 3-й группы – с добавлением гесперидина (400 мг на 1 кг массы тела); 4-й группы – с добавлением рутина и гесперидина (по 400 мг на 1 кг массы тела). Длительность эксперимента составила 14 дней. Корм животные получали в режиме свободного доступа в количестве 25–30 г на крысу в сутки, что соответствовало 15 г сухой смеси. Воду животные получали также в режиме свободного доступа. В результате исследования установлено, что рутин и гесперидин, включенные в рацион крыс как монокомпоненты (2-я и 3-я группы), так и совместно (4-я группа), оказывают иммуномодулирующее влияние, заключающееся в снижении относительного содержания лимфоцитов [1-я группа – 70,55±1,58%, 2-я группа – 63,62±2,85%, 3-я группа – 62,03±3,16% ($p_{1-3}<0,05$), 4-я группа – 65,75±1,08% ($p_{1-4}<0,05$)] и повышении процента нейтрофильных лейкоцитов [1-я группа – 19,98±0,97%, 2-я группа – 25,35±3,14%, 3-я группа – 28,27±3,30% ($p_{1-3}<0,05$), 4-я группа – 24,15±1,52% ($p_{1-4}<0,05$)] и NK-клеток [1-я группа – 3,29±0,45%, 2-я группа – 6,91±0,70% ($p_{1-2}<0,05$), 3-я группа – 5,88±0,79% ($p_{1-3}<0,05$), 4-я группа – 4,64±0,32% ($p_{1-4}<0,05$)] в периферической крови, что можно расценивать как сдвиг в сторону факторов врожденного иммунитета. Кроме того, совместное действие больших доз рутина и гесперидина привело к изменению эритроцитарных показателей: увеличению среднего

объема эритроцита [1-я группа – 56,00±1,06 мкм³, 2-я группа – 56,67±0,42 мкм³, 3-я группа – 58,50±0,99 мкм³, 4-я группа – 59,50±0,99 мкм³ ($p_{1-4}<0,05$)] и среднего содержания гемоглобина в эритроците [1-я группа – 18,97±0,45 нг, 2-я группа – 19,10±0,19 нг, 3-я группа – 19,73±0,32 нг, 4-я группа – 20,08±0,33 нг ($p_{1-4}=0,07$)], а также повышению уровня трансформирующего фактора роста-β1 в периферической крови [1-я группа – 15,55±2,13 нг/мл, 2-я группа – 14,81±2,36 нг/мл, 3-я группа – 17,02±2,53 нг/мл, 4-я группа – 22,14±2,29 нг/мл ($p_{1-4}<0,05$)] и экспрессии ядерного фактора NF-kB в клетках печени [1-я группа – 16,10±0,60 нг/мл; 2-я группа – 15,14±2,28 нг/мл; 3-я группа – 15,85±2,09 нг/мл; 4-я группа – 20,49±1,68 нг/мл ($p_{1-4}<0,05$)].

Ключевые слова: флавоноиды, рутин, гесперидин, иммунитет, гематология, субпопуляции лимфоцитов, цитокины, ядерный фактор NF-kB

The effect of rutin and hesperidin in their separate and combined admission to the immune system and the activity of nuclear factor NF-kB of rat liver cells has been investigated. Wistar male rats with an initial body weight of 224–225 g were divided into 4 groups of 6 rats in each. The rats of the 1st group (control) received a complete semi-synthetic diet, rats in group 2 – the same diet supplemented with rutine (400 mg/kg b.w.); the rats of group 3 – with the addition of hesperidin (400 mg/kg b.w.); group 4 – with the addition of rutin and hesperidin (400 mg/kg b.w. each) for 14 days. Animals received feed in free access mode in an amount of 25–30 g per rat per day, that corresponded to 15 g of dry formula. Animals received water also in free access. It has been found that rutin and hesperidin, included in the diet of rats both alone (groups 2 and 3) and together (group 4), have immunomodulatory impact which is a reduce of lymphocyte relative content [1st gr. – 70.55±1.58%, 2nd gr. – 63.62±2.85%, 3rd gr. – 62.03±3.16% ($p_{1-3}<0.05$), 4th gr. – 65.75±1.08% ($p_{1-4}<0.05$)] and an increase of percentage of neutrophil leukocytes [1st gr. – 19.98±0.97%, 2nd gr. – 25.35±3.14%, 3rd gr. – 28.27±3.30% ($p_{1-3}<0.05$), 4th gr. – 24.15±1.52% ($p_{1-4}<0.05$)] and NK-cells in the peripheral blood [1st gr. – 3.29±0.45%, 2nd gr. – 6.91±0.70% ($p_{1-2}<0.05$), 3rd gr. – 5.88±0.79% ($p_{1-3}<0.05$), 4th gr. – 4.64±0.32% ($p_{1-4}<0.05$)], that can be considered as a shift in the direction of innate immunity factors. In addition, the combined effect of high doses of rutin and hesperidin led to a change in erythrocyte parameters: an increase in the average volume of red blood cells [1st gr. – 56.00±1.06 fl, 2nd gr. – 56.67±0.42 fl, 3rd gr. – 58.50±0.99 fl, 4th gr. – 59.50±0.99 fl ($p_{1-4}<0.05$)], and the average content of hemoglobin [1st gr. – 18.97±0.45 pg, 2nd gr. – 19.10±0.19 pg, 3rd gr. – 19.73±0.32 pg, 4th gr. – 20.08±0.33 pg ($p_{1-4}=0.07$)], as well as increase in the level of TGF-β1 in peripheral blood [1st gr. – 15.55±2.13 ng/ml, 2nd gr. – 14.81±2.36 ng/ml, 3rd gr. – 17.02±2.53 ng/ml, 4th gr. – 22.14±2.29 ng/ml ($p_{1-4}<0.05$)] and the expression of nuclear factor NF-kB in the liver cells [1st gr. – 16.10±0.60 ng/ml; 2nd gr. – 15.14±2.28 ng/ml; 3rd gr. – 15.85±2.09 ng/ml; 4th gr. – 20.49±1.68 ng/ml ($p_{1-4}<0.05$)].

Keywords: flavonoids, rutin, hesperidin, immunity, hematology, lymphocyte subpopulations, cytokines, nuclear factor NF-kB

Флавоноиды – обширный класс биологически активных компонентов растительной пищи (фруктов и овощей), которые, как установлено в настоящее время, играют важную роль в предупреждении (снижении риска развития) многих хронических заболеваний: онкологических [1, 2], сердечно-сосудистых [3–6], нейродистрофических

[7, 8], аллергических [9]. Их благоприятное влияние на здоровье человека связывают прежде всего с наличием антиоксидантных, иммуномодулирующих и противовоспалительных свойств [10]. Среди флавоноидов своей распространенностью в растительном мире и высокой биологической активностью выделяются кверцетин и гесперитин. Квер-

цетин составляет 50–70% суточного потребления флавоноидов человеком [11]. В природе кверцетин и гесперитин встречаются преимущественно в форме рутинозидов – рутина (кверцетин-3-рутинозид) и гесперидина (гесперидин-β-7-рутинозид). Гесперидин содержится в больших количествах в плодах цитрусовых, рутин присутствует во многих растениях (таких как семена гречихи), фруктах (цитрусовые) и овощах. В организме большая часть гликозидов подвергается действию бактериальных ферментов кишечника с образованием соответствующих агликонов, имеющих ту же фармакокинетику и фармакодинамику, что и кверцетин и гесперитин, поступающие в организм в чистом виде.

Воспаление и окислительный стресс имеют патогенетическое значение при многих заболеваниях. Окислительный стресс влияет на различные транскрипционные факторы, активация которых приводит к экспрессии большого числа генов, обеспечивающих продукцию провоспалительных белков. Для хронических заболеваний различной этиологии характерно повышение сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, таких как фактор некроза опухоли α (ФНОα), интерлейкинов (ИЛ)-1β и ИЛ-6. Экспрессия провоспалительных цитокинов и ферментов регулируется различными транскрипционными факторами. Ядерный фактор NF-κB играет ключевую роль в этом процессе [12, 13].

Антиоксидантное и противовоспалительное действие рутина и гесперидина и их агликонов изучено главным образом в исследованиях *in vitro* [14, 15] и значительно реже – на моделях индуцированного у лабораторных животных воспаления [16–18]. В исследовании *in vitro* [19] на мононуклеарах (моноциты, Т-клетки, В-клетки и НК-клетки) периферической крови здоровых доноров, стимулированных липополисахаридами (ЛПС), установлено, что ряд антиоксидантных полифенолов, в том числе гесперидин, на уровне транскрипции подавляют синтез медиаторов воспаления: ФНОα, ИЛ-1β, ИЛ-6 и интерферона-γ (ИФН-γ). Авторы объясняют это следствием подавления ЛПС-зависимой активации фактора NF-κB.

В работе [20] показано, что 4-метилкатехол (метаболит рутина) ингибировал экспрессию ряда воспалительных маркеров, таких как индуцибельная синтаза оксида азота (iNOS) и циклооксигеназа-2 (COX-2), продукцию окиси азота и провоспалительных цитокинов, в основном ФНОα и в меньшей степени ИЛ-1β и ИЛ-6, в культуре макрофагов линии RAW 264.7, стимулированных ЛПС, что сопровождалось снижением экспрессии NF-κB.

Цитопротекторное действие рутина выявлено в эксперименте на клеточных культурах SH-SY5Y нейробластомы и BV-2 микроглиальных клетках, которые инкубировали с пептидами β-амилоида, агрегация последнего в фибриллярные

депозиты в нейронах характерна для болезни Альцгеймера [21]. Включение рутина в культуральную среду снижало индуцированную β-амилоидом цитотоксичность, генерацию клетками кислородных радикалов и окиси азота, отмечено снижение количества глутатион-дисульфида (GSSG), малонового диальдегида, активности iNOS, характеризующих окислительный стресс, при одновременном повышении соотношения GSH/GSSG, активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, а также снижение уровней провоспалительных цитокинов – ФНОα и ИЛ-1β.

В исследованиях *in vivo* показан протективный эффект рутина при лечении гепатоза у крыс, вызванного введением циклофосамида, что проявлялось снижением уровня маркеров воспаления, таких как ФНОα, ИЛ-6, и экспрессии p38MAPK, NF-κB, iNOS и COX-2 [17]. Рутин и кверцетин в количестве 100 мг на 1 кг массы тела в существенной степени уменьшали проявления гепатотоксичности, уровня перекисного окисления липидов и экспрессии маркеров воспаления – NF-κB и ФНОα у мышей, получавших рацион с высоким содержанием холестерина [22].

Важным свойством гесперидина является его антипролиферативная активность. На модели гепатоза у крыс, индуцированного CCl₄ (0,4 г на 1 кг массы тела), гесперидин в дозировке 200 мг на 1 кг массы тела снижал уровень перекисного окисления липидов, экспрессию NF-κB, трансформирующего фактора роста-β1 (ТФР-β1), фактора роста соединительной ткани (CTGF) и ИЛ-1β. По мнению авторов, механизм действия гесперидина обусловлен его способностью снижать окислительный стресс и модулировать провоспалительные и фибропластические процессы [23].

Протективное действие гесперидина выявлено и на модели нефротоксичности, полученной у крыс путем введения цисплатина [24]. Выявлено снижение уровня провоспалительного цитокина ФНОα и уменьшение лейкоцитарной инфильтрации и апоптоза.

На модели ревматоидного артрита в эксперименте на крысах Li и соавт. [25] показали эффективность применения гесперидина, заключающуюся в снижении индекса полиартрита. Авторы полагают, что гесперидин подавляет активацию макрофагов и нормализует функцию Т-лимфоцитов, супрессирует ИЛ-1β и ФНОα и увеличивает продукцию ИЛ-10 на уровне транскрипции.

В клеточной культуре макрофагов, полученных от мышей, которым давали апельсиновый сок или гесперидин, установлен различный эффект этих ингредиентов, который выразался в том, что гесперидин проявлял более выраженную противовоспалительную активность в стимулированной ЛПС культуре макрофагов, оцененную по снижению генерации окиси азота и уровней ИЛ-10, ИЛ-12

и ФНО α , в то время как апельсиновый сок усиливал фагоцитарную функцию макрофагов [26].

Имеющиеся данные позволяют предположить, что первичными мишенями цитопротекторного действия этих флавоноидов являются ядерные факторы: Nrf2, регулирующий экспрессию генов основных антиоксидантных и детоксицирующих ферментов, и NF- κ B, контролирующий синтез провоспалительных белков на транскрипционном уровне [13, 27–30].

Следует отметить, что цитопротекторное и иммуномодулирующее действие флавоноидов реализуется в условиях нарушенной иммунной резистентности и окислительного стресса. Исследования, проводимые на здоровых добровольцах, не выявили иммуномодулирующего влияния указанных флавоноидов. Так, в работе [31] исследования проводили на здоровых добровольцах, которые в течение 18 нед (по 3–4 нед с 3-недельным интервалом) потребляли ежедневно 500 мл апельсинового сока (1-я группа), изокалорийный напиток с гесперидином (292 мг) (2-я группа) или изокалорийный напиток с плацебо (3-я группа). В результате у обследованных добровольцев всех трех групп не обнаружено статистически достоверной разницы исследованных показателей: содержания в периферической крови нейтрофильных лейкоцитов, В- и Т-лимфоцитов, НК-клеток и моноцитов, продукции супероксид радикалов стимулированными нейтрофилами, литической активности НК-клеток, цитокинового профиля.

Следует отметить, что в исследованиях *in vitro* чаще всего используется один флавоноид в виде агликона в супрафизиологических концентрациях и, кроме этого, *in vivo* в качестве действующего начала выступают метаболиты флавоноидов, а не их нативные формы. Поскольку человек наряду с фруктами и овощами может дополнительно потреблять флавоноиды в виде БАД к пище, возникает необходимость изучения их влияния на организм при сочетанном применении.

В соответствии с вышеизложенным **целью** исследования является изучение влияния рутина и гесперидина при их раздельном и сочетанном поступлении на состояние иммунной системы крыс и активность ядерного фактора NF- κ B клеток печени.

Материал и методы

Исследования проводили на крысах-самцах Вистар с исходной массой тела 224–225 г. Животные были разделены на 4 группы по 6 крыс в каждой. Крысы 1-й группы (контрольная) получали стандартный полусинтетический рацион [32], крысы 2-й группы – тот же рацион с добавлением рутина (Sigma, R5143) в количестве 400 мг на 1 кг массы

тела; крысы 3-й группы – с добавлением гесперидина (Sigma, H5254) в количестве 400 мг на 1 кг массы тела; 4-й группы – с добавлением рутина и гесперидина в количестве по 400 мг на 1 кг массы тела.

Корм животные получали в режиме свободного доступа в количестве 25–30 г на крысу в сутки, что соответствовало 15 г сухой смеси. Воду животные получали также в режиме свободного доступа. Длительность эксперимента составила 14 дней. Наблюдение за состоянием животных и поедаемостью корма проводили ежедневно.

Гематологические показатели определяли на гематологическом анализаторе «Coulter AC T™ 5 diff OV» («Beckman Coulter», США) с использованием стандартного набора реагентов («Beckman Coulter», Франция). Кровь забирали в пробирки с ЭДТА К3 (1,6 мг ЭДТА К3/мл крови) объемом 2 мл («Sarstedt», Германия). Определяемые параметры: количество эритроцитов, лейкоцитов, содержание гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, лейкоцитарная формула, содержание тромбоцитов, средний объем тромбоцита, относительный объем тромбоцитов в образце цельной крови.

Экспрессию CD45RA, CD3, CD4, CD8, CD161a на лимфоцитах периферической крови определяли методом прямого иммунофлуоресцентного окрашивания клеток цельной крови с использованием панели моноклональных антител, конъюгированных с флуоресцентными красителями: FITC, PC7, APC («IO Test», «Beckman Coulter», США) и лизирующего/фиксирующего набора реагентов: «VersaLyse Lysing Solution», «IO Test 3 Fixative Solution» («Beckman Coulter», США). Анализ окрашенных клеток осуществляли на проточном цитофлуориметре «FC-500» («Beckman Coulter», США) по программе «Cytomics CXP Software». Детекцию флуоресценции выполняли при следующих длинах волн: FL1=525 нм, FL4=675 нм, FL5=755 нм. Популяцию лимфоцитов выделяли при помощи гетерогенного гейтирования (по параметрам бокового светорассеивания и экспрессии CD45-FITC). Иммунорегуляторный индекс выражали соотношением Т-хелперов к Т-цитотоксическим лимфоцитам.

Содержание цитокинов: ИЛ-6, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), ФНО α , ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР- β 1 в сыворотке крови крыс определяли методом иммуноферментного анализа на иммуноферментном анализаторе «Anthos 2010» («Anthos Labtec Instruments», Австрия) с использованием наборов «eBioscience» («Bender MedSystems GmbH», Австрия). Ядерную фракцию клеток печени получали согласно [33]. Содержание ядерного фактора NF- κ B в ядерной фракции клеток печени крыс определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора «Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) Kit» («Cloud-Clone Corp.», США).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics Version 18. Результаты представлены в виде средних величин (M), стандартного отклонения (σ) и стандартной ошибки средней величины (m). Оценка достоверности различий средних величин проведена с использованием t -критерия Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Гематологические показатели, представленные в табл. 1 и характеризующие состояние эритроцитов экспериментальных животных, не имели статистически достоверных различий по экспериментальным группам, за исключением увеличения среднего объема эритроцита у животных 4-й группы по сравнению с данным параметром у крыс контрольной и 2-й групп. При этом среднее содержание гемоглобина в эритроците у крыс 4-й группы достоверно превышало данный показатель у крыс 2-й группы и у крыс контрольной группы на уровне тенденции ($p < 0,10$).

Как следует из представленных в табл. 2 данных, у животных 3-й группы, получавшей с пищей гес-

перидин, обнаружено статистически достоверное снижение содержания лейкоцитов в периферической крови. Кроме того, у животных 3-й и 4-й экспериментальных групп отмечалось статистически достоверное снижение относительного содержания лимфоцитов и повышение процента нейтрофильных лейкоцитов. У крыс 2-й группы снижение относительного содержания лимфоцитов выявлено на уровне тенденции ($p < 0,10$).

Гематологические показатели, характеризующие состояние тромбоцитов экспериментальных животных разных групп (табл. 3), не имели статистически достоверных различий.

Как следует из представленных в табл. 4 данных, относительное содержание исследованных субпопуляций лимфоцитов в периферической крови крыс не имело статистически достоверных различий по группам животных за исключением процента NK-клеток. У животных всех трех экспериментальных групп обнаружено статистически достоверное повышение относительного содержания NK-клеток по сравнению с данным показателем у крыс контрольной группы.

Как следует из данных, представленных в табл. 5, содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови крыс опытных групп статистически достоверно не

Таблица 1. Гематологические показатели, характеризующие состояние эритроцитов экспериментальных животных

Параметр	Содержание эритроцитов, $10^{12}/л$	Концентрация гемоглобина, г/л	Гематокрит, %	Средний объем эритроцита, мкм ³	Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л
<i>1-я группа – контроль</i>						
<i>M</i>	7,40	140,17	41,37	56,00	18,97	338,83
σ	0,39	4,49	1,11	2,61	1,10	4,26
<i>m</i>	0,16	1,83	0,46	1,06	0,45	1,74
<i>2-я группа – рутин</i>						
<i>M</i>	7,30	139,50	41,38	56,67*	19,10*	336,67
σ	0,32	6,89	1,99	1,03	0,46	3,01
<i>m</i>	0,13	2,81	0,81	0,42	0,19	1,23
p_{2-1}	0,63	0,84	0,98	0,57	0,79	0,33
p_{2-3}	0,99	0,29	0,35	0,13	0,12	0,24
p_{2-4}	0,30	0,49	0,54	0,03	0,03	0,36
<i>3-я группа – гесперидин</i>						
<i>M</i>	7,30	144,00	42,52	58,50	19,73	339,00
σ	0,33	7,24	2,04	2,43	0,77	3,46
<i>m</i>	0,13	2,96	0,83	0,99	0,32	1,41
p_{3-1}	0,64	0,30	0,26	0,11	0,19	0,94
p_{3-4}	0,31	0,81	0,82	0,49	0,46	0,73
<i>4-я группа – рутин+гесперидин</i>						
<i>M</i>	7,11	142,83	42,22	59,50*	20,08	338,33
σ	0,29	9,33	2,52	2,43	0,81	3,08
<i>m</i>	0,12	3,81	1,03	0,99	0,33	1,26
p_{4-1}	0,17	0,54	0,47	0,03	0,07	0,82

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: * – достоверность различия показателей ($p < 0,05$).

Таблица 2. Гематологические показатели, характеризующие состояние лейкоцитов экспериментальных животных

Параметр	Содержание лейкоцитов, 10 ⁹ /л	Нейтрофилы, %	Эозинофилы, %	Базофилы, %	Лимфоциты, %	Моноциты, %
<i>1-я группа – контроль</i>						
<i>M</i>	12,93	19,98	1,33	0,50	70,55	7,64
σ	3,60	2,38	0,50	0,23	3,87	1,64
<i>m</i>	1,47	0,97	0,20	0,09	1,58	0,67
<i>2-я группа – рутин</i>						
<i>M</i>	11,03	25,35	1,75	0,50	63,62	8,78*
σ	2,55	7,70	0,62	0,20	6,99	1,03
<i>m</i>	1,04	3,14	0,25	0,08	2,85	0,42
p_{2-1}	0,31	0,15	0,30	1,00	0,06	0,94
p_{2-3}	0,15	0,53	0,61	0,40	0,71	0,25
p_{2-4}	0,52	0,74	0,08	0,80	0,26	0,01
<i>3-я группа – гесперидин</i>						
<i>M</i>	8,87*	28,27*	1,60	0,40	62,03*	7,70
σ	2,32	8,08	0,33	0,20	7,75	1,91
<i>m</i>	0,95	3,30	0,13	0,08	3,16	0,78
p_{3-1}	0,04	0,05	0,30	0,43	0,04	0,94
p_{3-4}	0,44	0,29	0,08	0,61	0,16	0,35
<i>4-я группа – рутин+гесперидин</i>						
<i>M</i>	10,03	24,15*	1,13	0,47	65,75*	7,50
σ	2,75	3,73	0,49	0,24	2,65	1,26
<i>m</i>	1,12	1,52	0,20	0,10	1,08	0,51
p_{4-1}	0,15	0,05	0,49	0,81	0,05	0,33

Таблица 3. Гематологические показатели, характеризующие состояние тромбоцитов экспериментальных животных

Параметр	Содержание тромбоцитов, 10 ⁹ /л	Средний объем тромбоцита, мкм ³	Относительный объем тромбоцитов в образце цельной крови, %
<i>1-я группа – контроль</i>			
<i>M</i>	558,83	6,95	0,39
σ	68,03	0,29	0,05
<i>m</i>	27,77	0,12	0,02
<i>2-я группа – рутин</i>			
<i>M</i>	571,67	6,97	0,40
σ	57,13	0,48	0,03
<i>m</i>	23,32	0,20	0,01
p_{2-1}	0,78	0,94	0,72
p_{2-3}	0,94	0,62	0,68
p_{2-4}	0,32	0,90	0,39
<i>3-я группа – гесперидин</i>			
<i>M</i>	568,83	6,83	0,39
σ	88,43	0,43	0,05
<i>m</i>	36,10	0,18	0,02
p_{3-1}	0,83	0,59	0,95
p_{3-4}	0,50	0,51	0,75
<i>4-я группа – рутин+гесперидин</i>			
<i>M</i>	539,67	7,00	0,38
σ	49,10	0,43	0,04
<i>m</i>	20,05	0,18	0,02
p_{4-1}	0,58	0,81	0,69

Таблица 4. Относительное содержание субпопуляций лимфоцитов периферической крови экспериментальных животных, %

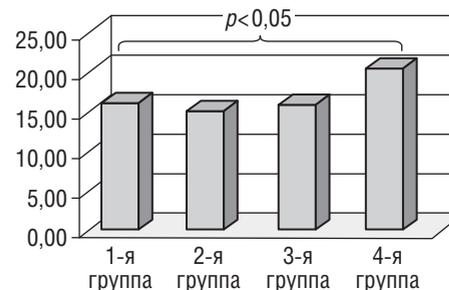
Параметр	CD45RA+ В-лимфоциты	CD3+ Т-лимфоциты	CD3+CD4+ Т-лимфоциты – хелперы	CD3+CD8+ цитотоксические Т-лимфоциты	CD4/CD8 иммунорегуля- торный индекс	CD161a+ естественные кил- леры – НК-клетки
<i>1-я группа – контроль</i>						
<i>M</i>	26,70	64,25	52,80	45,82	1,23	3,29
<i>σ</i>	6,66	6,48	9,45	9,25	0,49	1,09
<i>m</i>	2,72	2,64	3,86	3,78	0,20	0,45
<i>2-я группа – рутин</i>						
<i>M</i>	21,97	63,88	56,33	42,18	1,54	6,91*
<i>σ</i>	4,97	4,65	11,97	12,18	0,85	1,73
<i>m</i>	2,03	1,90	4,89	4,97	0,35	0,70
<i>p</i> ₂₋₁	0,19	0,91	0,79	0,78	0,56	0,01
<i>p</i> ₂₋₃	0,81	0,50	0,61	0,63	0,87	0,35
<i>p</i> ₂₋₄	0,14	0,51	0,65	0,63	0,68	0,01
<i>3-я группа – гесперидин</i>						
<i>M</i>	22,89	61,12	58,32	40,33	1,56	5,88*
<i>σ</i>	7,93	8,44	10,34	9,95	0,54	1,94
<i>m</i>	3,24	3,45	4,22	4,06	0,22	0,79
<i>p</i> ₃₋₁	0,38	0,48	0,35	0,34	0,30	0,02
<i>p</i> ₃₋₄	0,37	0,84	0,98	0,96	0,74	0,19
<i>4-я группа – рутин+гесперидин</i>						
<i>M</i>	26,42	61,95	58,15	40,03	1,72	4,64*
<i>σ</i>	4,72	5,23	12,40	12,53	1,06	0,79
<i>m</i>	1,93	2,13	5,06	5,12	0,43	0,32
<i>p</i> ₄₋₁	0,93	0,51	0,42	0,38	0,34	0,03

отличалось от соответствующих параметров крыс контрольной группы. У крыс 4-й группы, получавшей с рационом рутин и гесперидин, обнаружено статистически достоверное повышение содержания ТФР-β1 в периферической крови по сравнению с данным показателем у крыс 2-й группы, получавшей с пищей рутин, и у крыс контрольной группы.

Содержание ядерного фактора NF-κB в ядерной фракции клеток печени крыс представлено на рисунке. В соответствии с полученными результатами содержание ядерного фактора NF-κB в ядерной фракции клеток печени у животных 4-й группы статистически достоверно превышает данный показатель у крыс контрольной группы.

Наибольшее влияние на изученные гематологические показатели крыс оказало потребление животными рациона, обогащенного рутином и гесперидином (4-я группа). Это касается увеличения среднего объема эритроцита и средней концентрации гемоглобина в эритроците, снижение относительного содержания лимфоцитов и повышение процента нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови (см. табл. 1, 2). Потребление крысами 3-й группы с рационом гесперидина привело к снижению содержания лейкоцитов в периферической крови и так же, как и в 4-й группе, уменьшению относительного содержания лимфоцитов и повышению процента нейтрофильных лейкоцитов.

Анализ субпопуляций лимфоцитов в периферической крови экспериментальных животных не выявил статистически достоверной разницы в содержании В-лимфоцитов, Т-лимфоцитов, в том числе Т-хелперов и цитотоксических Т-лимфоцитов, за исключением относительного содержания НК-клеток (табл. 4). Доля НК-клеток в периферической крови животных всех экспериментальных групп статистически достоверно превышала их содержание у крыс контрольной группы: в наибольшей степени во 2-й и 3-й группах и менее



Содержание ядерного фактора NF-κB в ядерной фракции клеток печени крыс, нг/мл

1-я группа – 16,10±0,60 нг/мл; 2-я группа – 15,14±2,28 нг/мл; 3-я группа – 15,85±2,09 нг/мл; 4-я группа – 20,49±1,68 нг/мл.

Таблица 5. Содержание провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в периферической крови экспериментальных животных

Параметр	Провоспалительные цитокины			Противовоспалительные цитокины		
	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ФНО α , пг/мл	ИЛ-4, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл	ТФР- β 1, нг/мл
<i>1-я группа – контроль</i>						
<i>M</i>	23,41	122,78	58,72	2,00	26,95	15,55
σ	5,19	101,36	15,28	0,82	16,03	5,23
<i>m</i>	2,12	41,38	6,24	0,34	6,54	2,13
<i>2-я группа – рутин</i>						
<i>M</i>	30,48	100,13	46,92	1,77	27,73	14,81*
σ	8,46	111,51	10,06	0,30	12,57	5,27
<i>m</i>	3,78	49,87	4,50	0,13	5,62	2,36
p_{2-1}	0,15	0,73	0,15	0,54	0,92	0,82
p_{2-3}	0,84	0,92	0,47	0,46	0,4	0,53
p_{2-4}	0,11	0,49	0,25	0,09	0,49	0,05
<i>3-я группа – гесперидин</i>						
<i>M</i>	29,39	94,05	53,21	1,91	33,58	17,02
σ	10,11	99,30	17,36	0,32	22,33	6,21
<i>m</i>	4,13	40,54	7,09	0,13	9,12	2,53
p_{3-1}	0,23	0,63	0,57	0,81	0,41	0,67
p_{3-4}	0,18	0,39	0,95	0,07	0,6	0,16
<i>4-я группа – рутин+гесперидин</i>						
<i>M</i>	22,59	115,44	53,67	1,46	33,40	22,14*
σ	5,22	75,54	7,42	0,18	14,04	4,61
<i>m</i>	2,13	30,84	3,03	0,08	5,73	2,29
p_{4-1}	0,79	0,89	0,49	0,18	0,47	0,05

выражено у крыс 4-й группы. NK-клетки – большие гранулярные лимфоциты, обладающие цитотоксичностью против опухолевых клеток и клеток, зараженных вирусами. В настоящее время NK-клетки рассматривают как отдельный класс лимфоцитов [34–36]. Они выполняют цитотоксические и цитокин-продуцирующие функции. NK-клетки являются одним из важнейших компонентов клеточного врожденного иммунитета. NK-клетки проявляют цитотоксичность в отношении клеток-мишеней по перфорин-гранзимовому механизму. Посредством продукции цитокинов NK-клетки оказывают влияние на многие звенья врожденного иммунитета – макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, модулируя тем самым и последующий антигенспецифический ответ.

Изучение цитокинового профиля показало, что содержание в сыворотке крови провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-1 β и ФНО α у животных экспериментальных групп не имеет статистически достоверных различий с данными показателями у крыс контрольной группы (см. табл. 5). Уровни изученных противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови также не имели статистически достоверных различий по группам животных за исключением содержания ТФР- β 1 (см. табл. 5). У животных 4-й группы, получавшей с пищей рутин и гесперидин, обнаружено статистически досто-

верное повышение содержания в сыворотке крови ТФР- β 1. Продукентами ТФР- β 1 является огромное число клеток, включая лимфоциты, стромальные клетки и макрофаги, а также клетки многих видов злокачественных опухолей [37]. Мишенями фактора служат также разнообразные клетки, поскольку экспрессия его высокоаффинного рецептора широко распространена. При его действии на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты, и он выступает преимущественно как супрессорный фактор, сдерживающий, в частности, аутоиммунные процессы [38]. Иммуносупрессорная активность ТФР- β 1 главным образом связана с его способностью ингибировать пролиферацию лимфоцитов, а также блокировать дифференцировку CD8+ T-лимфоцитов, CD4+ T-хелперов 1-го и 2-го типа. В то же время ТФР- β 1 может стимулировать развитие T-регуляторных клеток [39].

Ядерный транскрипционный фактор NF- κ B (Nuclear factor for the kappa chain of B-cells) играет важную роль в клеточной пролиферации, апоптозе, воспалительной и аутоиммунной реакциях, поскольку он регулирует экспрессию генов, вовлеченных в эти процессы. Активация NF- κ B приводит к увеличению экспрессии белков – ингибиторов апоптоза, что характерно для роста и дифференцировки опухолевых клеток. Первоначально идентифицированный в В-лимфоцитах, NF- κ B обна-

ружен во многих клеточных популяциях, включая гепатоциты и непаренхиматозные элементы [40]. В клетках печени он представлен гетеродимером, состоящим из двух белковых субъединиц – р65 (или relA) и р50, локализованных в цитоплазме. Из-за их связи с ингибитором IκB фактор NF-κB в этом состоянии неактивен. Высвобождение NF-κB из комплекса с IκB приводит к появлению активной формы NF-κB в клеточных ядрах. Свободный NF-κB связывается с промоторами регулируемых генов и увеличивает эффективность их транскрипции, обеспечивая их участие в воспалении, адгезии, регенерации и апоптозе. Активация димерного ядерного фактора NF-κB имеет решающее значение для развития воспалительного процесса в различных тканях [12].

В здоровых клетках активация NF-κB наблюдается крайне редко. Исключение составляют Т- и В-лимфоциты, тимоциты, моноциты и астроциты на стадии пролиферации. В соответствии с данными, представленными на рисунке, включение в рацион рутина, как и гесперидина (2-я и 3-я группы), не оказало существенного влияния на уровень

экспрессии NF-κB в печени крыс, в то время как у крыс 4-й группы, потреблявшей рацион, обогащенный рутином и гесперидином, обнаружена статистически достоверная активация NF-κB.

Таким образом, на основании полученных результатов исследования гематологических и иммунологических показателей крыс, потреблявших рационы, обогащенные рутином, гесперидином или обоими флавоноидами, можно заключить, что изученные биологически активные вещества оказывают иммуномодулирующее влияние на организм крыс, заключающееся в снижении относительного содержания лимфоцитов и повышении процента нейтрофильных лейкоцитов и NK-клеток в периферической крови, что можно расценивать как сдвиг в сторону факторов врожденного иммунитета. Кроме того, совместное действие больших доз рутина и гесперидина привело к изменению эритроцитарных показателей: увеличению среднего объема эритроцита и среднего содержания гемоглобина в эритроците, а также повышению уровня ТФР-β₁ в периферической крови и экспрессии ядерного фактора NF-κB в клетках печени.

Сведения об авторах

ФГБНУ «НИИ питания» (Москва):

Трушина Элеонора Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии

E-mail: trushina@ion.ru

Мустафина Оксана Константиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии

E-mail: mustafina@ion.ru

Кравченко Лидия Васильевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории энзимологии питания

E-mail: kravchenko@ion.ru

Балакина Анастасия Станиславовна – аспирант лаборатории энзимологии питания

E-mail: balakina.a.s@yandex.ru

Алексеева Ирина Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии

E-mail: alexeeva@ion.ru

Ригер Николай Александрович – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии

E-mail: riger@ion.ru

Литература

1. Клаан Н.К., Пронина Т.А., Акиншина Л.П., Решетникова В.В. Ядерный фактор каппа В (NF-κB) в качестве мишени для действия природных противоопухолевых соединений // Рос. биотерапевт. журн. 2014. Т.13, № 1. С. 3–8.
2. Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types // Pharmacogn. Rev. 2014. Vol. 8, № 16. P. 122–146.
3. Buscemi S., Rosafio G., Arcoleo G., Mattina A. et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk // Am. J. Clin. Nutr. 2012. Vol. 95. N 5. P. 1089–1095.
4. Cottone S., Lorito M.C., Riccobene R. et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure // J. Neurol. 2008. Vol. 21. N 2. P. 175–179.
5. Haidari F., Heybar H., Jalali M.T., Ahmadi Engali K. et al. Hesperidin supplementation modulates inflammatory responses following myocardial infarction // J. Am. Coll. Nutr. 2015. Vol. 34. N 3. P. 205–211.
6. Yamamoto M., Jokura H., Hashizume K. et al. Hesperidin metabolite hesperitin 7-O-glucuronide, but not hesperitin 3-O-glucuronide, exerts hypotensive, vasodilatory, and anti-inflammatory activities // Food Funct. 2013. Vol. 4. P. 1346–1351.

7. Donato F., de Gomes M.G., Goes A.T. et al. Hesperidin exerts antidepressant-like effects in acute and chronic treatments in mice: possible role of L-arginine-NO-cGMP pathway and BDNF levels // *Brain Res. Bull.* 2014. Vol. 104. P. 19–26.
8. Oztanir M.N., Ciftci O., Cetin A., Aladag M.A. Hesperidin attenuates oxidative and neuronal damage caused by global cerebral ischemia/reperfusion in a C57BL/J6 mouse model // *Neurol. Sci.* 2014. Vol. 35. N 9. P. 1393–1399.
9. Garg A., Garg S., Zanaveld L.G.D., Singla A.K. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin // *Phytother. Res.* 2001. Vol. 15. N 8. P. 655–669.
10. Gonzalez-Gallego J., Garcia-Mediavilla M.V., Sanchez-Campos S., Tunon M.J. Fruit polyphenols, immunity and inflammation // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104, suppl. 3. P. 15–27.
11. Лашнева Н.В., Тутельян В.А. Биологически активные вещества растительного происхождения. Катехины: пищевые источники, биодоступность, влияние на ферменты метаболизма ксенобиотиков // *Вопр. питания.* 2009. Т. 78, № 4. С. 4–21.
12. Mankan A.K., Lawless M.W., Gray S.G., Kelleher D. et al. NF-kappaB regulation: the nuclear response // *J. Cell. Mol. Med.* 2009. Vol. 13. N 4. P. 631–643.
13. Surh Y.J., Na H.K. NF-kappaB and Nrf2 as prime molecular targets for chemoprevention and cytoprotection with anti-inflammatory and antioxidant phytochemicals // *Genes Nutr.* 2008. Vol. 2. N 4. P. 313–317.
14. Choi I.Y., Kim S.J., Jeong H.J. et al. Hesperidin inhibits expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and inflammatory cytokine production from mast cells // *Mol. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 305. N 1–2. P. 153–161.
15. Yang Y., Wolfram J., Shen H., Fang X. et al. Hesperetin: an inhibitor of the transforming growth factor-β (TGF-β) signaling pathway // *Eur. J. Med. Chem.* 2012. Vol. 58. P. 390–395.
16. Kandemir F.M., Ozkaraca M., Yildirim B.A., Hanedan B. et al. Rutin attenuates gentamicin-induced renal damage by reducing oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy in rats // *Ren. Fail.* 2015. Vol. 37. N 3. P. 518–525.
17. Nafees S., Rashid S., Ali N., Hasan S.K., Sultana S. Rutin ameliorates cyclophosphamide induced oxidative stress and inflammation in Wistar rats: role of NFκB/MAPK pathway // *Chem. Biol. Interact.* 2015. Vol. 231. P. 98–107.
18. Yang H.L., Chen S.C., Senthil Kumar K.J. et al. Antioxidant and anti-inflammatory potential of hesperetin metabolites obtained from hesperetin-administered rat serum: an ex vivo approach // *J. Agric. Food Chem.* 2012. Vol. 60. N 1. P. 522–532.
19. Fordham J.B., Naqvi A.R., Nares S. Leukocyte production of inflammatory mediators is inhibited by the antioxidants phloretin, silymarin, hesperetin, and resveratrol // *Mediators Inflamm.* 2014. Article ID 938712. Published online 2014 Feb 24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707119>
20. Su K.Y., Yu C.Y., Chen Y.P., Hua K.F. et al. 3,4-Dihydroxytoluene, a metabolite of rutin, inhibits inflammatory responses in lipopolysaccharide-activated macrophages by reducing the activation of NF-κB signaling // *BMC Complement Altern. Med.* 2014. Vol. 14. P. 21.
21. Wang S.W., Wang Y.J., Su Y.J., Zhou W.W. et al. Rutin inhibits β-amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress, and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines // *Neurotoxicology.* 2012. Vol. 33. N 3. P. 482–490.
22. Sikder K., Kesh S.B., Das N., Manna K. et al. The high antioxidative power of quercetin (aglycone flavonoid) and its glycone (rutin) avert high cholesterol diet induced hepatotoxicity and inflammation in Swiss albino mice // *Food Funct.* 2014. Vol. 5. N 6. P. 1294–1303.
23. Perez-Vargas J.E., Zarco N., Shibayama M., Segovia J. et al. Hesperidin prevents liver fibrosis in rats by decreasing the expression of nuclear factor-κB, transforming growth factor-β and connective tissue growth factor // *Pharmacology.* 2014. Vol. 94. N 1–2. P. 80–89.
24. Sahu B.D., Kuncha M., Sindhura G.J., Sistla R. Hesperidin attenuates cisplatin-induced acute renal injury by decreasing oxidative stress, inflammation and DNA damage // *Phytomedicine.* 2013. Vol. 20. N 5. P. 453–460.
25. Li R., Cai L., Xie X.F., Yang F. Hesperidin suppresses adjuvant arthritis in rats by inhibiting synoviocyte activity // *Phytother. Res.* 2010. Vol. 24, suppl. 1. P. 71–76.
26. Zanotti Simoes Dourado G.K., de Abreu Ribeiro L.C., Zeppone Carlos I., Borges Cesar T. Orange juice and hesperidin promote differential innate immune response in macrophages ex vivo // *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2013. Vol. 83. N 3. P. 162–167.
27. Elavarasan J., Velusamy P., Ganesan T. et al. Hesperidin-mediated expression of Nrf2 and upregulation of antioxidant status in senescent rat heart // *J. Pharm. Pharmacol.* 2012. Vol. 64. N 10. P. 1472–1482.
28. Kang S.R., Park K.J., Park H.S. et al. Anti-inflammatory effect of flavonoids isolated from Korea Citrus aurantium L. on lipopolysaccharide-induced mouse macrophage RAW 264.7 cells by blocking of nuclear factor-kappa B (NF-κB) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways // *Food Chem.* 2011. Vol. 129. P. 1721–1728.
29. Parhiz H., Roohbakhsh A., Soltani F., Rezaee R. et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models // *Phytother. Res.* 2015. Vol. 29. N 3. P. 323–331.
30. Surh Y.J., Kundu J.K., Na H.K., Lee J.S. Redox-sensitive transcription factors as prime targets for chemoprevention with anti-inflammatory and antioxidative phytochemicals // *J. Nutr.* 2005. Vol. 135, N 12. Suppl. P. 2993–3001.
31. Perche O., Vergnaud-Gauchon J., Morand C., Dubray C. et al. Orange juice and its major polyphenol hesperidin consumption do not induce immunomodulation in healthy well-nourished humans // *Clin. Nutr.* 2014. Vol. 33. P. 130–135.
32. Кравченко Л.В., Аксенов И.В., Трусов Н.В. и др. Влияние количества жира в рационе на активность ферментов метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты у крыс // *Вопр. питания.* 2012. Т. 81, № 1. С. 24–29.
33. Покровский А.А., Тутельян В.А. Лизосомы. М.: Наука, 1976. 382 с.
34. Battella S., Cox M.C., Santoni A., Palmieri G. Natural killer (NK) cells and anti-tumor therapeutic mAb: unexplored interactions // *J. Leukoc. Biol.* 2015 Jul 1. pii: jlb.5VMR0415-141R. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136506>.
35. Martinet L., Smyth M.J. Balancing natural killer cell activation through paired receptors // *Nat. Rev. Immunol.* 2015. Vol. 15. N 4. P. 243–254.
36. Wang F., Tian Z., Wei H. Genomic expression profiling of NK cells in health and disease // *Eur. J. Immunol.* 2015. Vol. 45. N 3. P. 661–678.
37. Poniatowski L.A., Wojdasiewicz P., Gasik R., Szukiewicz D. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications // *Mediators Inflamm.* 2015. Article ID 137823. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25709154>
38. Kriegl M.A., Li M.O., Sanjabi S., Wan Y.Y. et al. Transforming growth factor-beta: recent advances on its role in immune tolerance // *Curr. Rheumatol. Rep.* 2006. Vol. 8. N 2. P. 138–144.
39. Чуров А.В., Олейник Е.К., Олейник В.М. TGF-β и регуляторные Т-клетки в формировании иммунной супрессии у онкологических больных // *Цитокины и воспаление.* 2009. № 2. С. 7–8.
40. Luedde T., Trautwein C. Intracellular survival pathways in the liver // *Liver Int.* 2006. Vol. 26. N 10. P. 1163–1174.

References

1. Klaan N.K., Pronina T.A., Akinshina L.P., Reshetnikova V.V. Nuclear factor Kappa B (NF-KB) as a target for action of natural antitumor substances. *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal [Russian Biotherapeutic Journal]*. 2014; Vol. 13 (1): 3–8. (in Russian)

2. Sak K. Cytotoxicity of dietary flavonoids on different human cancer types. *Pharmacogn Rev.* 2014; Vol. 8 (16): 122–46.
3. Buscemi S., Rosafio G., Arcoleo G., Mattina A. et al. Effects of red orange juice intake on endothelial function and inflammatory markers in adult subjects with increased cardiovascular risk. *Am J Clin Nutr.* 2012; Vol. 95 (5): 1089–95.
4. Cottone S., Lorito M.C., Riccobene R. et al. Oxidative stress, inflammation and cardiovascular disease in chronic renal failure. *J Neurol.* 2008; Vol. 21 (2): 175–79.
5. Haidari F., Heybar H., Jalali M.T., Ahmadi Engali K. et al. Hesperidin supplementation modulates inflammatory responses following myocardial infarction. *J Am Coll Nutr.* 2015; Vol. 34 (3): 205–11.
6. Yamamoto M., Jokura H., Hashizume K. et al. Hesperidin metabolite hesperetin 7-O-glucuronide, but not hesperetin 3-O-glucuronide, exerts hypotensive, vasodilatory, and anti-inflammatory activities. *Food Funct.* 2013; Vol. 4: 1346–51.
7. Donato F., de Gomes M.G., Goes A.T. et al. Hesperidin exerts antidepressant-like effects in acute and chronic treatments in mice: possible role of l-arginine-NO-cGMP pathway and BDNF levels. *Brain Res Bull.* 2014; Vol. 104: 19–26.
8. Oztanir M.N., Ciftci O., Cetin A., Aladag M.A. Hesperidin attenuates oxidative and neuronal damage caused by global cerebral ischemia/reperfusion in a C57BL/6 mouse model. *Neurol Sci.* 2014; Vol. 35 (9): 1393–99.
9. Garg A., Garg S., Zanaavel L.G.D., Singla A.K. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother Res.* 2001; Vol. 15 (8): 655–69.
10. Gonzalez-Gallego J., Garcia-Mediavilla M.V., Sanchez-Campos S., Tunon M.J. Fruit polyphenols, immunity and inflammation. *Br J Nutr.* 2010; Vol. 104 (Suppl. 3): 15–27.
11. Lashneva N.V., Tutelyan V.A. Biological active substances of plant origin. Catechins: dietary sources, bioavailability, the influence on xenobiotic metabolizing enzymes. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2009; Vol. 78 (4): 4–21. (in Russian)
12. Mankan A.K., Lawless M.W., Gray S.G., Kelleher D. et al. NF-kappaB regulation: the nuclear response. *J Cell Mol Med.* 2009; Vol. 13 (4): 631–43.
13. Surh Y.J., Na H.K. NF-kappaB and Nrf2 as prime molecular targets for chemoprevention and cytoprotection with anti-inflammatory and antioxidant phytochemicals. *Genes Nutr.* 2008; Vol. 2 (4): 313–17.
14. Choi I.Y., Kim S.J., Jeong H.J. et al. Hesperidin inhibits expression of hypoxia inducible factor-1 alpha and inflammatory cytokine production from mast cells. *Mol Cell Biochem.* 2007; Vol. 305 (1–2): 153–61.
15. Yang Y., Wolfram J., Shen H., Fang X. et al. Hesperetin: an inhibitor of the transforming growth factor- β (TGF- β) signaling pathway. *Eur J Med Chem.* 2012; Vol. 58: 390–95.
16. Kandemir F.M., Ozkaraca M., Yildirim B.A., Hanedan B. et al. Rutin attenuates gentamicin-induced renal damage by reducing oxidative stress, inflammation, apoptosis, and autophagy in rats. *Ren Fail.* 2015; Vol. 37: 518–25.
17. Nafees S., Rashid S., Ali N., Hasan S.K., Sultana S. Rutin ameliorates cyclophosphamide induced oxidative stress and inflammation in Wistar rats: role of NF- κ B/MAPK pathway. *Chem Biol Interact.* 2015; Vol. 231: 98–107.
18. Yang H.L., Chen S.C., Senthil Kumar K.J. et al. Antioxidant and anti-inflammatory potential of hesperetin metabolites obtained from hesperetin-administered rat serum: an ex vivo approach. *J Agric Food Chem.* 2012; Vol. 60 (1): 522–32.
19. Fordham J.B., Naqvi A.R., Nares S. Leukocyte production of inflammatory mediators is inhibited by the antioxidants phloretin, silymarin, hesperetin, and resveratrol. *Mediators Inflamm.* 2014. Article ID 938712. Published online 2014 Feb 24. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24707119>
20. Su K.Y., Yu C.Y., Chen Y.P., Hua K.F. et al. 3,4-Dihydroxytoluene, a metabolite of rutin, inhibits inflammatory responses in lipopolysaccharide-activated macrophages by reducing the activation of NF- κ B signaling. *BMC Complement Altern. Med.* 2014; Vol. 14: 21.
21. Wang S.W., Wang Y.J., Su Y.J., Zhou W.W. et al. Rutin inhibits β -amyloid aggregation and cytotoxicity, attenuates oxidative stress, and decreases the production of nitric oxide and proinflammatory cytokines. *Neurotoxicology.* 2012; Vol. 33 (3): 482–90.
22. Sikder K., Kesh S.B., Das N., Manna K. et al. The high antioxidative power of quercetin (aglycone flavonoid) and its glycone (rutin) avert high cholesterol diet induced hepatotoxicity and inflammation in Swiss albino mice. *Food Funct.* 2014; Vol. 5 (6): 1294–303.
23. Perez-Vargas J.E., Zarco N., Shibayama M., Segovia J. et al. Hesperidin prevents liver fibrosis in rats by decreasing the expression of nuclear factor- κ B, transforming growth factor- β and connective tissue growth factor. *Pharmacology.* 2014; Vol. 94 (1–2): 80–9.
24. Sahu B.D., Kuncha M., Sindhura G.J., Sistla R. Hesperidin attenuates cisplatin-induced acute renal injury by decreasing oxidative stress, inflammation and DNA damage. *Phytomedicine.* 2013; Vol. 20 (5): 453–60.
25. Li R., Cai L., Xie X.F., Yang F. Hesperidin suppresses adjuvant arthritis in rats by inhibiting synovioocyte activity. *Phytother. Res.* 2010; Vol. 24 (Suppl. 1): 71–6.
26. Zanotti Simoes Dourado G.K., de Abreu Ribeiro L.C., Zeppone Carlos I., Borges Cesar T. Orange juice and hesperidin promote differential innate immune response in macrophages ex vivo. *Int J Vitam Nutr Res.* 2013; Vol. 83 (3): 162–7.
27. Elavarasan J., Velusamy P., Ganesan T. et al. Hesperidin-mediated expression of Nrf2 and upregulation of antioxidant status in senescent rat heart. *J Pharm Pharmacol.* 2012; Vol. 64 (10): 1472–82.
28. Kang S.R., Park K.J., Park H.S. et al. Anti-inflammatory effect of flavonoids isolated from Korea Citrus aurantium L. on lipopolysaccharide-induced mouse macrophage RAW 264.7 cells by blocking of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) and mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathways. *Food Chem.* 2011; Vol. 129: 1721–28.
29. Parhiz H., Roohbakhsh A., Soltani F., Rezaee R. et al. Antioxidant and anti-inflammatory properties of the citrus flavonoids hesperidin and hesperetin: an updated review of their molecular mechanisms and experimental models. *Phytother Res.* 2015; Vol. 29: 323–31.
30. Surh Y.J., Kundu J.K., Na H.K., Lee J.S. Redox-sensitive transcription factors as prime targets for chemoprevention with anti-inflammatory and antioxidative phytochemicals. *J Nutr.* 2005; Vol. 135 (12 Suppl.): 2993–3001.
31. Perche O., Vergnaud-Gauduchon J., Morand C., Dubray C. et al. Orange juice and its major polyphenol hesperidin consumption do not induce immunomodulation in healthy well-nourished humans. *Clin Nutr.* 2014; Vol. 33: 130–35.
32. Kravchenko L.V., Aksenov I.V., Trusov N.V. et al. Effects of dietary fat level on the xenobiotic metabolism enzymes activity and antioxidant enzymes in rats. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (1): 24–9. (in Russian)
33. Pokrovsky A.A., Tutelyan V.A. Lysosomes. Moscow : Nauka, 1976: 382 p. (in Russian)
34. Battella S., Cox M.C., Santoni A., Palmieri G. Natural killer (NK) cells and anti-tumor therapeutic mAb: unexplored interactions. *J Leukoc Biol.* 2015. pii: jlb.5VMR0415-141R. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26136506>.
35. Martinet L., Smyth M.J. Balancing natural killer cell activation through paired receptors. *Nat Rev Immunol.* 2015; Vol. 15 (4): 243–54.
36. Wang F., Tian Z., Wei H. Genomic expression profiling of NK cells in health and disease. *Eur J Immunol.* 2015; Vol. 45 (3): 661–78.
37. Poniatowski L.A., Wojdasiewicz P., Gasik R., Szukiewicz D. Transforming growth factor Beta family: insight into the role of growth factors in regulation of fracture healing biology and potential clinical applications. *Mediators Inflamm.* 2015. Article ID 137823. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25709154>
38. Kriegel M.A., Li M.O., Sanjabi S., Wan Y.Y. et al. Transforming growth factor-beta: recent advances on its role in immune tolerance. *Curr Rheumatol Rep.* 2006; Vol. 8 (2): 138–44.
39. Churov A.V., Oleynik E.K., Oleynik V.M.. TGF- β and regulatory T-cells in the formation of immune suppression in cancer patients. *Tsitokiny i vospalenie [Cytokines and Inflammation]*. 2009; Vol. 2: 7–8. (in Russian)
40. Luedde T., Trautwein C. Intracellular survival pathways in the liver. *Liver Int.* 2006; Vol. 26 (10): 1163–74.

Для корреспонденции

Маркова Юлия Михайловна – младший научный сотрудник
лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома
ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (495) 698-53-83

E-mail: yulia.markova.ion@gmail.com

Ю.М. Маркова, С.А. Шевелева

Оценка влияния содержания витаминов и пищевых волокон в рационе на характеристики защитных популяций микробиоты толстой кишки крыс

Assessment of the impact
of vitamin and dietary
fiber content in the diet
on the characteristics
of protective colon
microbiota populations
of rats

Yu.M. Markova, S.A. Sheveleva

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
Institute of Nutrition, Moscow

Изучено содержание лакто- и энтеробактерий в эксперименте в содержимом кишечника крыс при различной степени обеспеченности рациона витаминами и пищевыми волокнами. Исследование выполнено на 48 самцах крыс-отъемышей линии Вистар, рандомизированных на 8 групп, на фоне создаваемого дефицита витаминов (30 сут) и последующего его восполнения (5 сут). Содержание витаминов в полусинтетическом рационе у крыс 1-й контрольной группы соответствовало 100% от адекватного уровня суточного потребления (АУП), в аналогичный по составу рацион 2-й контрольной группы добавляли пшеничные отруби (ПО) в количестве 5% от массы рациона. В 3–8-й группах крысы в течение 30 сут получали рацион с уменьшенным в 5 раз количеством витаминной смеси (20% от АУП) и полным исключением из нее токоферола, тиамина и рибофлавина. У крыс 4, 6, 8-й групп к этому рациону было добавлено 5% ПО. На этапе восполнения дефицита крысы получали корм с увеличенным содержанием витаминной смеси: в 5–6-й группах на 80%, 7–8-й на 200% (100 и 220% от АУП соответственно), а 3–4-я группы продолжали получать дефицитный рацион с ПО или без них до конца эксперимента. На 35-е сутки у декантированных после анестезии эфиром крыс отбирали слепую кишку и проводили количественный микробиологический анализ ее содержимого. Показано, что добавление ПО к витаминдефицитному рациону снижает проявление внешних признаков гиповитаминоза, а также нивелирует различия в интегральных показателях роста и развития крыс по сравнению с группой без дефицита витаминов. Установлено, что дефицит всех витаминов в рационе, независимо от наличия или отсутствия в нем ПО, привел к резкому достоверному снижению численности лактобактерий в содержимом кишечника, но почти не отразился на численности нормальных и условно-патогенных энтеробактерий. При восполнении дефицита за 5 сут численность лактобактерий возрастала, но физиологических значений и уровней у контрольных животных она достигала лишь у крыс, получавших 220% витаминов от АУП на фоне ПО. В популяции лактофлоры у всех крыс, получавших рационы с разными дозами витаминов (в том числе сниженные до 20% от АУП), независимо от наличия ПО, преобладающими культурами были пред-

ставителями явились 3 вида *Lactobacillus* spp. – *acidophilus*, *fermentum*, *paracasei*. Для этих видов показано устойчивое присутствие в кишке даже в условиях длительного поливитаминозного дефицита (35 сут). В лактофлоре у всех крыс доминировали представители *L. acidophilus*, содержание которых составляло в среднем 91,7% от численности пула культурабельных лактобактерий. С меньшим постоянством и в более низких количествах встречались *L. plantarum* и представители кокковой флоры *Leuconostoc lactis*, *Lactococcus lactis*.

Ключевые слова: микробиота кишечника, лактобактерии, алиментарный полигиповитаминоз, пищевые волокна, крысы

*The content of lactobacilli and enterobacteria in the experiment in rats with varying levels of vitamins and dietary fiber was studied. The study was performed on 48 male weanling Wistar rats randomized into 8 groups, with the creation of vitamin deficiency (30 d.) and its further compensation (5 d.). Vitamin content in the semisynthetic diet in rats of the control group N 1 corresponded to 100% of a daily adequate intake. In the similar composition of the diet of the control group N 2 wheat bran was added in amount of 5% of the weight of the diet. In groups N 3–8 rats received a diet with the reduced amount of vitamin mixture by 5 times (20% of the adequate intake) and the total exclusion of tocopherol, thiamine and riboflavin from the mixture. The wheat bran (5% of diet mass) was added to the diets in Groups N 4, 6, 8. At the stage of compensation of deficiency rats were fed with the diets with increased content of vitamin mixture: Group 5–6 to 80% 7–8 to 200% (100 and 220% of the adequate intake, respectively), and the groups N 3–4 continued to receive deficient diet with or without wheat bran until the end of the experiment. After 35 days rats were anesthetized with ether, decapitated, necropsied and the cecum segments were selected for quantitative microbiological analysis of its contents. It has been shown that the addition of wheat bran to vitamin deficient diet lead to the reduction of the manifestation of physical sign of hypovitaminosis. It also eliminated the differences in the integrated index of growth and development of rats in comparison with the group without vitamin deficiency. It was found that the vitamin deficiency in the diet, regardless of the presence or absence of wheat bran, led to a significant reduction of the number of lactobacilli in the intestinal contents, but almost did not affect the number of normal and opportunistic pathogenic enterobacteria. The compensation of deficiency during 5 days lead to the increased number of lactobacilli, but the physiological levels and levels in control animals it reached only in rats received 220% of the vitamins with the addition of wheat bran. In the lactobacilli population in all rats received different doses of vitamins (including reduced to 20%), regardless of the presence of wheat bran, prevailing culturable representatives were 3 kinds of *Lactobacillus* spp. – *acidophilus*, *fermentum*, *paracasei*. These species showed stable presence in the intestine even in conditions of prolonged vitamin deficiency (35 days). *L. acidophilus* was the dominated lactoflora representative in all rats, its' content was average 91.7% of all culturable lactobacilli. With less constancy and in lower amounts were detected *L. plantarum* and representatives of coccal flora (*Leuconostoc lactis*, *Lactococcus lactis*).*

Keywords: intestinal microbiota, lactobacilli, alimentary polyhypovitaminosis, dietary fiber, rats

Хорошо известно, что основное влияние на формирование и поддержание баланса кишечной микробиоты у здоровых людей всех возрастов оказывает пища. В свою очередь иммунный и нутриентный статус организма зависит от состояния микробиоты, поскольку ее представители в норме

участвуют в эндогенном синтезе веществ иммуномодулирующего характера, ферментов, витаминов. И наоборот, при глубоких нарушениях сбалансированности питания возможен избыточный рост микроорганизмов, которые элиминируют из химуса некоторые витамины, ухудшая обеспеченность

ими организма хозяина [1, 2]. Однако влияние на микробиоту таких распространенных состояний, как несбалансированное питание, наличие микронутриентных дефицитов и степень их глубины не изучены. Не исследована реакция микробиоты и на способы коррекции микронутриентных дефицитов (в первую очередь витаминных), ее зависимость от количества, в том числе избыточного, восполняемых минорных компонентов пищи, от их совместимости с другими биологически активными пищевыми веществами, полезными для флоры, но способными снижать усвояемость целевых нутриентов.

Актуальность такой оценки очевидна на фоне активного создания пищевых продуктов, обогащенных различными макро-, микронутриентами и биологически активными соединениями, на которые неизвестна реакция микробиоты. В частности это подтверждается данными [3], показавшими, что при длительном включении в рацион пищевых волокон на фоне существующего полигиповитаминоза имеет место дальнейшее ухудшение обеспеченности организма жирорастворимыми витаминами-антиоксидантами. В свою очередь, подобные нарушения ведут к снижению активности неспецифических факторов иммунной защиты, росту хронической и острой заболеваемости [4].

Целью настоящей работы было изучение состояния представителей защитных популяций кишечной микробиоты (лактобактерий и энтеробактерий) у крыс при различной степени обеспеченности витаминами и пищевыми волокнами.

Материал и методы

Исследование выполнено на 48 самцах крыс-отъемышей линии Вистар с исходной массой тела $58,1 \pm 0,5$ г, рандомизированных на 8 групп по 6 особей, в процессе комплексного изучения биохимического и иммунологического статуса животных на фоне создания у них дефицита витаминов (30 дней) и последующего его восполнения (5 дней). Общий срок эксперимента составил 5 нед (35 сут), описание эксперимента представлено ранее [5]. Животные в 1-й контрольной группе в течение 35 дней получали полноценный полусинтетический рацион, содержащий 20% казеина, 64% кукурузного крахмала, 4,5% подсолнечного масла, 4,5% ярда, а также солевую и витаминную смеси, холина битартрат, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) [6], содержание витаминов в нем соответствовало адекватному уровню суточного потребления (АУП) для крыс (100% витаминов). Во 2-й контрольной группе в аналогичный по составу рацион были добавлены пшеничные отруби (ПО) в количестве 5% от массы рациона за счет уменьшения доли крахмала (100% витаминов + ПО).

В 3–8-й группах крысы 30 дней получали рацион с уменьшенным в 5 раз количеством добавляемой витаминной смеси (20% от АУП) и полным исключением ацетата DL- α -токоферола, тиамина и рибофлавина, поскольку их поступление обеспечивалось за счет естественного содержания в натуральных компонентах корма (подсолнечное масло, казеин) в размере 19–39% от нормального содержания. У крыс 4, 6, 8-й групп в этот дефицитный по витаминам рацион были добавлены ПО в том же количестве, что в контроле – 5% по массе [3, 7].

На этапе восполнения дефицита содержание витаминной смеси в корме крыс было увеличено на 80% (5–6-я группы) и 200% (7–8-я) до уровня 100 и 220% от АУП соответственно. Крысы 3–4-й групп продолжали получать дефицитный рацион с ПО или без них. Животные получали корм *ad libitum* и имели постоянный доступ к воде, за их состоянием наблюдали ежедневно, массу тела измеряли еженедельно. По окончании эксперимента предварительно анестезированных эфиром крыс декапитировали, в процессе патологоанатомического вскрытия у них выделяли толстую кишку, лигировали слепую кишку (*ceacum*) и отбирали ее для микробиологических исследований.

Содержимое кишки асептически извлекали, количественно разводили регенерированным фосфатно-тиогликолевым буфером, последовательно убывающие десятичные разведения инокулировали на поверхность агаризованных дифференциально-диагностических питательных сред и инкубировали при температуре 37 ± 1 °С. Количество лактобактерий определяли на среде MRS (HiMedia) в микроаэрофильных условиях, для чего посеы помещали в изолирующий полимерный пакет, куда закладывали газогенерирующие пакеты для химического связывания кислорода «Anaerocult-C mini» («Merck», Германия), инкубировали 72 ч. Энтеробактерии определяли на среде Эндо и цитратном агаре Симмонса в течение 24 ч. По окончании инкубации проводили учет и микроскопию всех типов колоний, типичных и презумптивных на принадлежность к изучаемым видам микроорганизмов. Изоляты со среды MRS, состоящие из беспоровых грамположительных палочек, проверяли на отсутствие каталазы и по этим первичным признакам относили к роду *Lactobacillus*. Идентификацию видовой принадлежности *Lactobacillus* spp. проводили путем расширенного биохимического тестирования изолятов по ферментации 49 субстратов с использованием панелей «API CHL50» («BioMérieux», Франция). К нормальным энтеробактериям относили выросшие на среде Эндо лактозоположительные колонии с металлическим блеском или без него, к условно-патогенным (УПМ) – цитратассимили-

рующие (ЦА) энтеробактерии, вырастающие на среде Симмонса и изменяющие ее цвет.

Количество микроорганизмов выражали в десятичном логарифме (lg) колониеобразующих единиц (КОЕ) на 1 г сырой массы содержимого кишки.

Результаты и обсуждение

Как уже отмечалось ранее, добавление ПО к витаминдефицитному рациону в данном эксперименте оказывало значимое влияние на интегральные показатели роста и развития крыс [3]. Так, у крыс, получавших сниженное в 5 раз количество витаминов с кормом без ПО, при внешних признаках глубокого дефицита витаминов резко уменьшались масса тела, скорость ее прироста, масса печени по сравнению с этими показателями у животных контрольной группы без ПО. У крыс на аналогичном рационе с ПО внешние признаки гиповитаминоза отсутствовали, снижение массы тела, скорости ее прироста, массы печени хотя и имело место относительно показателей контрольной группы с ПО, но эти различия были меньшими, чем в случае без ПО. По всей вероятности, в условиях искусственно созданного полигиповитаминоза при добавлении в рацион ПО, являющихся субстратом для микроорганизмов кишечной флоры, включался механизм эндогенного синтеза витаминов их определенными представителями. Кроме того, вероятно, с отрубями крысы получали дополнительные количества витаминов группы В, что в определенной степени снижало проявления полигиповитаминоза.

Результаты изучения микробных популяций кишечника в этом опыте приведены в табл. 1.

У крыс, потреблявших сбалансированный рацион с нормальным содержанием витаминной смеси, как с добавлением ПО, так и без них, уров-

ни лактобактерий и нормальных энтеробактерий в толстой кишке соответствовали оптимальным физиологическим значениям для животных данного вида [8].

Дефицит всех витаминов в рационе (до 20% от АУП) оказывал подавляющее действие на численность лактобактерий независимо от присутствия или отсутствия ПО. При этом уровни лактобактерий достоверно уменьшились более чем на порядок по сравнению с контролем в обеих группах ($p=0,004$). Отмечавшееся в указанных группах снижение уровней энтеробактерий было незначимым. Такое поведение изученных популяций сопровождалось выявленной тенденцией к снижению интегральных зоометрических показателей животных, получавших витаминдефицитные корма, хотя, как известно, многие виды лактобактерий и энтеробактерии с нормальной ферментативной активностью могут выполнять витаминсинтетическую функцию в кишке [9].

При восполнении дефицита витаминов дозой до 100% от АУП в группах с добавлением и без добавления ПО, а также дозой до 220% в группе без ПО в течение 5 сут численность лактобактерий возрастала, но не восстанавливалась полностью ни до уровня у контрольных животных, ни до среднего уровня физиологических значений для крыс в норме. Содержание лактобактерий доходило до физиологического уровня только у крыс, получавших 220% витаминов от АУП на фоне ПО, но не достигало значений контрольной группы, хотя это отличие между группами не было достоверным ($p=0,055$).

Возможно, срок восполнения сложившегося за 4 нед глубокого поливитаминного дефицита оказался недостаточным для восстановления баланса в микробиоте, а также в состоянии других показателей, влияющих на гомеостаз. На это указывает

Таблица 1. Содержание лактобацилл и нормальных энтеробактерий в содержимом кишечника крыс, получавших рационы с различным содержанием витаминов и пищевых волокон (lg КОЕ/г сырой массы, $M \pm m$)

Количество витаминов в рационе, % от АУП	Продолжительность опыта, нед	Лактобациллы		Нормальные энтеробактерии/ЦА-энтеробактерии	
		рацион без добавления ПО	рацион с добавлением ПО	рацион без добавления ПО	рацион с добавлением ПО
100	5	9,52±0,10	9,60±0,08	<u>6,28±0,15</u> 2,77±0,47	<u>6,56±0,21</u> 3,97±0,76
20	5	8,18±0,21*	8,51±0,10*	<u>5,99±0,39</u> 3,04±0,61	<u>5,83±0,53</u> 2,30±0,01
20+ 80	4	9,09±0,15*, **	8,82±0,07*, **	<u>6,31±0,38</u>	<u>6,37±0,29</u>
	1			2,82±0,52	3,36±0,67
20+ 200	4	8,80±0,15*, **	9,38±0,07**	<u>6,27±0,17</u>	<u>6,40±0,26</u>
	1			2,30±0,01	2,73±0,27
Среднее содержание у крыс в норме		9,1–10,0		5–7/<3,04	

Примечание. * – достоверное отличие ($p \leq 0,05$) от группы контроля; ** – достоверное отличие ($p \leq 0,05$) от показателя группы животных, получавших 20% витаминов от АУП.

обнаруженное в рамках данного эксперимента повышение показателей апоптоза гепатоцитов у крыс, получавших витаминдефицитные рационы, по сравнению с крысами контрольной группы [10]. При восполнении дефицита витаминов в течение 5 сут этот показатель также не достигал значений контрольной группы. Данные изменения обнаруживали независимо от наличия или отсутствия ПО в рационе, на основании чего делается предположение о патогенетической роли алиментарной поливитаминовой недостаточности в инициации апоптоза гепатоцитов [10]. Также отмечалась однонаправленность изменения показателей содержания защитных популяций кишечной флоры и комплекса морфологических и биохимических характеристик желудочно-кишечного тракта у животных, получавших рационы с качественно различными углеводными компонентами [11]. В целом это соответствует взгляду на микробиоту как на один из интегральных показателей гомеостаза и, соответственно, подтверждает роль лактофлоры как адекватного биомаркера его изменений [9].

При восполнении дефицита витаминов с включением и без включения ПО, а также в условиях дефицита, достоверных отличий в содержании нормальных энтеробактерий не наблюдалось.

Известно, что рост условно-патогенной флоры при дисбиозах сопровождается конкурентным потреблением питательных субстратов, в том числе витаминов, и углублением витаминного дефицита организма [1]. С учетом этого при изучении характеристик энтеробактерий было отдельно прослежено поведение их ЦА представителей (результаты показаны на рис. 1). Как оказалось, при дефиците витаминов и при его восполнении в рационах

каких-либо существенных изменений в реакции условно-патогенных ЦА-энтеробактерий, зависимой от витаминного статуса и от присутствия или отсутствия ПО, не было обнаружено. Содержание ЦА-энтеробактерий у всех опытных крыс находилось в пределах значений, принимаемых за норму у данного вида животных, составляя $\leq 3,04$ КОЕ/г фекалий даже на фоне самого сильного дефицита лактобактерий.

Таким образом, установлено, что лактобактерии, являющиеся представителями резидентной флоры кишечника крыс, четко реагируют снижением своей численности на дефицит всех витаминов в рационе. Кроме того, различия в динамике популяций лакто- и энтеробактерий в кишке при коррекции полигиповитаминоза с использованием или без использования ПО свидетельствуют о том, что анаэробный компонент микробиоты, вероятно, играет более значимую роль в процессе усвоения витаминов, чем транзитный аэробный.

В этом аспекте важно учесть, что лактобактерии и, в основном, наиболее активно поддерживающие колонизационную резистентность кишечника лактобациллы нуждаются для обеспечения метаболизма в сложных органических субстратах – углеводах, аминокислотах, нуклеотидах, витаминах. Отличия в питательных потребностях лактобацилл влияют на их выживаемость в определенных отделах желудочно-кишечного тракта [9, 12] и в свою очередь зависят от видовой и даже штаммовой принадлежности, так как разные таксоны обеспечены разными ферментными и другими механизмами приспособления [13].

В связи с указанным в работе охарактеризована родовая и видовая принадлежность культурубельных дифференцируемых типов катализаотрицательных микроорганизмов, выросших на среде MRS, расцениваемых как презумптивные лактобактерии, и определено их количество в 1 г содержимого толстой кишки. При этом дифференцировка характерных особенностей изолятов в общем массивном пуле колоний становилась возможной, начиная от 10^{-3} разведения образца при размере инокулята $0,05 \text{ см}^3$, что соответствовало пределу определения отдельных видов лактобактерий на уровне $\geq 2 \times 10^4$ КОЕ/г фекалий крыс. Обобщение культурально-морфологических признаков выросших колоний показало, что у всех опытных и контрольных крыс постоянно, но с определенными колебаниями по группам встречались одинаковые типы изолятов, описание которых дано в табл. 2. От каждого типа было отобрано не менее чем по 3 штамма для изучения ферментативных свойств в тест-панелях API CHL50. Было установлено, что профили биохимических характеристик у штаммов каждого типа, независимо от принадлежности крыс к разным группам, полностью совпадали.

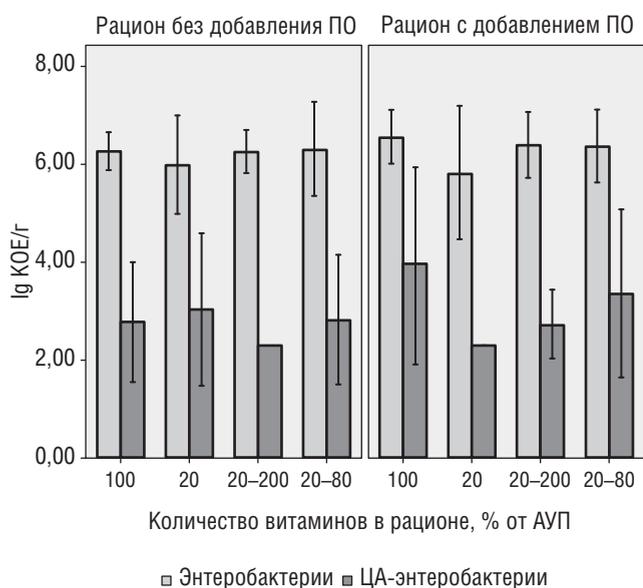


Рис. 1. Уровни энтеробактерий и цитратассимилирующих энтеробактерий в содержимом кишечника крыс

Таблица 2. Характеристики основных типов колоний лактобактерий, выделенных из кишечника экспериментальных животных

Тип изолята	Культуральные признаки изолята (колоний) на среде MRS	Видовая принадлежность
1	Непигментированные круглые или неправильной формы, плоские с центром с матовой поверхностью полупрозрачные, края неровные	<i>L. acidophilus</i>
2	Белые крупные выпуклые, с выпуклым центром с гладкой блестящей поверхностью, непрозрачные, края гладкие	<i>L. fermentum</i>
3	Белые выпуклые без центра с гладкой блестящей поверхностью, непрозрачные, края ровные, гладкие, полупрозрачные	<i>L. paracasei</i>

Также на низких разведениях присутствовала разнородная кокковая флора, преимущественно видов *Leuconostoc lactis*, *Lactococcus lactis*, *Pediococcus pentosaceus*. Проведена оценка количественных уровней содержания выявленных типов лактобактерий в кишечнике у крыс. Средняя численность лактобацилл, содержащихся в фекалиях у всех опытных и контрольных животных, и влияние на ее поведение витаминного дефицита и способов его восполнения показаны на рис. 2.

Как видно из рис. 2, в популяции кишечных лактобактерий у всех крыс, получавших разные дозы витаминов с добавлением и без добавления отрубей, доминировали представители *Lactobacillus acidophilus*. У контрольных животных, получавших и не получавших ПО, уровни бактерий данного вида находились в диапазоне $1,5 \times 10^9 - 7,1 \times 10^9$ КОЕ/г кишечного содержимого (в среднем $9,42 \pm 0,09$ и $9,58 \pm 0,08$ КОЕ/г соответственно) и составляли соответственно 86 ± 10 и $95 \pm 4\%$ от общей численности культивируемых лактобактерий. Тогда как суммарное количество лактобактерий, идентифицированных как *Lactobacillus fermentum*, *L. plantarum*, *L. paracasei*, *Lactococcus lactis* и *Leuconostoc lactis*, было меньше в среднем на 2 порядка. Превалирование ацидофильных лактобацилл сохранялось и в условиях витаминного дефицита, и при его восполнении, их доля в общем пуле лактобактерий в среднем составляла 91,7%.

При дефиците витаминов в рационе крыс, не получавших ПО, содержание *L. fermentum* и *L. paracasei* достоверно не изменялось по сравнению с контрольной группой, хотя среднее содержание микроорганизмов этих видов было ниже, чем в контрольной группе. При восполнении дефицита витаминов дозой до 100% от АУП увеличение содержания *L. fermentum* носило характер тенденции ($p < 0,1$) по сравнению с группой животных с дефицитом, а содержание *L. paracasei* достоверно увеличивалось ($p = 0,029$). Однако при восполнении дефицита дозой до 220% от АУП по сравнению с группой животных с дефицитом содержание *L. fermentum* достоверно не отличалось, а увеличение содержания *L. paracasei* носило характер тенденции ($p < 0,1$).

На фоне добавления ПО к рационам, дефицит витаминов приводил к достоверному снижению

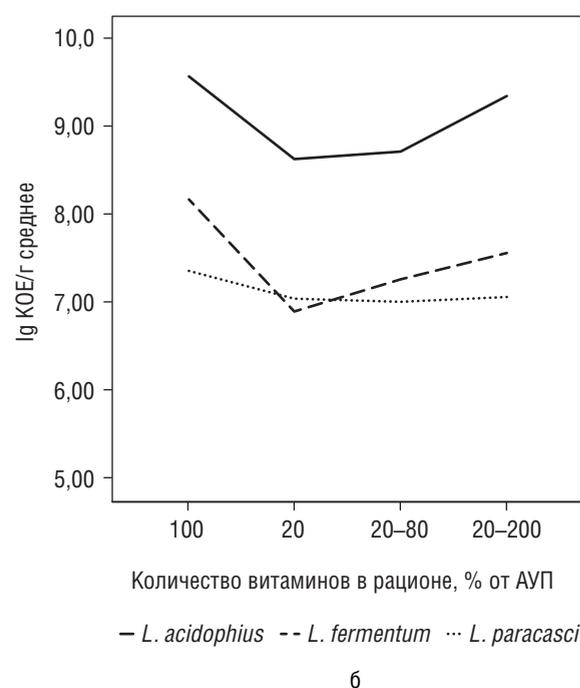
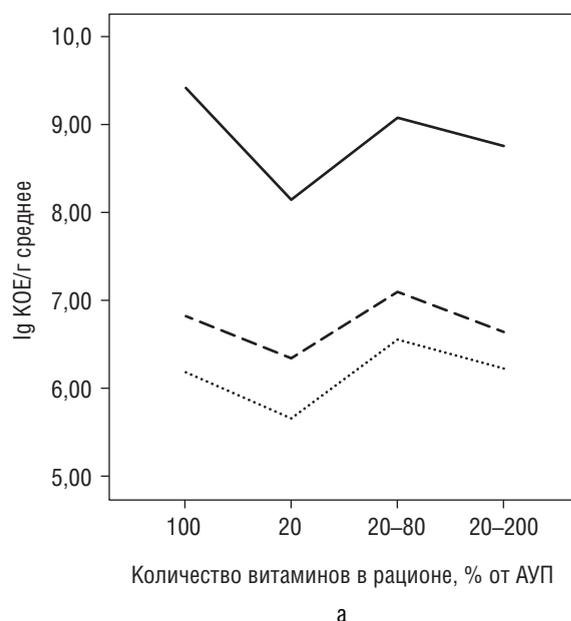


Рис. 2. Численность преобладающих видов лактобацилл в кишечном содержимом крыс, получавших рационы с различным содержанием витаминов и пищевых волокон, lg КОЕ/г

а – рацион без добавления пшеничных отрубей; б – рацион с добавлением пшеничных отрубей.

содержания *L. fermentum* по сравнению с контрольной группой ($p=0,010$). При восполнении дефицита дозой до 100% содержание *L. fermentum* также было ниже, чем в контрольной группе ($p=0,016$), а при восполнении дефицита дозой до 220% достоверно не отличалось от данного показателя в группе контроля. Содержание *L. paracasei* на фоне добавления ПО к рационам достоверно не изменялось, вне зависимости от количества витаминов в рационе.

При сравнении поведения *L. fermentum* и *L. paracasei* в зависимости от наличия и отсутствия ПО в рационе было установлено, что добавление ПО к рациону контрольных животных приводило к повышению содержания этих видов ($8,18 \pm 0,24$ и $7,36 \pm 0,25$ lg КОЕ/г соответственно) по сравнению с контрольной группой без добавления ПО ($6,82 \pm 0,22$ и $6,19 \pm 0,39$ lg КОЕ/г соответственно). При витаминном дефиците на фоне ПО по сравнению с витаминным дефицитом без добавления ПО, содержание *L. fermentum* снижалось недостоверно, а уровни *L. paracasei* были значимо выше ($7,05 \pm 0,16$ lg КОЕ/г) ($5,67 \pm 0,36$ lg КОЕ/г). Содержание микроорганизмов этих видов в группах с восполнением дефицита на фоне ПО достоверно не отличалось от содержания в группах с восполнением дефицита без добавления ПО.

Таким образом, результаты проведенного исследования позволили прийти к следующему заключению: преобладающими культурами являются представителями лактофлоры у крыс линии Вистар, получающих полусинтетические рационы (на основе казеина, кукурузного крахмала, подсолнечного масла, ячменя, соевой и витаминной смесей, холина битартрата, МКЦ), являются 3 вида бактерий рода *Lactobacillus* – *acidophilus*, *fermentum*, *paracasei*, среди которых доминируют *L. acidophilus*. Для указанных видов лактобацилл характерно устойчивое присутствие в кишке даже в условиях длительного поливитаминозного дефицита (30 сут). С меньшим постоянством и в более низких количествах в культуруемой популяции лактофлоры

также встречаются *Lactobacillus plantarum* и представители кокковой флоры *Leuconostoc lactis*, *Lactococcus lactis*. В литературе также имеются данные о преобладании ацидофильной группы лактобацилл в кишечнике детей, получавших и не получавших фруктоолигосахариды и галактоолигосахариды с детской смесью [14].

Как свидетельствуют современные публикации, от количества культуруемых лактобацилл и, в первую очередь, *Lactobacillus acidophilus* зависит экспрессируемый пул метаболитов в кишечнике в свою очередь способствующий поддержанию колонизационной резистентности и баланса микробиоценоза [7, 14]. Однако механизмы этих процессов требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Искусственно созданный дефицит всех витаминов в рационе крыс (до 20% от АУП), независимо от наличия или отсутствия в нем пищевых волокон, привел к резкому достоверному снижению численности лактобактерий в содержимом кишечника.
2. При восполнении дефицита различными дозами витаминов в течение 5 сут численность лактобактерий возрастала, но уровни контрольных крыс и физиологических значений для животных данного вида она достигала только в группах животных, получавших 220% витаминов от АУП на фоне ПО.
3. В популяции кишечной лактофлоры у всех крыс, получавших разные дозы витаминов с добавлением и без добавления ПО, доминирующими представителями являлись *Lactobacillus acidophilus*, составляя в среднем 94% от численности культуруемых лактобактерий.
4. Как дефицит витаминов в рационе крыс, так и его восполнение, а также добавление ПО не отражались достоверно на изменении численности энтеробактерий, в том числе их условно-патогенных ЦА представителей, в содержимом кишечника крыс.

Сведения об авторах

Маркова Юлия Михайловна – младший научный сотрудник лаборатории биобезопасности и анализа нутримикробиома ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: yulia.markova.ion@gmail.com

Шевелева Светлана Анатольевна – доктор медицинских наук, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: sheveleva@ion.ru

Литература

1. Амерханова А.М. Научно-производственная разработка новых препаратов-синбиотиков и клинико-лабораторная оценка их эффективности : автореф. дис. ... д-ра биол. наук. М., 2009.

2. Куваева И.Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. М. : Медицина, 1976. 248 с.
3. Бекетова Н.А., Вржесинская О.А., Коденцова В.М., и др. Влияние пищевых волокон на витаминный статус крыс-отъемышей при полигиповитаминозе // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 2. С. 27–33.
4. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Коденцова В.М. и др. Влияние пищевых волокон на клеточный иммунитет при полноценном питании и в условиях алиментарного полигиповитаминоза на модели у животных (крысы) // *Вопр. питания*. 2013. Т. 82, № 3. С. 37–44.
5. Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. и др. Коррекция полигиповитаминоза у растущих крыс различными дозами витаминов на фоне обогащенного пищевыми волокнами рациона // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 4. С. 29–41.
6. Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Вржесинская О.А. Витаминный состав экспериментальных рационов крыс // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 4. С. 65–70.
7. Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А. и др. Экспериментальная модель алиментарного полигиповитаминоза разной степени глубины у крыс // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 2. С. 51–56.
8. МУ 1.2.2634-10 Методические указания «Микробиологическая и молекулярно-генетическая оценка воздействия наноматериалов на представителей микробиоценоза». Утверждены Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом РФ 24 мая 2010 г.
9. Леванова Г.Ф., Ефимов Е.И. Фенотаксономия и геносистематика лактобацилл. Н. Новгород : изд. Ю.А. Николаев, 2009. 248 с.
10. Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Бекетова Н.А. и др. Влияние пищевых волокон на апоптоз гепатоцитов крыс с алиментарной поливитаминовой недостаточностью // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 1. С. 33–40.
11. Kuvaeva I.B., Orlova N.G., Borovik T.E., Veselova O.L. Microecology and local immune and nonspecific defensive proteins depending of different nutrition // *Nahrung*. 1987. Bd 31, N. 5/6. S. 457–463.
12. Биологические свойства лактобацилл. Перспективы использования в лабораториях Роспотребнадзора экспресс-методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) при контроле качества пищевых продуктов, БАД к пище, лекарственных форм, содержащих лактобациллы : аналитический обзор. Н.Новгород : ФБУН ННИИЭМ им. акад. И.Н. Блохиной Роспотребнадзора, 2011. 41 с.
13. Lebeer S, Vanderleyden J, De Keersmaecker S.C.J. Molecular microbiology of probiotic lactobacilli // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2008. Vol. 72, N 4. P. 728–764.
14. Haarman M., Knol J. Quantitative real-time PCR analysis of fecal Lactobacillus species in infants receiving a prebiotic infant formula // *Appl. Environ. Microbiol.* 2006. Vol. 72, N 4. P. 2359–2365.

References

1. Amerkhanova A.M. Scientific and production development of new synbiotics medications and clinical and laboratory evaluation of their effectiveness: Author's abstract of the doctoral dissertation. Moscow, 2009. (in Russian)
2. Kuvaeva I.B. Body metabolism and intestinal microbiota. Moscow : Meditsina, 1976: 248 p. (in Russian)
3. Beketova N.A., Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M. et al. Effect of wheat bran fiber on vitamin status of weaning rats with alimentary polyhypovitaminosis. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (2): 27–33. (in Russian)
4. Trushina E.N., Mustafina O.K., Kodentsova V.M. et al. The influence of dietary fibers on cell immunity under the adequate nutrition and in the presence of alimentary polyhypovitaminosis in rats. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2013; Vol. 82 (3): 37–44. (in Russian)
5. Beketova N.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. et al. Correction of the combined vitamin deficit in growing rats fed fiber enriched diets with different doses of vitamins. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (4): 29–41. (in Russian)
6. Kodentsova V.M., Beketova N.A., Vrzhesinskaya O.A. Vitamins in rat experimental diets. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (4): 65–70. (in Russian)
7. Vrzhesinskaya O.A., Kodentsova V.M., Beketova N.A. et al. The experimental model of alimentary polyhypovitaminosis of different degree in rats. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (2): 51–6. (in Russian)
8. МУ 1.2.2634-10 Methodological instructive regulations «Microbiological and molecular genetic evaluation of the impact of nanomaterials on microbiocenosis representatives».
9. Levanova G.F., Efimov E.I. Phenotaxonomy and genetic taxonomy of lactobacillus. Nizhny Novgorod: izd. Yu.A. Nikolaev, 2009: 248 p. (in Russian)
10. Trushina E.N., Mustafina O.K., Beketova N.A. et al. Effects of dietary fibers on hepatocyte apoptosis in rats with alimentary polyhypovitaminosis. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (1): 33–40. (in Russian)
11. Kuvaeva I.B., Orlova N.G., Borovik T.E., Veselova O.L. Microecology and local immune and nonspecific defensive proteins depending of different nutrition. *Nahrung*. 1987; Bd 31 (5/6): 457–63.
12. Biological properties of lactobacilli. Prospects for the use of the express methods of nucleic acid amplification in the quality control of foods, food supplements, dosage forms containing lactobacilli by the laboratories of «Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare»: Analytical review. Nizhny Novgorod : FBUN NNIEM im. akad. I.N. Blokhinoy Rospotrebnadzora, 2011: 41 p. (in Russian)
13. Lebeer S., Vanderleyden J., De Keersmaecker S.C.J. Molecular microbiology of probiotic lactobacilli. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2008; Vol. 72 (4): 728–64.
14. Haarman M., Knol J. Quantitative real-time PCR analysis of fecal Lactobacillus species in infants receiving a prebiotic infant formula. *Appl Environ Microbiol.* 2006; Vol. 72 (4): 2359–65.

Для корреспонденции

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

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

Влияние индуцированной стрептозотоцином гипергликемии на уровень тревожности и физическую выносливость у крыс линии Вистар

Impact of streptozotocin-induced hyperglycemia on anxiety level and physical fatigue of Wistar rats

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

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
Institute of Nutrition, Moscow

Цель работы – исследовать в 70-суточном эксперименте медикаментозную биомодель сахарного диабета (СД) 2 типа на крысах линии Вистар. Животные контрольной группы ($n=10$) на протяжении всего эксперимента получали питьевую воду *ad libitum*, животные опытной группы ($n=40$) на протяжении 2 первых недель эксперимента вместо воды получали 20% раствор фруктозы *ad libitum*. На 15-е сутки эксперимента животным опытной группы со средней массой тела 257 ± 8 г однократно внутрибрюшинно вводили раствор стрептозотоцина (СТЦ) в дозе 40 мг на 1 кг массы тела. На протяжении последующих 3 нед на 22, 28 и 36-е сутки эксперимента проводили мониторинг уровня глюкозы в крови, отобранной из хвостовой вены с помощью портативного электрохимического глюкометра. На 37-е сутки эксперимента отбирали в группу опытных животных с индуцированным СТЦ СД 2 типа крыс с уровнем глюкозы не менее 11,0 ммоль/л для проведения дальнейших исследований. На 44-е и 60-е сутки производили контрольное определение уровня глюкозы в крови из хвостовой вены. На 70-е сутки эксперимента животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. В сыворотке крови определяли содержание глюкозы, гликированного гемоглобина, триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности. Дополнительно оценивали уровень тревожности животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» до и после введения СТЦ. Для сравнения выносливости крыс с индуцированным СД 2 типа и животных контрольной группы физическую нагрузку моделировали на беговой дорожке. На 37-е сутки эксперимента содержание глюкозы в крови у животных контрольной группы составило $6,6 \pm 0,4$ ммоль/л. Во 2-ю опытную группу животных с уровнем глюкозы более 11 ммоль/л было отобрано 13 (33%) из 40 крыс, средний уровень глюкозы составил $16,2 \pm 1,3$ ммоль/л, у остальных 27 крыс уровень глюкозы был в пределах нормы – $7,1 \pm 0,2$ ммоль/л. У животных с индуцированным СД 2 типа выявлен повышенный уровень тревожности по сравнению с крысами контрольной группы. По результатам тренировок на беговой дорожке показан достоверно более низкий уровень физической выносливости у животных

с индуцированным СД 2 типа по сравнению с крысами контрольной группы. На 44-е и 60-е сутки эксперимента уровень глюкозы крови у животных 2-й опытной группы (соответственно $15,5 \pm 1,4$ и $14,8 \pm 1,2$ ммоль/л) был статистически достоверно выше данного показателя для животных контрольной группы (соответственно $7,0 \pm 0,5$ и $6,8 \pm 0,3$ ммоль/л, $p \leq 0,05$). Уровень гликированного гемоглобина в сыворотке крови животных «диабетической» группы ($7,2 \pm 0,7\%$) был достоверно выше по сравнению с животными контрольной группы ($3,3 \pm 0,2\%$, $p \leq 0,05$), что подтверждает длительную устойчивую гипергликемию. Согласно полученным данным, воспроизведенная модель может быть использована для предварительной экспериментальной оценки влияния тестируемых биологически активных соединений антидиабетического действия.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, биологическое моделирование, стрептозотоцин, уровень глюкозы, гликированный гемоглобин, физическая выносливость

The aim of the study was to evaluate type 2 diabetes medicamental biomodel in 70-days experiment. Control group animals were provided with water ad libitum throughout the experiment, experimental group animals for the first two weeks were provided with 20% solution of fructose ad libitum instead of water. On the 15th day, experimental group animals (average body weight 257 ± 8 g) were injected abdominally with streptozotocin (STZ) in dosage 40 mg/kg of body weight. For the next three weeks on the 22nd, 28th and 36th days, glucose level in blood taken from the tail vein was measured using portable electrochemical glucometer. On the 37th day animals with blood glucose level 11.0 mmol/L or higher were included in experimental group for further research. On the 44th and 60th day control measurements of glucose level were conducted. On the 70th day animals were taken out of experiment by decapitation under ether anesthesia. The concentration of glucose, glycosylated hemoglobin, triglycerides, cholesterol, HDL and LDL were measured in blood serum. Additionally anxiety level of animals was evaluated before and after STZ injection using Elevated plus-maze. The comparison of physical fatigue of control and experimental groups was performed using treadmill. On the 37th day blood glucose concentration of control group animals was 6.6 ± 0.4 mmol/L. 33% of animals (13 of 40) with glucose level 11.0 mmol/L or higher formed the experimental group (average glucose level 16.2 ± 1.3 mmol/L), other 27 rats had normal glucose level. The anxiety level of diabetic rats was higher than in control group. Diabetic rats showed significantly lower physical fatigue than control rats. On the 44th and 60th day of experiment glucose level in experimental rats from group 2 (15.5 ± 1.4 и 14.8 ± 1.2 mmol/L) was significantly higher than of control animals (7.0 ± 0.5 и 6.8 ± 0.3 mmol/L). Glycated hemoglobin level in blood serum of diabetic group ($7.2 \pm 0.7\%$) was significantly higher than of control group ($3.3 \pm 0.2\%$). This proves the progression of stable long-term hyperglycemia. According to results represented model can be used for initial experimental evaluation of tested anti-diabetic biologically active substances.

Keywords: type 2 diabetes, biological modeling, drug-induced diabetes, streptozotocin, blood glucose, glycosylated hemoglobin, physical fatigue

Оценка эффективности и безопасности тестируемых биологически активных соединений в эксперименте является, как известно, необходимым этапом, предшествующим клиническим испытаниям их применения в составе специализированных диетических профилактических и/или

лечебных продуктов, в частности она позволяет оптимизировать поиск микроингредиентов для пищевых специализированных продуктов антидиабетического действия.

Экстраполяции результатов, полученных при моделировании сахарного диабета (СД) 2 типа с ис-

пользованием генетических линий лабораторных животных, на организм человека существенно более оправданна по сравнению с так называемыми медикаментозными моделями [1, 2]. Медикаментозные вмешательства при моделировании СД 2 типа априори не могут достаточно полно отражать процесс развития этого заболевания. Тем не менее, как отмечается в обзорной статье [3], выбор той или иной экспериментальной модели СД 1 или 2 типа во многом определяется целью исследования: тестированием фармакологической активности, генетическими исследованиями или выяснением механизмов развития заболевания.

В силу различных причин, в том числе и экономических, медикаментозные модели СД 2 типа, несомненно, сыграли и продолжают играть свою роль для оценки эффективности природных биологически активных соединений в терапии и профилактике данного заболевания. Для медикаментозного воспроизведения СД 2 типа, как известно, широко используется стрептозотоцин (СТЦ), действие которого выражается прежде всего в деструкции панкреатических β -клеток островков Лангерганса. Наряду с моделью стрептозотоцинового СД 2 типа разработаны и используются модели стрептозотоцинового СД 2 типа на грызунах, потребляющих рационы с высоким содержанием фруктозы. Инсулинорезистентность, нарушения углеводного и липидного обмена, часть диабетических симптомов осложнений у лабораторных грызунов индуцируются поступлением с пищей в течение относительно продолжительно времени большого количества фруктозы, которая может потребляться *ad libitum* с питьевой водой или рационом [4–6]. Сочетанное действие СТЦ в низкой дозировке и высокофруктозного рациона позволяет в относительно короткий период времени индуцировать развитие СД 2 типа у крыс, как это показано в работе [7]. Эта модель, не требующая составления специального рациона, перспективна для предварительного скрининга антидиабетических препаратов. Для оценки эффективности новых биологически активных соединений в составе специализированных пищевых продуктов для лиц, страдающих СД 2 типа, представляет существенный интерес исследовать их влияние на такие показатели, как физическая работоспособность и тревожное поведение.

С этой целью в работе была осуществлена попытка охарактеризовать влияние введения крысам линии Вистар СТЦ и поступления с пищей большого количества фруктозы, моделирующих СД 2 типа, на уровень тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» и физическую выносливость при тестировании животных на беговой дорожке.

Материал и методы

Эксперимент проводили на 50 крысах-самцах линии Вистар, полученных из питомника НЦБМТ РАМН «Столбовая». Исходная масса тела животных на начало эксперимента составила 199 ± 1 г. Животных разделили на 2 группы: контрольную группу составили 10 особей с массой тела 195 ± 4 г, опытную – 40 крыс с массой тела 200 ± 3 г ($p > 0,05$). Животные обеих групп на протяжении всего эксперимента получали *ad libitum* коммерческий гранулированный полноценный корм для содержания крыс и мышей («Лабораторкорм», РФ).

Животные контрольной группы на протяжении всего эксперимента получали питьевую воду *ad libitum*. Животные опытной группы ($n=40$) на протяжении двух первых недель эксперимента вместо воды получали 20% раствор фруктозы, далее этих животных переводили на воду питьевую.

Ежесуточно на протяжении всего эксперимента контролировали потребление корма и жидкости животными обеих групп, 1 раз в неделю животных взвешивали.

На 15-е сутки эксперимента животным опытной группы ($n=40$) массой тела 257 ± 8 г однократно внутривенно делали инъекцию раствора СТЦ в дозировке 40 мгм на 1 кг массы тела. СТЦ растворяли в 0,1 М цитратном буфере, pH 4,4. Объем вводимого раствора не превышал 1 мл. Животным контрольной группы массой тела 250 ± 5 г вводили внутривенно цитратный буфер [8].

На 22, 29 и 36-е сутки эксперимента у всех животных отбирали кровь из хвостовой вены для определения уровня глюкозы в крови с помощью портативного электрохимического глюкометра («ЭЛТА», РФ).

На 37-е сутки по результатам определения содержания глюкозы в крови отбирали животных с уровнем глюкозы не менее 11,0 ммоль/л для проведения дальнейшего эксперимента. Выбравших животных подвергали декапитации под легким эфирным наркозом.

На 44-е и 60-е сутки производили забор крови из хвостовой вены животных всех групп для определения глюкозы. На 70-е сутки эксперимента животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. У них отбирали кровь, часть из которой непосредственно в пробирку с заранее добавленным антикоагулянтом для определения гликированного гемоглобина. Измерение его концентрации осуществляли в течение 10 сут после отбора крови с использованием коммерческого набора «Гликогемотест» («ЭЛТА», РФ). Оставшуюся кровь центрифугировали в течение 15 мин при 3000 об/мин, отбирали сыворотку и хранили при -20 °C. В сыворотке крови на автоматическом анализаторе «Konelab 20i» («Thermo Scientific», Финляндия) определяли

содержание триглицеридов, холестерина, липопротеинов высокой (ЛПВП) и низкой плотности (ЛПНП).

В ходе эксперимента дополнительно оценивали некоторые физиологические параметры в тестах «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Беговая дорожка».

Уровень тревожности животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» оценивали на 14-е сутки эксперимента (за день до введения СТЦ) и на 37-е сутки после формирования группы диабетических животных для сравнительной оценки уровня тревожности животных опытной группы с крысами контрольной группы. Перемещение крыс регистрировали при помощи специализированной системы видеонаблюдения «Smart 3.0.04» («Panlab Harvard Apparatus», Испания). Животное помещается в центр установки, в место пересечения «рукавов» платформы. Предполагается, что оно будет стремиться к исследованию незнакомого окружения, при этом вступая в борьбу с врожденным страхом открытого пространства, а также высоты (на открытых плечах). Время пребывания крысы в лабиринте составило 5 мин. Система «Smart» фиксировала количество переходов из одной зоны в другую, процент посещения зон, время, проведенное в рукавах [9].

Беговую нагрузку моделировали, используя 5-полосную беговую дорожку «Treadmill LE8710R» («Panlab Harvard Apparatus», Испания) с регулируемой скоростью и наклоном. В ходе эксперимента животных принуждали к бегу воздействием электрического тока при помощи электрода, помещенного на нижнем конце дорожки на электрической решетке (сила тока может варьировать от 0 до 2 мА). Измеряемые параметры – общая протяженность пройденного расстояния, полное время шока для каждого животного, количество контактов с электрической решеткой. Система включает программное обеспечение «SeDaCom» (Испания), позволяющее не только выводить результаты на экран компьютера, но и контролировать ход эксперимента. На 37-е сутки эксперимента животные контрольной группы и животные опытной группы с индуцированным СТЦ СД 2 типа преступили к тренировкам на беговой дорожке. Животных подвергали физической нагрузке через каждые 2 дня на протяжении 30 сут. Продолжительность тренировки составляла 10 мин. Минимальная скорость движения ремня беговой дорожки – 8 см/с, максимальная – 17 см/с. Минимальную и максимальную скорости постепенно увеличивали до соответственно 16 и 20 см/с, угол наклона беговой дорожки всегда был равен нулю [10].

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета программ

«SPSS Statistics 20», используя непараметрический ранговый критерий Манна–Уитни и критерий Стьюдента. Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

Общее состояние всех животных по внешнему виду, качеству шерстного покрова, поведению и скорости роста при ежедневном осмотре на протяжении первых 2 нед эксперимента не отличалось. Прирост массы тела животных контрольной и опытной групп за первые 2 нед эксперимента достоверно между группами не различался, составил соответственно $28,4 \pm 3,4$ и $28,6 \pm 1,9\%$ и соответствовал скорости роста, характерной для животных данного вида и возраста.

Было отмечено достоверно более высокое потребление раствора фруктозы животными опытной группы ($74,1 \pm 4,0$ мл/сут) по сравнению с животными контрольной группы, получавшими воду ($47,5 \pm 0,6$ мл/сут). Животные опытной группы достоверно меньше потребляли корм ($19,1 \pm 1,2$ г/сут) по сравнению с животными контрольной группы ($28,4 \pm 0,6$ г/сут).

На 15-е сутки эксперимента масса тела животных контрольной группы составила 250 ± 5 г и достоверно не отличалась от массы тела опытных животных (257 ± 8 г).

На рис. 1 приведен график изменения массы тела животных обеих групп за 3-недельный промежуток времени после инъекции СТЦ (опытная группа) или воды (контрольная группа). Не было выявлено достоверных изменений массы тела животных опытной группы по сравнению с крысами контрольной группы.

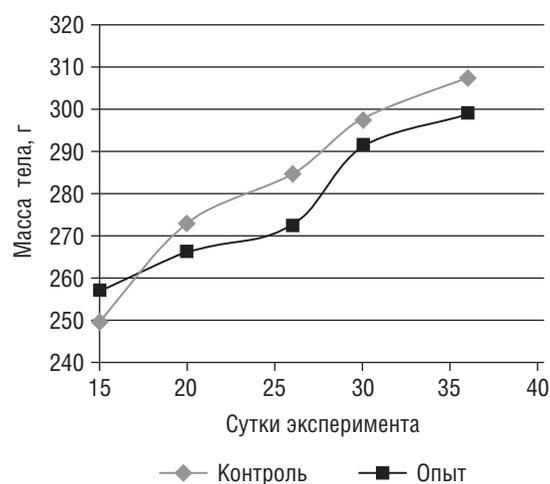


Рис. 1. Динамика изменения массы тела животных контрольной и опытной групп после инъекции



Рис. 2. Динамика уровня глюкозы в крови животных после введения стрептозотоцина

После введения СТЦ проводили мониторинг уровня глюкозы, на рис. 2 приведена динамика изменения содержания глюкозы в крови животных контрольной и опытной групп на 22, 29 и 36-е сутки после введения инъекции.

На 22-е сутки эксперимента, через 7 сут после введения СТЦ по результатам измерения глюкозы крови животных было выявлено, что у 50% животных (20 из 40 животных) уровень глюкозы был выше 11 ммоль/л, таких животных принято относить к диабетическим. Различная индивидуальная чувствительность крыс к индукции гипергликемии путем введения СТЦ, сочетающегося с потреблением рациона с высоким содержанием фруктозы, проявилась в том, что только у половины животных уровень глюкозы в крови превысил 11 ммоль/л. Полученный результат качественно согласуется с данными ряда публикаций [11, 12, 14, 16]. К 29-м суткам эксперимента уровень глюкозы выше 11 ммоль/л был отмечен у 15 из 40 животных, к 36-м суткам количество животных с концентрацией глюкозы крови выше 11 ммоль/л составило 13 из 40 животных. Тен-

денция к снижению уровня глюкозы после 3 нед с момента введения СТЦ также отмечалась другими исследователями [13, 15, 16].

По результатам измерения концентрации глюкозы в крови животных на 37-е сутки из эксперимента было выведено 27 (67,5%) из 40 животных опытной группы, уровень глюкозы у которых был ниже 11 ммоль/л. 13 животных с уровнем глюкозы не менее 11,0 ммоль/л отобрали для проведения дальнейших экспериментов. Эти крысы составили 2-ю опытную группу животных с индуцированным СД 2 типа с массой тела 275±5 г и уровнем глюкозы крови 16,2±1,3 ммоль/л. Масса тела животных контрольной группы ($n=10$) составила 308±7 г, уровень глюкозы крови – 6,6±0,4 ммоль/л, оба показателя статистически достоверно отличались от соответствующих показателей 2-й опытной.

В табл. 1 представлены результаты определения глюкозы крови на 44-е и 60-е сутки эксперимента.

Уровень глюкозы крови в оба срока у 2-й опытной группы был статистически достоверно выше данного показателя у животных контрольной группы. Следует отметить, что концентрация глюкозы у 2-й опытной группы на 44-е сутки не отличалась достоверно от данного показателя на 60-е сутки, что говорит об относительной устойчивости вызванной введением СТЦ гипергликемии.

На 70-е сутки эксперимента масса тела животных 2-й опытной группы составила 295±9 г, что статистически достоверно ниже массы тела животных контрольной группы (335±9 г, $p \leq 0,05$). В табл. 2 представлена относительная масса органов животных обеих групп.

Относительная масса печени и почек у животных с индуцированным СТЦ СД 2 типа была достоверно увеличена по сравнению с животными контрольной группы.

В табл. 3 представлены результаты определения показателей липидного обмена. Как видно

Таблица 1. Уровень глюкозы в крови животных, ммоль/л

Срок эксперимента	Группа животных	
	контрольная группа	2-я опытная группа
44-е сутки (венозная кровь)	7,0±0,5	15,5±1,4*
60-е сутки (венозная кровь)	6,8±0,3	14,8±1,2*

Примечание. Здесь и в табл. 2:* – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой согласно критерию Стьюдента и критерию Манна–Уитни.

Таблица 2. Относительная масса органов животных, % от массы тела на момент окончания эксперимента

Группа	Печень	Селезенка	Сердце	Почки	Надпочечники	Поджелудочная железа
Контрольная группа ($n=10$)	2,4±0,09	0,30±0,09	0,30±0,01	0,62±0,1	0,029±0,002	0,40±0,03
2-я опытная группа ($n=13$)	3,2±0,1*	0,30±0,02	0,30±0,02	0,78±0,03*	0,028±0,002	0,40±0,02

Таблица 3. Биохимические показатели крови животных

Группа	Триглицериды, ммоль/л	Холестерин, ммоль/л	ЛПНП, ммоль/л	ЛПВП, ммоль/л
Контрольная группа (n=10)	0,97±0,08	2,01±0,15	0,53±0,07	1,04±0,10
2-я опытная группа (n=13)	1,18±0,29	2,08±0,14	0,53±0,08	1,02±0,08

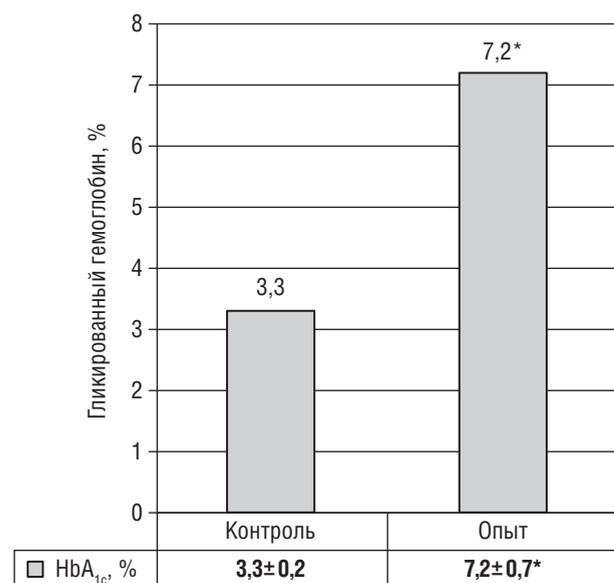


Рис. 3. Уровень гликированного гемоглобина в сыворотке крови, %

* – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой, согласно критерию Стьюдента и критерию Манна–Уитни.

из представленных данных, статистических различий параметров для обеих групп не обнаружено.

Уровень гликированного гемоглобина в сыворотке крови животных 2-й опытной группы с индуцированным СД 2 типа был достоверно выше по сравнению с контрольными животными (рис. 3), что подтверждает длительную и достаточно устойчивую гипергликемию, так как концентрация гликированного гемоглобина в крови отражает содержание глюкозы в крови за длительный период.

На воспроизведенной модели СД 2 типа, вызванной введением СТЦ и кормлением высокоуглеводным рационом, нами были получены результаты, характеризующие уровень тревожности и физическую выносливость тестируемых крыс.

Не выявлено достоверных различий уровня тревожности животных обеих групп до введения СТЦ. Время, проведенное в закрытых рукавах лабиринта, для контрольной и опытной групп составило соответственно 207,0±18,2 и 206,2±12,0 с, в открытых рукавах лабиринта – соответственно 32,8±6,7

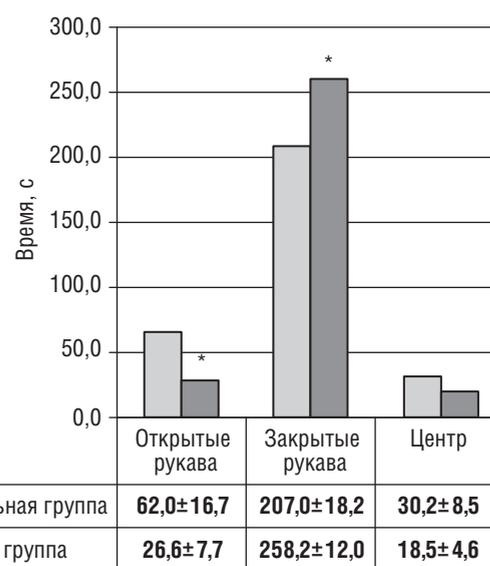


Рис. 4. Время, проведенное в зонах лабиринта, с

* – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) по сравнению с контрольной группой, согласно критерию Стьюдента и критерию Манна–Уитни.

и 34,6±7,7 с и в центре лабиринта – соответственно 40,5±3,0 и 39,8±4,6 с. Различия между группами недостоверны.

На 37-е сутки эксперимента проводили повторное тестирование на крестообразном приподнятом лабиринте для сравнительной оценки влияния введения СТЦ в дозе 40 мг на 1 кг массы тела животных на поведение и уровень тревожности животных с индуцированным СТЦ диабетом по сравнению с животными контрольной группы.

На рис. 4 отражено среднее время, проведенное в закрытых, открытых рукавах и в центре лабиринта для контрольной и 2-й опытной групп.

Полученные данные свидетельствовали о повышенном уровне тревожности животных с индуцированным СТЦ диабетом по сравнению с контрольными животными.

Результаты тренировок на беговой дорожке показали достоверно более высокий уровень физической выносливости у животных контрольной группы по сравнению с животными с индуцированным СД 2 типа, о чем свидетельствовали данные об изме-

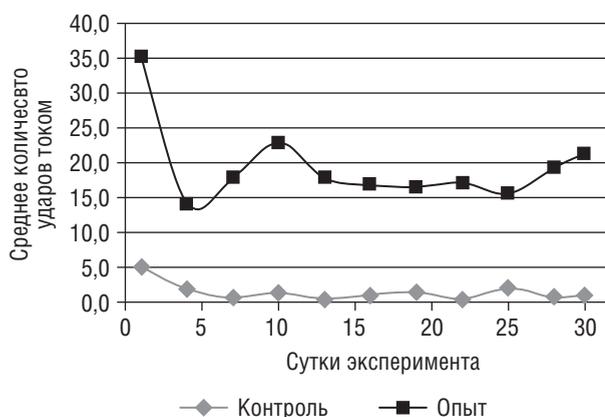


Рис. 5. Среднее количество ударов током крыс контрольной и опытной групп

рении среднего количества контактов с токовой решеткой. Результаты представлены на рис. 5.

На протяжении всех тренировок различия, наблюдаемые у опытной группы животных по сравнению с контрольной группой, достоверны согласно критерию Стьюдента и критерию Манна–Уитни ($p \leq 0,05$).

Выводы

1. В результате проведенного в течение 70 сут исследования *in vivo* была воспроизведена модель СД 2 типа при использовании крыс линии Вистар с индуцированной гипергликемией.

2. У животных с индуцированным диабетом выявлен повышенный уровень тревожности по сравнению с контрольными животными в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

3. Согласно результатам тренировок на беговой дорожке показан достоверно более низкий уровень физической выносливости у животных с индуцированным СД 2 типа по сравнению с животными контрольной группы.

4. Воспроизведенная модель может быть использована для предварительной экспериментальной оценки влияния тестируемых биологически активных веществ антидиабетического действия.

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

Сведения об авторах

ФГБНУ «НИИ питания» (Москва):

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

Шипелин Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий

E-mail: v.shipelin@ya.ru

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

E-mail: zorin@ion.ru

Мазо Владимир Кимович – доктор биологических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: mazo@ion.ru

Петров Никита Александрович – лаборант-исследователь лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

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

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

E-mail: kochetkova@ion.ru

Литература

1. Мазо В.К., Мурашев А.Н., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н. и др. Генетические модели диабета типа 2 на крысах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 6. С. 25–31.
2. Sos Skovso. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin // *J. Diabetes Invest*. 2014. Vol. 5, Issue 4. P. 349–358.
3. Aileen J.F. King The use of animal models in diabetes research // *Br. J. Pharmacol*. 2012. Vol. 166, N 3. P. 877–894.
4. Olatunji L.A., Okwusidi J.I., Soladoye A.O. Antidiabetic effect of anacardium occidentale stem-bark in fructose-diabetic rats // *Pharm. Biol*. 2005. Vol. 43, N 7. P. 589–593.
5. Potel J. Evaluation of the chronic complications of diabetes in a high fructose diet in rats // *Indian J. Biochem. Biophys*. 2009. Vol. 46. P. 66–72.
6. Zohreh Elahi-Moghaddam, Morteza Behnam-Rassouli, Naser Mahdavi-Shahri Comparative study on the effects of type 1 and type 2 diabetes on structural changes and hormonal output of the adrenal

- cortex in male Wistar rats // *J. Diabetes Metab. Dis.* 2013. Vol. 12. P. 9.
7. Wilson R.D. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes // *Pharmacol. Rep.* 2012. Vol. 64. P. 129–139.
 8. Islam M.S., Wilson R.D. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes // *Methods Mol. Biol.* 2012. Vol. 933. P. 161–174.
 9. Rodgers R.J., Cole J.C. The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology // *Ethology and Psychopharmacology* / eds S.J. Cooper, C.A. Hendrie. Chichester : John Wiley and Son Ltd, 1994. P. 9–44.
 10. Rahmati M., Movahedin M. Treadmill training modifies KIF5B motor protein in the STZ-induced diabetic rat spinal cord and sciatic nerve // *Arch. Iranian Med.* 2015. Vol. 18, N 2. P. 94–101.
 11. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening // *Pharmacol. Res.* 2005. Vol. 52. P. 313–320.
 12. Якимова Т.В., Насанова О.Н., Мелешко М.В., Буркова В.Н. Метаболические эффекты экстракта крапивы при модели сахарного диабета // *Бюл. сибир. мед.* 2011. № 5. С. 116–120.
 13. Wilson R.D., Islam M.S. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type diabetes // *Pharmacol. Rep.* 2012. Vol. 64, N 1. P. 129–139.
 14. Байрашева В.К. Моделирование сахарного диабета и диабетической нефропатии в эксперименте // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 4. 11 с.
 15. Doan Viet Binh, Nguyen Thi Kim Dung, Le Thi Bich Thao, Nguyen Bich Nhi, Phan Van Chi. Macro- and microvascular complications of diabetes induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injection in rats model // *Int. J. Diabetes Res.* 2013. Vol. 2, N 3. P. 50–55.
 16. Kumar C., Kumar R., Nehar S. Induction of type-II diabetes by high fructose diet and low dose of intraperitoneal injection of streptozotocin in albino rats // *Int. J. Pharm. Res. Scholar.* 2014. Vol. 3, N 1-1. P. 196–202.

References

1. Mazo V.K., Murashev A.N., Sidorova Yu.S., Zorin S.N. et al. Genetic rat models of type 2 diabetes for evaluation the effectiveness of minor biologically active food substances. *Vopr Pitan* [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 83 (6): 25–31. (in Russian)
2. Sos Skovso Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin. *J Diabetes Invest.* 2014; Vol. 5 (4): 349–58.
3. Aileen J.F. King The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012; Vol. 166 (3): 877–94.
4. Olatunji L.A., Okwusidi J.I., Soladoye A.O. Antidiabetic effect of anacardium occidentale stem-bark in fructose-diabetic rats. *Pharm Biol.* 2005; Vol. 43 (7): 589–93.
5. Potel J. Evaluation of the chronic complications of diabetes in a high fructose diet in rats. *Indian J Biochem Biophys.* 2009; Vol. 46: 66–72.
6. Zohreh Elahi-Moghaddam, Morteza Behnam-Rassouli, Naser Mahdavi-Shahri Comparative study on the effects of type 1 and type 2 diabetes on structural changes and hormonal output of the adrenal cortex in male Wistar rats. *J Diabetes Metab. Dis.* 2013; Vol. 12: 9.
7. Wilson R.D. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type 2 diabetes. *Pharmacol Rep.* 2012; Vol. 64: 129–39.
8. Islam M.S., Wilson R.D. Experimentally induced rodent models of type 2 diabetes. *Methods Mol Biol.* 2012; Vol. 933: 161–74.
9. Rodgers R.J., Cole J.C. The elevated plus-maze: pharmacology, methodology and ethology. In: *Ethology and Psychopharmacology* / eds S.J. Cooper, C.A. Hendrie. Chichester : John Wiley and Son Ltd, 1994: 9–44.
10. Rahmati M., Movahedin M. Treadmill training modifies KIF5B motor protein in the STZ-induced diabetic rat spinal cord and sciatic nerve. *Arch Iranian Med.* 2015; Vol. 18 (2): 94–101.
11. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res.* 2005; Vol. 52: 313–20.
12. Yakimova T.V., Nasanova O.N., Meleshko M.V., Burkova V.N. Metabolic effects of nettle extract in diabetes mellitus. [Bulletin of the Siberian medicine]. 2011; Vol. 5: 116–20. (in Russian)
13. Wilson R.D., Islam M.S. Fructose-fed streptozotocin-injected rat: an alternative model for type diabetes. *Pharmacol. Rep.* 2012; Vol. 64 (1): 129–39.
14. Bayrasheva V.K. Modelling of diabetes and diabetic nephropathy in experiment. [Modern Problems of Science and Education]. 2015; Vol. 4: 11 p. (in Russian)
15. Doan Viet Binh, Nguyen Thi Kim Dung, Le Thi Bich Thao, Nguyen Bich Nhi, Phan Van Chi. Macro- and microvascular complications of diabetes induced by high-fat diet and low-dose streptozotocin injection in rats model. *Int J Diabetes Res.* 2013; Vol. 2 (3): 50–5.
16. Kumar C., Kumar R., Nehar S. Induction of type-II diabetes by high fructose diet and low dose of intraperitoneal injection of streptozotocin in albino rats. *Int J Pharm Res Scholar.* 2014; Vol. 3 (1-1): 196–202.

Для корреспонденции

Гмошинский Иван Всеволодович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (495) 698-53-71

E-mail: gmosh@ion.ru

А.А. Шумакова¹, В.А. Шипелин¹, Ю.С. Сидорова¹, Э.Н. Трушина¹, О.К. Мустафина¹,
С.М. Придворова², И.В. Гмошинский¹, С.А. Хотимченко¹

Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном.

I. Характеристика наноматериала, интегральные, гематологические показатели, уровень тиоловых соединений и апоптоз клеток печени

Toxicological evaluation of nanosized colloidal silver, stabilized with polyvinylpyrrolidone.
I. Characterization of nanomaterial, integral, hematological parameters, level of thiol compounds and liver cell apoptosis

A.A. Shumakova¹, V.A. Shipelin¹,
Yu.S. Sidorova¹, E.N. Trushina¹,
O.K. Mustafina¹, S.M. Pridvorova²,
I.V. Gmoshinsky¹, S.A. Khotimchenko¹

¹ ФГБНУ «НИИ питания», Москва

² ФГУ «Федеральный исследовательский центр “Фундаментальные основы биотехнологии”» РАН, Москва

¹ Institute of Nutrition, Moscow

² Research Center of Biotechnology RAS, Moscow

Наноразмерное коллоидное серебро (НКС) в настоящее время представляет один из наиболее широко применяющихся в медицине и быту продуктов нанотехнологий. Наночастицы (НЧ) серебра, помимо непосредственного воздействия в составе продукции, могут экспонировать население через различные объекты окружающей среды. Целью статьи является оценка безопасных доз НЧ серебра при поступлении в желудочно-кишечный тракт. Исследованный образец НКС содержал НЧ серебра диаметром 10–60 нм, формы, преимущественно близкой к сферической, стабилизированные поливинилпирролидоном (ПВП). Эксперимент продолжительностью 92 дня выполнен на 5 группах крыс-самцов линии Вистар (по 15 животных в каждой), получавших сбалансированный полусинтетический рацион. Животным 1-й (контрольной) группы вводили в течение 30 дней внутривентрикулярно и далее с кормом деионизованную воду, со 2-й по 4-ю группу – ПВП, с 3-й по 5-ю группу – НКС в дозе соответственно 0,1; 1 и 10 мг на 1 кг массы тела в пересчете на серебро. Доза ПВП в группах со 2-й по 5-ю не различалась, составляя 200 мг на 1 кг массы тела. В ходе эксперимента определяли прибавку массы тела, состояние кожных покровов, активность, стул, закрепление условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). По окончании периода кормления изучали массу внутренних органов, проницаемость стенки кишки для макромолекул белка, уровень восстановленных тиолов печени, стандартные показатели эритроцитов, лейкоцитов и тромбо-

цитов крови, апоптоз гепатоцитов методом проточной цитофлуориметрии. Полученные результаты свидетельствуют, что по показателям прибавки массы тела, относительной массы легких, среднего объема эритроцита, содержания и концентрации гемоглобина в эритроцитах, относительной доли нейтрофилов и лимфоцитов отмечаются неблагоприятные сдвиги при дозе НЧ 10 мг на 1 кг массы тела. При меньших уровнях воздействия (0,1 и 1 мг на 1 кг массы тела) также отмечаются отдельные изменения (в содержании тиоловых соединений в печени, когнитивной функции, относительном содержании моноцитов, количестве мертвых гепатоцитов), которые, однако, не обладают однозначной зависимостью от дозы. Обсуждаются возможные механизмы токсического действия НКС.

Ключевые слова: серебро, наночастицы, токсичность, крысы, гематология, апоптоз

Nano-sized colloidal silver (NCS) is currently one of the most widely used nanomaterials in medicine and consumer's products. Nanoparticles (NPs) of silver, in addition to the direct exposition through products may expose human via various environmental objects. The aim of the study is to assess the safe doses of silver NP received orally. The investigated NCS contained silver NPs with diameter of 10–60 nm, predominantly with a nearly spherical form stabilized with polyvinylpyrrolidone (PVP). The experiment was performed during 92 days in 5 groups of male Wistar rats (n=15 in each group), receiving a balanced semi-synthetic diet. Animal of group 1 (control) received vehicle (deionized water) intragastrically for 30 days and then with food, groups from 2nd to 4th – PVP and groups from 3rd to 5th NCS, in doses respectively, 0.1; 1.0 and 10 mg/kg body weight (b.w.) in terms of silver. The dose of PVP in groups from 2nd to 5th did not differ, amounting to 200 mg/kg b.w. During the experiment, the weight gain, skin condition, activity, stool, cognitive function were assessed. At the end of the feeding period weight of internal organs, intestinal wall permeability to protein macromolecules, liver thiols, standard values of blood erythrocytes, leukocytes and platelets, hepatocyte apoptosis by flow cytometry were studied. These results suggest that in terms of weight gain, lung relative mass, average erythrocyte volume, hemoglobin content and concentration in erythrocytes, the relative proportion of lymphocytes and neutrophils adverse changes have been observed at a dose of 10 mg NPs per kg of b.w. At lower levels of exposure (0.1 and 1.0 mg/kg b.w.) some specific changes were also observed (in terms of thiols pool in liver, cognitive function, relative abundance of monocytes, the number of dead hepatocytes), which, however, did not possess an unambiguous dependence on the dose. Possible mechanisms of the toxic action of the NCS have been discussed.

Keywords: silver, nanoparticles, toxicity, rats, hematology, apoptosis

Наноразмерное коллоидное серебро (НКС) в настоящее время – один из наиболее широко применяющихся в медицине и быту продуктов нанотехнологий [1]. Области его использования включают медицинские препараты, перевязочные материалы, дезинфицирующие средства, лакокрасочную продукцию, текстиль, фильтры для воды, упаковочные материалы, косметическую продукцию, биологически активные добавки к пище [2–4]. Годовой объем производства НКС в 2011 г. в мире превысил 500 т в пересчете на серебро [5]. В Российской Федерации по состоянию на 2015 г. зарегистрировано 132 наименования потребительской продукции, содержащей наночастицы (НЧ) серебра, из которой преобладаю-

щую долю (90 видов) составляют косметические изделия. Помимо непосредственного воздействия в составе продукции, НЧ серебра могут экспонировать население через различные объекты окружающей среды, куда они поступают в результате утилизации содержащих НКС материалов и изделий. Так, при их сжигании на мусороперерабатывающих предприятиях большая часть НЧ серебра накапливается в золе и шлаках систем очистки сточных вод [5, 6], откуда может поступать на поля в составе удобрений, смываться в водоемы и накапливаться в различных водных и почвенных организмах [5]. Предполагается, что население в целом подвергается экспозиции НЧ серебра преимущественно при пероральном и эпидермальном

пути поступления [7], тогда как для работников предприятий, выпускающих продукцию с НКС, преобладает ингаляционная экспозиция [8].

При этом известно, что, помимо широко известного антимикробного действия [9], НКС обладает токсическими эффектами в отношении клеток эукариот в культуре [10–13], водных и почвенных организмов [13, 14], лабораторных животных при ингаляционном [15, 16], эпикутанном [17] и пероральном [18–21] введении. Механизм нанотоксичности серебра, по современным представлениям, состоит в их способности проникать через биологические барьеры организма [22], накапливаться в клетках и высвобождать в них в высоких локальных концентрациях ионы Ag^+ под действием окислителей [23, 24], в том числе эндогенных. Этот механизм действия получил в литературе название «эффекта троянского коня» [25]. Одновалентное серебро является клеточным ядом ввиду его способности необратимо ингибировать ферменты и мембранные транспортеры, содержащие тиоловые группы [14]. Применительно к НЧ серебра оценки их токсических доз для млекопитающих противоречивы [13], что может быть обусловлено различиями в размерах частиц, составе покрытия их поверхности, недостаточной длительностью экспериментов и ограниченным набором изучаемых биомаркеров токсичности.

Среди выпускаемых в настоящее время материалов, содержащих НЧ серебра, наибольший практический интерес представляет НКС, стабилизированное поливинилпирролидоном (ПВП). Преимуществами этого стабилизатора являются его высокая эффективность в сочетании с низкой токсичностью для человека (ПВП является разрешенной пищевой добавкой E1201, а также безопасно используется в составе инфузионных растворов – кровезаменителей). Данная статья является первой в цикле работ, **цель** которых – оценка безопасных доз НКС, стабилизированного ПВП, при введении в желудочно-кишечный тракт крыс в 92-дневном эксперименте с использованием методических указаний по оценке безопасности наноматериалов, действующих в Российской Федерации [26].

Материал и методы

Исследованный раствор НКС («кластерного серебра») «Арговит-С» по ТУ 9310-03-79044259-12 был предоставлен фирмой ООО НПЦ «Вектор-Вита»¹ (г. Новосибирск, РФ). По своим физико-химическим свойствам НКС представляло собой однородную жидкость коричневого цвета (в проходящем свете)

с зеленовато-серым оттенком (в отраженном свете) и небольшой опалесценцией. Длина волны максимума поглощения в видимой области составляла $\lambda=403,2$ нм. Стабилизатор ПВП в продукте содержался в количестве 19% по массе.

Определение общего содержания серебра в продукте проведено методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой на приборе «Agilent 7700x» («Agilent», Япония) после микроволнового разложения в концентрированной азотной кислоте с перекисью водорода согласно МР 1.2.2641-10. Характеристика степени дисперсности серебра в образце выполнена в соответствии с МР 1.2.2641-10 методом трансмиссионной электронной микроскопии (ТЭМ) на приборе «JEOL JEM-100CX» («JEOL», Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ, а также методом динамического лазерного светорассеяния на анализаторе частиц «Nanotrack Wave» («Microtrac Inc.», США).

Эксперимент проведен на 75 крысах-самцах линии Вистар исходной массой 80 ± 10 г, полученных из питомника РАН «Столбовая». На протяжении всего эксперимента животные получали сбалансированный полусинтетический рацион согласно МУ 1.2.2520-09. Крыс размещали в клетках группами по 3 особи, рацион и воду предоставляли в режиме свободного неограниченного доступа. В начале эксперимента животные были случайным образом разделены на 5 групп равной численности (по 15 крыс), совпадающих по исходной средней массе тела. Животные 1-й (контрольной) группы получали деионизованную воду, крысы 2-й группы – носитель ПВП в виде водного раствора. Крысы с 3-й по 5-ю группу получали раствор НКС в дозе соответственно 0,1; 1 и 10 мг на 1 кг массы тела в пересчете на серебро. Животные 3-й и 4-й групп дополнительно получали ПВП в количестве, соответствующем его поступлению с препаратом НКС в 5-й группе. Доза ПВП в группах животных со 2-й по 5-ю не различалась, составляя 200 мг на 1 кг массы тела.

В течение первых 30 сут введение всех тестируемых препаратов и деионизованной воды осуществляли внутривентриально через зонд, а на протяжении последующих 62 сут НКС и ПВП добавляли к корму животных; дозу при этом рассчитывали исходя из количества фактически потребленного рациона. В ходе эксперимента крыс ежедневно взвешивали на электронных весах с точностью ± 1 г, фиксировали заболеваемость, летальность, внешний вид, активность, состояние шерстяного покрова, стула, особенности поведения.

По истечении 60 сут эксперимента у 9–10 животных из каждой группы, выбранных случай-

¹ Авторы благодарят кандидата химических наук В.А. Бурмистрову за предоставленный для исследования образец коллоидного серебра.

ным образом, исследовали закрепление условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). Методика тестирования была подробно описана ранее [27].

Выведение животных из эксперимента осуществляли на 93-и сутки путем обескровливания из нижней полой вены под эфирной анестезией. За 3 ч до этого 8–9 крысам из каждой группы вводили внутривенно через зонд раствор овальбумина куриного яйца (ОВА) в 0,15 М NaCl в дозе 3 г на 1 кг массы тела. Путем взвешивания на электронных весах с точностью $\pm 0,01$ г определяли абсолютную и относительную массу внутренних органов (печени, селезенки, семенников, сердца, почек, надпочечников, тимуса, легких, головного мозга); асептически отбирали 0,2 г ткани правой доли печени для изучения апоптоза и слепую кишку для изучения состава кишечного микробиоценоза. Кровь отбирали дробно на антикоагулянт (0,01% по массе трикальевой соли ЭДТА) для проведения биохимического и гематологического анализа и в стерильную сухую пробирку для отделения сыворотки. У части животных отбирали печень целиком, гомогенизировали ее в 0,1 М трис-HCl буфере pH 7,4, охлажденном до 0 – +2 °C в соотношении 1:4 по массе. Содержание в печени небелковых тиолов определяли спектрофотометрическим методом с 5,5'-дителибис-2-нитробензойной кислотой (реактив Элмана), как указано в [27]. Оптическую плотность измеряли при длине волны 405 нм на планшетном фотометре «ЭФОС 96 05» («Сапфир», Россия).

Всасывание в кишке макромолекул ОВА оценивали по его содержанию в сыворотке крови, которую определяли с помощью твердофазного двухвалентного иммуноферментного теста на полистироле согласно [28] с незначительными модификациями. Величину всасывания ОВА в % от введенной дозы в расчете на всю кровь рассчитывали исходя из предположения, что масса крови крысы составляет 6% от массы тела при гематокрите около 40%.

Гематологические показатели (количество эритроцитов, лейкоцитов, концентрацию гемоглобина, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее содержание гемоглобина в эритроците, среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците, содержание тромбоцитов, средний объем тромбоцита, тромбоцитоз, лейкоцитарная формула) определяли стандартными методами на гематологическом анализаторе «Coulter AC TTM 5 diff OV» («Beckman Coulter», США) со стандартным набором реагентов («Beckman Coulter», Франция). Апоптоз клеток печени изучали на проточном цитофлуориметре «FC 500» («Beckman Coulter International S.A.», Австрия) с использованием технологии окрашивания гепатоцитов в суспензии флуоресцентными реагентами FITC-аннексином V и 7-аминоактиномицином

(7-AAD). Принцип метода был подробно рассмотрен ранее в работах [29, 30].

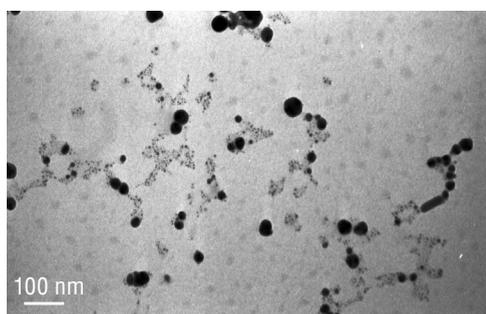
Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета SPSS 18.0 согласно критерию Стьюдента, непараметрическим критериям Манна–Уитни, χ^2 и критерию ANOVA. Различия признавали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

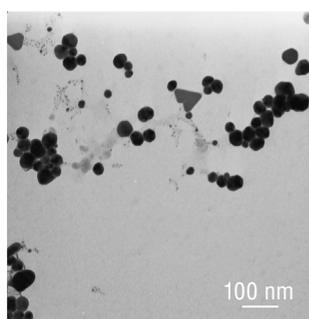
Как показало исследование методом ТЭМ образца НКС, высушенного на сеточке в разведении 1:5, в составе препарата выявлялись НЧ высокой электронной плотности, с четкими контурами, преимущественно округлой или эллипсоидной формы, и отдельные частицы треугольной формы, принадлежащие к размерным фракциям с диаметром менее 5, 10–20 и 50–80 нм (рис. 1а, б). В результате слипания НЧ при высушивании препарата образовывались агрегаты с довольно низкой компактностью частиц разной формы и размера. Единичные НЧ в составе агрегатов были хорошо различимы, значительная часть поверхности практически каждой НЧ оставалась доступной для контакта с окружающей средой. Для подтверждения того, что обнаруженные НЧ являлись частицами серебра, были сняты их электронограммы. Дифракционные максимумы большого количества НЧ, отличающихся по форме, располагались на характерных изображениях концентрических окружностей, соответствующих по взаимному расположению стандартным препаратам серебра с подтвержденным химическим составом. Индивидуальные частицы серебра с диаметром >100 нм в препарате практически отсутствовали. Анализ образца методом масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой показал, что общее содержание серебра в нем составляло $10,09 \pm 0,04$ мг/см³.

По данным динамического лазерного светорассеяния, образец НКС характеризовался бимодальным распределением частиц по размерам, с локальными максимумами числа частиц в пределах диаметров $14,1 \pm 9,9$ и $50,1 \pm 40,3$ нм ($M \pm s.d.$) (рис. 1в). 10-й перцентиль распределения числа НЧ составлял 10,6 нм, 90-й – 61,8 нм. Содержание частиц с диаметром >100 нм составляло менее 1,5%. Таким образом, по данным исследования тремя независимыми методами, изучаемый образец НКС являлся наноматериалом, характеристики которого совпадали с заявленными в нормативно-технической документации на данный продукт.

На протяжении эксперимента отмечена гибель 4 крыс в 5-й группе: 3 животных на протяжении 1-го месяца введения НКС и 1 крысы – в начале 3-го месяца. Вскрытие всех павших животных



а



б

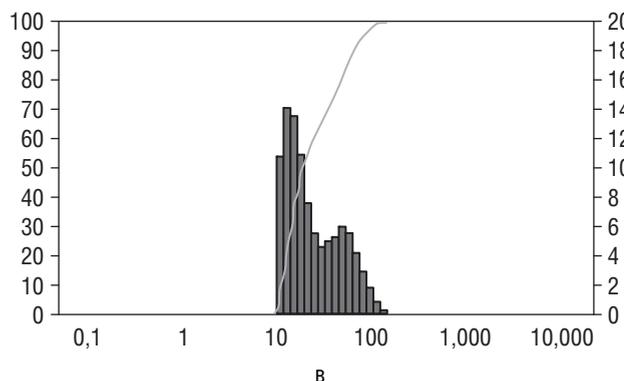


Рис. 1. Характеристика применяемого наноматериала – раствора коллоидного серебра

а, б – электронная микрофотография наночастиц препарата. Электронный микроскоп JEM-100CX («Jeol», Япония), ускоряющее напряжение 80 кВ, увеличение $\times 120\,000$; в – результат анализа распределения числа частиц по размеру по данным динамического лазерного светорассеяния. По оси абсцисс – диаметр частиц (нм); по оси ординат – доля частиц (%) с размером не более данного (слева, график), доля частиц (%) в интервале диаметров (справа, гистограмма).

показало, что непосредственной причиной гибели животных была двусторонняя пневмония. Остальные животные всех опытных и контрольной групп по своему внешнему виду, состоянию шерстяного покрова и слизистых оболочек, двигательной активности, поведению не отличались от животных контрольной группы, имели нормальный стул. Скорость прироста массы тела, как следует из данных рис. 2, на протяжении первых 86 дней опыта практически не различалась во всех группах животных, однако к завершению эксперимента (на 92-й день) у выживших животных 5-й группы отмечалось

небольшое (на 7%), но достоверное ($p_{1-5} < 0,05$) увеличение средней массы тела в сравнении с 1-й группой (рис. 2, табл. 1).

Тестирование когнитивной функции животных по методу УРПИ показало (табл. 2), что все животные всех групп при первом тестировании зашли в темный отсек камеры, где получили раздражение электрическим током на кожу лап. При втором тестировании (через 48 ч) рефлекс закрепился у 80–90% животных во всех группах, различия были недостоверными. При третьем тестировании (через 14 сут) отмечена достоверно меньшая степень сохранения УРПИ у крыс 4-й группы, получавшей НЧ серебра в дозе 1 мг на 1 кг массы тела по сравнению с животными контрольной группы ($p_{1-4} < 0,05$, критерий χ^2). В 5-й группе подобное изменение было недостоверным, т.е. четкой зависимости показателя от дозы НЧ не прослеживалось. Тем не менее есть основания полагать, что НЧ серебра, поступающие в желудочно-кишечный тракт, могут неблагоприятно повлиять на когнитивную функцию.

Результаты определения относительной массы внутренних органов, представленные в табл. 1, показывают, что на 93-й день эксперимента масса легких у животных 5-й группы была достоверно снижена по сравнению со 2-й группой, получавшей носитель ПВП ($p_{2-5} < 0,05$). Относительная масса остальных изученных органов практически не различалась у животных всех опытных и контрольной группы.

Как следует из данных рис. 3, всасывание в кровь антигенного ОВА было достоверно повышено у животных, получавших ПВП (2-я группа), по сравнению с контролем. При этом всасывание в кровь белкового антигена у животных 3–5-й групп не отличалось достоверно от крыс 1-й и 2-й групп, что указывает на отсутствие влияния на барьерную функцию кишки со стороны НЧ серебра в изученном интервале доз. Следует отметить, что во всех группах животных поступление антигенных макромолекул в кровь было очень низким (менее $2 \times 10^{-5}\%$ от введенной дозы), что типично для животных данного возраста и, по-видимому, соответствует во всех случаях физиологической норме [31, 32].

На рис. 4. приведены результаты определения содержания в печени небелковых тиоловых соединений в пересчете на восстановленный глутатион. При этом наблюдается довольно выраженное (на 13%) и достоверное снижение этого показателя в 4-й группе животных при дозе НЧ серебра 1 мг на 1 кг массы тела ($p_{1-4} < 0,05$). Однако при максимальной дозе НЧ (5-я группа) данный эффект не подтверждается. Таким образом, однозначная зависимость уровня небелковых тиолов от вводимой дозы наноматериала не установлена.

Таблица 1. Масса тела и относительная масса внутренних органов крыс на 93-й день эксперимента ($M \pm m$)

Группа животных	n	Масса тела, г	Масса органов, % от массы тела									
			печень	селезенка	семенники	сердце	почки	надпочечники	тимус	легкие	головной мозг	
1-я	9	440±14	2,68±0,06	0,40±0,02	0,86±0,03	0,31±0,01	0,56±0,01	0,026±0,002	0,16±0,01	0,46±0,01	0,44±0,01	
2-я	9	451±14	2,70±0,08	0,34±0,02	0,80±0,03	0,30±0,01	0,56±0,02	0,026±0,002	0,16±0,01	0,45±0,02	0,44±0,01	
3-я	9	448±10	2,58±0,06	0,40±0,02	0,82±0,03	0,29±0,01	0,55±0,01	0,026±0,001	0,15±0,01	0,45±0,01	0,44±0,01	
4-я	9	452±13	2,58±0,08	0,34±0,02	0,78±0,03	0,28±0,01	0,54±0,01	0,024±0,002	0,16±0,01	0,42±0,01	0,45±0,01	
5-я	6	477±12*	2,74±0,05	0,35±0,02	0,80±0,04	0,31±0,01	0,55±0,01	0,022±0,002	0,16±0,01	0,39±0,01*	0,42±0,02	

Примечание. * – достоверность различий ($p_{1-5} < 0,05$) от показателя 1-й группы по критерию Стьюдента и Манна-Уитни; ** – достоверность различий ($p_{2-5} < 0,05$) от показателя 2-й группы по критерию Стьюдента и Манна-Уитни.

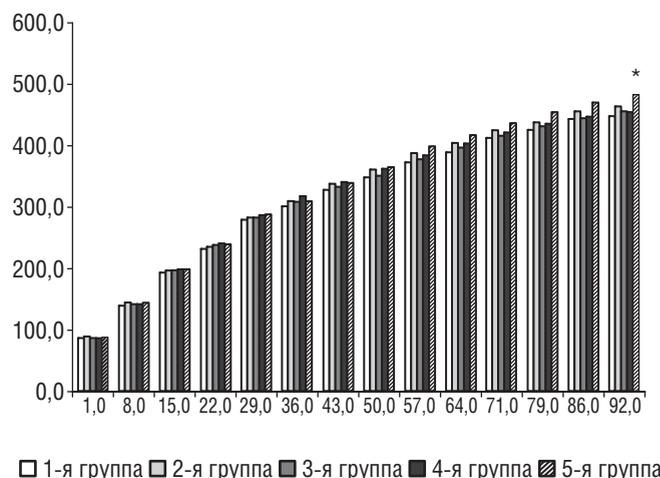


Рис. 2. Масса тела крыс, определенная с 7-суточными интервалами на протяжении 92 дней эксперимента

По оси ординат – средняя масса тела (г); по оси абсцисс – сутки эксперимента. * – различие с 1-й группой достоверно ($p_{1-5} < 0,05$).

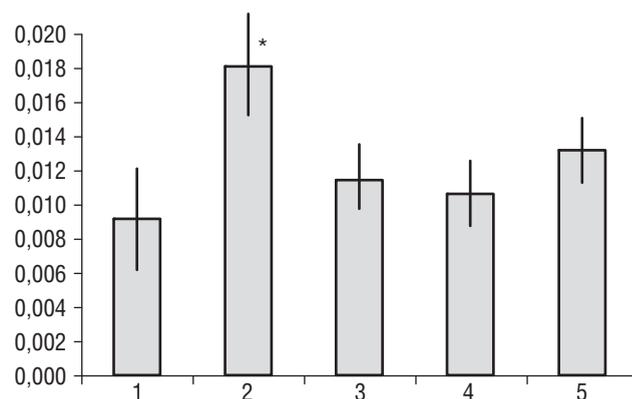


Рис. 3. Всасывание в кровь внутрижелудочно введенного овальбумина у крыс

По оси ординат – всасывание ОВА, % от внутрижелудочно введенной дозы в расчете на всю кровь, $M \pm m \times 10^3$; по оси абсцисс – группы животных. * – различие с 1-й группой достоверно ($p_{1-2} < 0,05$).

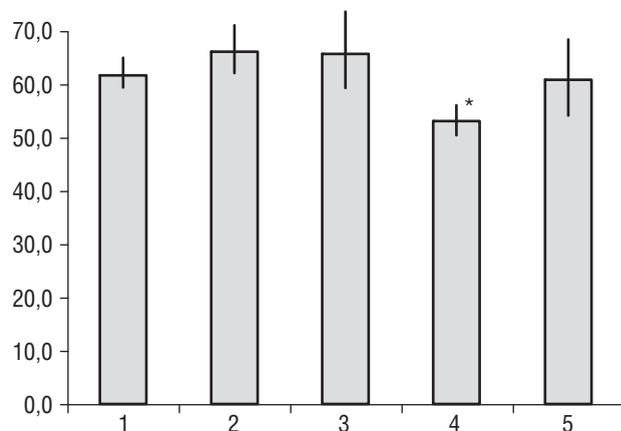


Рис. 4. Содержание небелковых тиолов в печени крыс

По оси ординат – содержание тиолов в печени (мкмоль), $M \pm m$; по оси абсцисс – группы животных. * – различие с 1-й группой достоверно ($p_{1-4} < 0,05$).

Таблица 2. Результаты изучения когнитивной функции (условный рефлекс пассивного избегания, УРПИ) у крыс

Группа животных	n	Число крыс, зашедших в темный отсек, абс./%		
		1-й тест (выработка УРПИ)	2-й тест (закрепление УРПИ)	3-й тест (оценка когнитивной функции)
1-я	10	10/100	2/20	1/10
2-я	10	10/100	2/20	3/30
3-я	10	10/100	2/20	2/20
4-я	10	10/100	1/10	5/50
5-я	9	9/100	1/11	3/33
Достоверность различия по критерию χ^2	p_{1-2}	–	>0,05	>0,05
	p_{1-3}	–	>0,05	>0,05
	p_{1-4}	–	>0,05	<0,05
	p_{1-5}	–	>0,05	>0,05
	p_{2-3}	–	>0,05	>0,05
	p_{2-4}	–	>0,05	>0,05
	p_{2-5}	–	>0,05	>0,05

Таблица 3. Показатели, характеризующие состояние эритроцитов крыс ($M \pm m$)

Группа животных	n	Показатель					
		количество эритроцитов, $10^{12}/л$	концентрация гемоглобина, г/л	гематокрит, %	средний объем эритроцита, мкм ³	содержание гемоглобина в эритроците, пг	концентрация гемоглобина в эритроцитах, г/л
1-я	9	8,09±0,15	142,6±2,5	41,6±0,7	51,4±0,8	17,7±0,3	343,4±1,2
2-я	10	8,43±0,14	154,0±1,9	45,0±0,6	53,5±0,6	18,3±0,2	342,4±1,8
3-я	9	8,48±0,07	146,3±1,9	43,3±0,6	51,0±0,5	17,3±0,1	337,9±1,5
4-я	9	8,42±0,08	147,2±2,0	43,6±0,5	51,7±0,5	17,5±0,2	337,7±0,8
5-я	7	9,04±0,10	148,7±2,4	44,5±0,8	49,3±0,6	16,5±0,2	334,0±0,9
Однородность распределения, 1–5-я группы, ANOVA, p		<0,001	<0,05	<0,01	<0,01	<0,001	<0,001
Достоверность различия*	p_{1-2}	>0,05/>0,05	<0,01/<0,01	<0,01/<0,01	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{1-3}	<0,05/<0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05
	p_{1-4}	<0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/ <0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,01/<0,01
	p_{1-5}	<0,01/<0,001	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05	>0,05/>0,05	<0,01/<0,01	<0,01/<0,001
	p_{2-3}	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05	>0,05/>0,05	<0,01/<0,01	<0,01/<0,01	>0,05/>0,05
	p_{2-4}	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05	<0,05/<0,05	<0,05/<0,05
	p_{2-5}	<0,05/<0,01	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,01/<0,001	<0,01/<0,001	<0,01/<0,01
Факторный анализ, ANOVA, p, по фактору:	ПВП	<0,01	<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01
	НЧ серебра	<0,05	>0,05	>0,05	<0,01	<0,001	<0,001

Примечание. Здесь и в табл. 4–6: * – непараметрический критерий Манна–Уитни (числитель); t-критерий Стьюдента (знаменатель).

При оценке состояния эритроцитов (табл. 3) следует отметить, что в группах крыс, получавших НЧ серебра (3–5-я), отмечается достоверное повышение количества эритроцитов, причем в 5-й группе и по сравнению с животными, получавшими ПВП ($p_{2-5} < 0,05$). Одновременно в этих же группах выявлено повышение концентрации гемоглобина, однако факторный анализ указывает на неспецифический характер этого эффекта, зависящего только от приема ПВП. То же

относится и к увеличению гематокрита, которое наблюдалось во всех опытных группах животных в сравнении с контролем. Средний объем эритроцита был достоверно снижен при всех дозах НЧ серебра в сравнении с животными, получавшими ПВП (2-я группа), однако во всех случаях оставался в пределах физиологической нормы, характерной для животных контрольной группы ($p_{1-3, 1-4, 1-5} > 0,05$). Однако факторный анализ указывает на влияние приема НЧ на этот по-

казатель. Среднее содержание гемоглобина в эритроците было достоверно снижено в 3–5-й группах в сравнении со 2-й группой, причем при наибольшей дозе НЧ и по сравнению с 1-й группой ($p_{1-5} < 0,05$), что подтверждается и факторным анализом ($p < 0,05$, ANOVA, по фактору НЧ). Концентрация гемоглобина в эритроците была достоверно снижена во всех опытных группах по сравнению с контролем, а в 4-й и 5-й группах и по сравнению с животными, получавшими ПВП (2-я группа). Однако абсолютная величина изменения данного показателя невелика и составляет максимум 2,6% в 5-й группе. Можно предположить, что прием НЧ серебра в дозах 0,1 и 1 мг на 1 кг массы тела оказывает минимальное воздействие на эритроциты животных, а в дозе 10 мг на 1 кг массы тела эффект уже достаточно выражен.

Как следует из табл. 4, показатели тромбоцитов животных, получавших НЧ серебра в дозах 0,1 и 1 мг на 1 кг массы тела, достоверно не отличались от контроля и от значений для крыс, получавших ПВП. Однако при дозе 10 мг на 1 кг массы тела (5-я группа) отмечается достоверное снижение среднего объема тромбоцита (в сравнении со 2-й группой) и тромбокрит (в сравнении с 1-й группой).

Показатели лейкоцитарной формулы крови животных 1–5-й групп (табл. 5) имеют разнонаправленные изменения. Общее количество лейкоцитов достоверно снижалось под действием приема ПВП, тогда как зависимость от дозы НЧ серебра не прослеживалась. При наибольшей дозе НЧ серебра (5-я группа) отмечено достоверное и зна-

чительное (более чем в 2 раза) снижение относительного количества нейтрофилов и увеличение (на 19–20%) относительного числа лимфоцитов, причем этот эффект был достоверным при сравнении как с 1-й, так и со 2-й группой. Отмечался также рост процентного содержания моноцитов в 4-й группе в сравнении с контролем, однако четкой зависимости от дозы НЧ при этом не выявлено. Достоверные изменения в относительном содержании эозинофилов во всех группах животных отсутствовали.

Таким образом, анализ гематологических показателей показывает, что наиболее выраженные и достоверные изменения ряда параметров (количество эритроцитов, содержание и концентрация гемоглобина в эритроците, средний объем тромбоцита, тромбокрит, количество нейтрофилов и лимфоцитов) характерны для животных 5-й группы, получавшей НЧ серебра в дозе 10 мг на 1 кг массы тела. Имеющиеся изменения при меньших дозах наноматериала невелики по абсолютной величине, укладываются в интервал колебаний физиологической нормы или являются неспецифическими (могут быть объяснены эффектами со стороны ПВП).

Результаты исследования апоптоза гепатоцитов методом проточной цитофлуориметрии (табл. 6) указывают на отсутствие влияния НЧ серебра на число живых клеток и клеток на ранней и поздней стадии апоптоза. Однако число погибших клеток, распознаваемых как AnV(-)7AAD(+), оказалось достоверно повышенным во всех группах крыс, получавших НЧ серебра как по сравнению с контролем, так и с животными, получавшими ПВП.

Таблица 4. Показатели, характеризующие состояние тромбоцитов у крыс ($M \pm m$)

Группа животных	n	Показатель		
		количество тромбоцитов, $10^9/л$	средний объем тромбоцита, $μм^3$	тромбокрит, %
1-я	7	700,0±23,3	6,24±0,07	0,438±0,017
2-я	8	674,8±38,3	6,45±0,10	0,435±0,024
3-я	9	666,1±20,5	6,29±0,07	0,418±0,016
4-я	9	722,7±31,1	6,44±0,11	0,467±0,021
5-я	6	635,5±22,0	6,12±0,06	0,390±0,012
Однородность распределения, 1–5-я группы, ANOVA, p		>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
Достоверность различия *	p_{1-2}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{1-3}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{1-4}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{1-5}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05
	p_{2-3}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{2-4}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{2-5}	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05	>0,05/>0,05
Факторный анализ, ANOVA, p, по фактору:	ПВП	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	НЧ серебра	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05

Таблица 5. Показатели лейкоцитарной формулы у крыс ($M \pm m$)

Группа животных	n	Показатель					
		лейкоциты, $10^9/\text{л}$	нейтрофилы, %	эозинофилы, %	базофилы, %	лимфоциты, %	моноциты, %
1-я	9	19,7±2,4	26,2±1,7	1,64±0,20	0,186±0,026	67,2±2,0	5,36±0,33
2-я	10	12,4±1,2	26,9±2,6	1,55±0,30	0,200±0,063	65,9±2,9	5,44±0,52
3-я	9	18,5±1,5	22,3±2,0	1,27±0,12	0,122±0,015	70,9±2,1	5,49±0,20
4-я	9	14,9±2,0	22,6±2,0	1,78±0,17	0,156±0,034	68,5±1,9	6,99±0,57
5-я	7	15,0±1,4	12,9±0,8	1,18±0,11	0,183±0,031	79,1±1,3	6,63±0,67
Однородность распределения, 1–5-я группы, ANOVA, p		<0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,01	<0,05
Достоверность различия *	p_{1-2}	<0,05/<0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{1-3}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{1-4}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,05
	p_{1-5}	>0,05/>0,05	<0,001/<0,01	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,001/<0,01	>0,05/>0,05
	p_{2-3}	<0,01/<0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{2-4}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{2-5}	>0,05/>0,05	<0,01/<0,01	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,01/<0,05	>0,05/>0,05
Факторный анализ, ANOVA, p, по фактору:	ПВП	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
	НЧ серебра	>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05

Таблица 6. Показатели апоптоза гепатоцитов крыс 1–5-й групп ($M \pm m$)

Группа животных	n	Показатель				
		живые клетки, %	ранний апоптоз, %	поздний апоптоз, %	сумма клеток в апоптозе	мертвые клетки, %
1-я	6	95,4±0,3	4,48±0,29	0,067±0,033	4,55±0,29	0,050±0,022
2-я	6	95,4±0,3	4,47±0,26	0,067±0,033	4,53±0,27	0,050±0,034
3-я	6	95,3±0,6	4,13±0,46	0,050±0,022	4,18±0,47	0,433±0,102
4-я	6	95,1±0,4	4,48±0,42	0,050±0,034	4,53±0,43	0,367±0,109
5-я	6	94,9±0,4	4,55±0,25	0,033±0,021	4,58±0,25	0,517±0,156
Однородность распределения, 1–5-я группы, ANOVA, p		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,01
Достоверность различия*	p_{1-2}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05
	p_{1-3}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,01
	p_{1-4}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,01
	p_{1-5}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,01
	p_{2-3}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,01/<0,01
	p_{2-4}	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	>0,05/>0,05	<0,05/<0,01
	p_{2-5}	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05/<0,01
Факторный анализ, ANOVA, p, по фактору:	ПВП	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
	НЧ серебра	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,001

Обсуждение

Многочисленные исследования последних лет свидетельствуют о наличии у НЧ серебра различных размеров и с разным составом веществ, адсорбированных на поверхности, токсических свойств при ингаляционном и эпикутанном введении лабораторным животным [13, 15–17]. Ос-

новными органами-мишенями при этих путях поступления НЧ были печень, легкие и селезенка. При 28-дневном пероральном введении НЧ серебра крысам в дозах 125 мг на 1 кг массы тела и выше отмечалось токсическое воздействие на печень [20]. У мышей при подостром (14–28-дневном) пероральном введении НЧ серебра в дозах свыше 1 мг на 1 кг массы тела происходили гистопато-

логические изменения в печени и почках [21]. При этом, согласно данным [19], эти НЧ при пероральном введении не обладали репродуктивной токсичностью. В работе [18] в результате 28-дневного введения НКС, стабилизированного ПВП, самцам крыс Вистар, имевшим возраст около 1 мес в начале эксперимента, отмечалось снижение уровня глюкозы натощак, повышение макромолекулярной проницаемости кишки, ингибирование развития симбиотической кишечной микрофлоры. В числе других возможных эффектов НЧ серебра при их поступлении в организм заслуживает упоминания их воздействие на систему тромбоцитов [33]. Существующие в литературе расхождения в оценке пороговых доз (NOAEL и LOAEL) и проявлений токсического действия связаны как с различными характеристиками применявшихся НЧ (размер, покрытие поверхности), так и с несоответствующими интервалами тестируемых доз и длительностью введения.

Результаты, полученные в данной работе, применительно к выпускаемому в промышленных масштабах НКС, стабилизированному ПВП, с размером частиц в интервале 10–60 нм, свидетельствуют, что по целому ряду показателей (прибавка массы тела, относительная масса легких, средний объем эритроцита, содержание и концентрация гемоглобина в эритроцитах, количество нейтрофилов и лимфоцитов) отмечаются неблагоприятные сдвиги при дозе НЧ 10 мг на 1 кг массы тела. При меньших уровнях воздействия (0,1 и 1 мг на 1 кг массы тела) также отмечаются отдельные изменения (в содержании тиоловых соединений в печени, когнитивной функции, количестве моноцитов), которые, однако, не обладают однозначной зависимостью от дозы.

Влияние НЧ серебра на проницаемость кишечной стенки в отношении макромолекул ОВА в данном исследовании в отличие от работы [18] не обнаружено, вероятно, вследствие того, что тестирование проводилось на взрослых животных (возраст к концу эксперимента – около 4 мес), у которых барьерная функция кишки была полностью созревшей [31, 33].

Отдельно следует остановиться на эффекте возрастания числа мертвых гепатоцитов в печени животных, подвергавшихся воздействию НЧ начиная с 0,1 мг на 1 кг массы тела, что может свидетельствовать о гепатотоксическом эффекте НЧ даже при таких низких дозах. Однако данное явление не сопровождалось значимым изменением в параметрах апоптоза у этих животных, к тому же показатель числа мертвых клеток обладает, по-видимому, определенной вариабельностью в пределах нормы. Так, в ранее проведенных исследованиях у контрольных животных, получавших сбалансированные по макро- и микронутриентам рационы, он составлял $0,25 \pm 0,16$ [34], $0,67 \pm 0,25$ [29] и даже $0,94 \pm 0,13\%$ [30]. Ввиду этого обнаруженные нами изменения числа мертвых клеток в пределах 0,3–0,5% не могут однозначно рассматриваться как свидетельства токсического действия на печень при использованных дозах НКС.

По совокупности полученных результатов можно заключить, что НЧ серебра размером 10–60 нм, стабилизированные ПВП, при ежедневном введении в желудочно-кишечный тракт крыс в течение 92 дней вызывают достоверные изменения ряда изученных интегральных и гематологических показателей организма животных в интервале доз 1–10 мг на 1 кг массы тела.

Сведения об авторах

Шумакова Антонина Александровна – научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: antonina_sh@list.ru

Шипелин Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

Сидорова Юлия Сергеевна – научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

Трушина Элеонора Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: trushina@ion.ru

Мустафина Оксана Константиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории спортивного питания с группой алиментарной патологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: mustafina@ion.ru

Придворова Светлана Михайловна – научный сотрудник лаборатории иммунобиохимии ФГУ «Федеральный исследовательский центр “Фундаментальные основы биотехнологии”» РАН (Москва)

E-mail: sh-p_s@mail.ru

Гмошинский Иван Всеволодович – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: gmosh@ion.ru

Хотимченко Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: hotimchenko@ion.ru

Литература

- Rezig I. Determination of engineered nanoparticles on textiles and in textile wastewaters // *Trends Anal. Chem.* 2011. Vol. 30, N 7. P. 1159–1167.
- Blaser S.A., Scheringer M., MacLeod M., Hungerbuehler K. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: contribution of nano-functionalized plastics and textiles // *Sci. Total Environ.* 2008. Vol. 390, N 2–3. P. 396–409.
- Marambio-Jones C., Hoek E.M.V. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment // *J. Nanopart. Res.* 2010. Vol. 12, N 5. P. 1531–1551.
- Savage N., Diallo M.S. Nanomaterials and water purification: opportunities and challenges // *J. Nanopart. Res.* 2005. Vol. 7, N 4–5. P. 331–342.
- Fabrega J., Luoma S.N., Tyler C.R., Galloway T.S. et al. Silver nanoparticles: behaviour and effects in the aquatic environment // *Environ. Int.* 2011. Vol. 37, N 2. P. 517–531.
- Vejerano E.P., Leon E.C., Holder A.L., Marr L.C. Characterization of particle emissions and fate of nanomaterials during incineration // *Environ. Sci. Nano.* 2014. Vol. 1, N 2. P. 133–143.
- Hansen S.F., Michelson E.S., Kamper A., Borling P. et al. Categorization framework to aid exposure assessment of nanomaterials in consumer products // *Ecotoxicology.* 2008. Vol. 17, N 5. P. 438–447.
- Christensen F.M., Johnston H.L., Stone V., Aitken R.J. et al. Nano-silver – feasibility and challenges for human health risk assessment based on open literature // *Nanotoxicology.* 2010. Vol. 4, N 3. P. 284–295.
- Sheehy K., Casey A., Murphy A., Chambers G. Antimicrobial properties of nano-silver: a cautionary approach to ionic interference // *J. Colloid. Interface Sci.* 2015. Vol. 443, N 1. P. 56–64.
- Gluga A.R., Skoglund S., Wallinder I.O., Fadeel B., Karlsson H.L. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release // *Part. Fibre Toxicol.* 2014. Vol. 11. P. 11.
- Hussain S.M., Hess K.L., Gearhart J.M., Geiss K.T. et al. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells // *Toxicol. in Vitro.* 2005. Vol. 19, N 7. P. 975–983.
- Powers C.M., Badireddy A.R., Ryde I.T., Seidler F.J. et al. Silver nanoparticles compromise neurodevelopment in PC12 cells: critical contributions of silver ion, particle size, coating, and composition // *Environ. Health Perspect.* 2011. Vol. 119, N 1. P. 37–44.
- Stensberg M.C., Wei Q., McLamore E.S., Porterfield D.M. et al. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging // *Nanomedicine (Lond).* 2011. Vol. 6, N 5. P. 879–898.
- Lapresta-Fernandez A., Fernandez A., Blasco J. Nanoecotoxicity effects of engineered silver and gold nanoparticles in aquatic organisms // *Trends Anal. Chem.* 2012. Vol. 32, N 2. P. 40–59.
- Sung J.H., Ji J.H., Park J.D., Yoon J.U. et al. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles // *Toxicol. Sci.* 2009. Vol. 108, N 2. P. 452–461.
- Sung J.H., Ji J.H., Yoon J.U., Kim D.S. et al. Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to silver nanoparticles // *Inhal. Toxicol.* 2008. Vol. 20, N 6. P. 567–574.
- Korani M., Rezayat S.M., Gilani K., Arbabi Bidgoli S. et al. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig // *Int. J. Nanomed.* 2011. Vol. 6. P. 855–862.
- Шумакова А.А., Смирнова В.В., Тананова О.Н., Трушина Э.Н. и др. Токсиколого-гигиеническая характеристика наночастиц серебра, вводимых в желудочно-кишечный тракт крыс // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80, № 6. С. 9–18.
- Hong J.S., Kim S., Lee S.H., Jo E. et al. Combined repeated-dose toxicity study of silver nanoparticles with the reproduction/developmental toxicity screening test // *Nanotoxicology.* 2014. Vol. 8, N 4. P. 349–362.
- Kim Y.S., Kim J.S., Cho H.S., Rha D.S. et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats // *Inhal. Toxicol.* 2008. Vol. 20, N 6. P. 575–583.
- Park E.J., Bae E., Yi J., Kim Y., Choi K. et al. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2010. Vol. 30, N 2. P. 162–168.
- Van der Zande M., Vandebriel R.J., Doren E.V., Kramer E. et al. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure // *ACS Nano.* 2012. Vol. 6, N 8. P. 7427–7442.
- Lubick N. Nanosilver toxicity: ions, nanoparticles – or both? // *Environ. Sci. Technol.* 2008. Vol. 42, N 23. P. 8617.
- Xiu Z.M., Zhang Q.B., Puppala Y.L., Colvin V.L. et al. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles // *Nano Lett.* 2012. Vol. 12, N 8. P. 4271–4275.
- Choi O., Deng K.K., Kim N.J., Ross L. et al. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth // *Water Res.* 2008. Vol. 42, N 12. P. 3066–3074.
- Онищенко Г.Г., Тутельян В.А., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Развитие системы оценки безопасности и контроля наноматериалов и нанотехнологий в Российской Федерации // *Гиг. и сан.* 2013. № 1. С. 4–11.
- Шумакова А.А., Арианова Е.А., Шипелин В.А., Сидорова Ю.С. и др. Токсикологическая оценка наноструктурного диоксида кремния. I. Интегральные показатели, аддукты ДНК, уровень тиоловых соединений и апоптоз клеток печени // *Вопр. питания.* 2014. Т. 83, № 3. С. 52–62.
- Stuart C.A., Twistelton R., Nicholas M.K., Hide D.W. Passage of cow's milk proteins in breast milk // *Clin. Allergy.* 1984. Vol. 14, N 6. P. 533–535.
- Располов Р.В., Трушина Э.Н., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А. Биодоступность наночастиц оксида железа при использовании их в питании. Результаты экспериментов на крысах // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80, № 3. С. 25–30.
- Располов Р.В., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Тананова О.Н. и др. Характеристика эффективности использования наночастиц оксида цинка в питании. Эксперименты на лабораторных животных // *Вопр. питания.* 2011. Т. 80, № 5. С. 39–44.
- Мазо В.К., Морозов И.А., Ширина Л.И. Всасывание белковых макромолекул в желудочно-кишечном тракте взрослых млекопитающих // *Успехи физиол. наук.* 1989. Т. 20, № 3. С. 65–85.
- Udall J.N., Pang K., Fritze L., Kleinman R., Walker W.A. Development of gastrointestinal mucosal barrier. I. The effect of age on intestinal permeability to macromolecules // *Pediatr. Res.* 1981. Vol. 15, N 3. P. 241–244.

33. Shrivastava S., Bera T., Singh S.K., Singh G. et al. Characterization of antiplatelet properties of silver nanoparticles // *ACS Nano*. 2009. Vol. 3, N 6. P. 1357–1364.
34. Распопов Р.В., Арианова Е.А., Трушина Э.Н., Мальцев Г.Ю. и др. Характеристика биодоступности наночастиц нульвалентного селена у крыс // *Вопр. питания*. 2011. Т. 80, № 4. С. 36–41.

References

- Rezic I. Determination of engineered nanoparticles on textiles and in textile wastewaters. *Trends Anal Chem*. 2011; Vol. 30 (7): 1159–67.
- Blaser S.A., Scheringer M., MacLeod M., Hungerbuhler K. Estimation of cumulative aquatic exposure and risk due to silver: contribution of nano-functionalized plastics and textiles. *Sci Total Environ*. 2008; Vol. 390 (2–3): 396–409.
- Marambio-Jones C., Hoek E.M.V. A review of the antibacterial effects of silver nanomaterials and potential implications for human health and the environment. *J Nanopart Res*. 2010; Vol. 12 (5): 1531–51.
- Savage N., Diallo M.S. Nanomaterials and water purification: opportunities and challenges. *J Nanopart Res*. 2005; Vol. 7 (4–5): 331–42.
- Fabrega J., Luoma S.N., Tyler C.R., Galloway T.S. et al. Silver nanoparticles: behaviour and effects in the aquatic environment. *Environ Int*. 2011; Vol. 37 (2): 517–31.
- Vejerano E.P., Leon E.C., Holder A.L., Marr L.C. Characterization of particle emissions and fate of nanomaterials during incineration. *Environ Sci Nano*. 2014; Vol. 1 (2): 133–43.
- Hansen S.F., Michelson E.S., Kamper A., Borling P. et al. Categorization framework to aid exposure assessment of nanomaterials in consumer products. *Ecotoxicology*. 2008; Vol. 17 (5): 438–47.
- Christensen F.M., Johnston H.L., Stone V., Aitken R.J. et al. Nanosilver – feasibility and challenges for human health risk assessment based on open literature. *Nanotoxicology*. 2010; Vol. 4 (3): 284–95.
- Sheehy K., Casey A., Murphy A., Chambers G. Antimicrobial properties of nano-silver: a cautionary approach to ionic interference. *J Colloid Interface Sci*. 2015; Vol. 443 (1): 56–64.
- Gliga A.R., Skoglund S., Wallinder I.O., Fadeel B., Karlsson H.L. Size-dependent cytotoxicity of silver nanoparticles in human lung cells: the role of cellular uptake, agglomeration and Ag release. *Part Fibre Toxicol*. 2014; Vol. 11: 11.
- Hussain S.M., Hess K.L., Gearhart J.M., Geiss K.T. et al. In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol in Vitro*. 2005; Vol. 19 (7): 975–83.
- Powers C.M., Badireddy A.R., Ryde I.T., Seidler F.J. et al. Silver nanoparticles compromise neurodevelopment in PC12 cells: critical contributions of silver ion, particle size, coating, and composition. *Environ Health Perspect*. 2011; Vol. 119 (1): 37–44.
- Stensberg M.C., Wei Q., McLamore E.S., Porterfield D.M. et al. Toxicological studies on silver nanoparticles: challenges and opportunities in assessment, monitoring and imaging. *Nanomedicine (Lond)*. 2011; Vol. 6 (5): 879–98.
- Lapresta-Fernandez A., Fernandez A., Blasco J. Nanoecotoxicity effects of engineered silver and gold nanoparticles in aquatic organisms. *Trends Anal Chem*. 2012; Vol. 32 (2): 40–59.
- Sung J.H., Ji J.H., Park J.D., Yoon J.U. et al. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles. *Toxicol Sci*. 2009; Vol. 108 (2): 452–61.
- Sung J.H., Ji J.H., Yoon J.U., Kim D.S. et al. Lung function changes in Sprague-Dawley rats after prolonged inhalation exposure to silver nanoparticles. *Inhal Toxicol*. 2008; Vol. 20 (6): 567–74.
- Korani M., Rezayat S.M., Gilani K., Arbabi Bidgoli S. et al. Acute and subchronic dermal toxicity of nanosilver in guinea pig. *Int J Nanomed*. 2011; Vol. 6: 855–862.
- Shumakova A.A., Smirnova V.V., Tananova O.N., Trushina E.N. et al. Toxicological sanitary characterization of silver nanoparticles introduced in gastrointestinal tract of rats. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (6): 9–18. (in Russian)
- Hong J.S., Kim S., Lee S.H., Jo E. et al. Combined repeated-dose toxicity study of silver nanoparticles with the reproduction/developmental toxicity screening test. *Nanotoxicology*. 2014; Vol. 8 (4): 349–62.
- Kim Y.S., Kim J.S., Cho H.S., Rha D.S. et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats. *Inhal Toxicol*. 2008; Vol. 20 (6): 575–83.
- Park E.J., Bae E., Yi J., Kim Y., Choi K. et al. Repeated-dose toxicity and inflammatory responses in mice by oral administration of silver nanoparticles. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2010; Vol. 30 (2): 162–8.
- Van der Zande M., Vandebriel R.J., Doren E.V., Kramer E. et al. Distribution, elimination, and toxicity of silver nanoparticles and silver ions in rats after 28-day oral exposure. *ACS Nano*. 2012; Vol. 6 (8): 7427–42.
- Lubick N. Nanosilver toxicity: ions, nanoparticles – or both? *Environ Sci Technol*. 2008; Vol. 42 (23): 8617.
- Xiu Z.M., Zhang Q.B., Puppala Y.L., Colvin V.L. et al. Negligible particle-specific antibacterial activity of silver nanoparticles. *Nano Lett*. 2012; Vol. 12 (8): 4271–75.
- Choi O., Deng K.K., Kim N.J., Ross L. et al. The inhibitory effects of silver nanoparticles, silver ions, and silver chloride colloids on microbial growth. *Water Res*. 2008; Vol. 42 (12): 3066–74.
- Onishchenko G.G., Tutelyan V.A., Gmoshinsky I.V., Khotimchenko S.A. Development of nanomaterials and nanotechnology safety control system in Russian Federation. *Gigiena i Sanitariia [Hygiene and Sanitation]*. 2013; Vol. 1: 4–11. (in Russian)
- Shumakova A.A., Arianova E.A., Shipelin V.A., Sidorova Ju.S. et al. Toxicological assessment of nanostructured silica. I. Integral indices, adducts of DNA, tissue thiols and apoptosis in liver. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (3): 52–62. (in Russian)
- Stuart C.A., Twistelton R., Nicholas M.K., Hide D.W. Passage of cow's milk proteins in breast milk. *Clin Allergy*. 1984; Vol. 14 (6): 533–5.
- Raspopov R.V., Trushina E.N., Gmoshinsky I.V., Khotimchenko S.A. Bioavailability of nanoparticles of ferric oxide when used in nutrition. Experimental results in rats. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (3): 25–30. (in Russian)
- Raspopov R.V., Trushina E.N., Mustafina O.K., Tananova O.N. et al. Characteristic of efficiency experimental evaluation zinc oxide nanoparticles use in nutrition experiments in the laboratory animals. *Vopr. Pitan. [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (5): 39–44. (in Russian)
- Mazo V.K., Morozov I.A., Shirina L.I. Uptake of protein macromolecules in gastrointestinal tract of mammals. *Uspechy fiziologicheskikh nauk*. 1989; Vol. 20 (3): 65–85. (in Russian)
- Udall J.N., Pang K., Fritze L., Kleinman R., Walker W.A. Development of gastrointestinal mucosal barrier. I. The effect of age on intestinal permeability to macromolecules. *Pediatr Res*. 1981; Vol. 15 (3): 241–4.
- Shrivastava S., Bera T., Singh S.K., Singh G. et al. Characterization of antiplatelet properties of silver nanoparticles. *ACS Nano*. 2009; Vol. 3 (6): 1357–64.
- Raspopov R.V., Arianova E.A., Trushina E.N., Maltsev G.Yu. et al. Zero valent selenium nanoparticles bioavailability estimation in rats. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2011; Vol. 80 (4): 36–41. (in Russian)

Для корреспонденции

Тутельян Алексей Викторович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий отделом молекулярной иммунологии, инфектологии и фармакотерапии ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Д. Рогачева» Минздрава России
 Адрес: 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. За
 Телефон: (495) 305-57-55
 E-mail: bio-tav@yandex.ru

Г.М. Хасанова^{1, 2}, А.В. Тутельян^{3, 4}, А.Н. Хасанова²

Фактическое питание пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом

Actual nutrition of patients suffered from hemorrhagic fever with renal syndrome

G.M. Khasanova^{1, 2}, A.V. Tutelyan^{3, 4}, A.N. Khasanova²

- ¹ ФГБОУ ВПО Башкирский государственный университет», Уфа
- ² ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа
- ³ ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва
- ⁴ ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва
- ¹ Bashkir State University, Ufa
- ² Bashkir State Medical University, Ufa
- ³ Central Research Institute of Epidemiology, Moscow
- ⁴ Federal Research and Clinical Center Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, Moscow

Цель исследования – изучить фактическое питание и связи его состава с развитием артериальной гипертонии у пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом (ГЛПС). Под наблюдением находились 296 мужчин в возрасте 20–59 лет, перенесших ГЛПС в период от 1 года до 6 лет. У 49 из них отмечали развитие артериальной гипертонии (АГ), которой не было до ГЛПС. Оценку характера питания проводили методом анализа частоты потребления пищевых продуктов. Был использован российский вопросник, разработанный Институтом питания РАМН (1997 г.). Фактическое питание мужчин, перенесших ГЛПС, характеризуется избыточным потреблением холестерина, жиров, в основном за счет насыщенных жирных кислот, недостаточным содержанием полиненасыщенных жирных кислот, избыточным потреблением моно- и дисахаридов, преобладанием в рационе белков животного происхождения над растительными. Более выраженные атерогенные отклонения от норм рационального питания отмечены во всех возрастных группах больных АГ, перенесших ГЛПС, причем максимально они проявляются после 40 лет. Пациенты с АГ, перенесшие ГЛПС, достоверно больше потребляли алкоголь, чем их сверстники без АГ. Таким образом, в развитии АГ у лиц, перенесших ГЛПС, существенная роль отводится фактору питания, что указывает на необходимость проведения коррекции химического состава рациона реконвалесцентов с ГЛПС.

Ключевые слова: геморрагическая лихорадка с почечным синдромом, белки, жиры, углеводы, алкоголь, холестерин, калорийность

The aim of the article is to study actual ration of patients suffered from hemorrhagic fever with renal syndrome (HFRS) and its interaction with the development of arterial hypertension (AH). 296 men aged 20–59 suffered from HFRS were under the care of physician within the period of 1 to 6 years. Among this group 49 cases of arterial hypertension have been registered after HFRS. Frequency method of food product consumption was used to define nutrition. A Russian questionnaire published by Institute of Nutrition (1997) was used. Actual nutrition in men suffered from HFRS is marked by basic nutrients unbalance that is: excessive cholesterol and fat consumption (due to saturated fatty acid), polyunsaturated fatty acid deficiency, sugar overuse and animal protein prevalence over vegetable proteins in patient ration. Atherogenic shift in a ration of patients with AH and suffered from HFRS has been exposed more strongly in all aged group but mostly evident in patients aged 40 and after. Alcohol consumption in men with AH and suffered from HFRS is higher than in healthy peers. Interaction between atherogenic unbalance on the main nutrients in patients with HFRS and arterial hypertension has been defined. Consumatory behavior correction is to be taken to prevent arterial hypertension in recovered patients suffered from HFRS.

Keywords: hemorrhagic fever with renal syndrome, proteins, fats, carbohydrates, alcohol, calorie intake

Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом (ГЛПС) в России занимает первое место среди природно-очаговых инфекций. На территории Республики Башкортостан (РБ) расположен один из самых крупных и активных очагов ГЛПС. Ежегодно в РБ заболевает ГЛПС 1,5–2,5 тыс. человек, что составляет 40–60% заболеваемости по Российской Федерации [1, 2]. ГЛПС поражает, как правило, лиц молодого трудоспособного возраста и потому представляет не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему.

Период поздней реконвалесценции ГЛПС характеризуется стойкими патологическими изменениями со стороны сердечно-сосудистой системы [артериальная гипертензия (АГ), миокардиодистрофия, миокардит], почек (тубулоинтерстициальные дисфункции), печени (неспецифический реактивный гепатит); комплексом гормонально-метаболических нарушений (гиперинсулинемия, гиперурикемия, дислипидемия), укладывающихся в рамки метаболического синдрома – патогенетического фактора многих заболеваний [3].

Связь характера питания с развитием АГ у пациентов, перенесших ГЛПС, не изучена. Вместе с тем популяционные исследования установили определенные корреляционные связи между структурой питания населения и заболеваемостью гипертонической болезнью [4], доказана связь витаминно-микроэлементного баланса с цитокиновым статусом у больных ГЛПС [5]. Регионы в России существенно различаются по почвенно-климатическим, демографическим характеристикам, финансовым возможностям, объемам выращиваемой сельскохозяйственной продукции, а также показателям заболеваемости, смертности,

распределению населения по группам здоровья и др. В связи с этим в каждом регионе требуется углубленное изучение ситуации с питанием и здоровьем и установление местных приоритетов [6].

Цель исследования – изучение фактического питания и связи его состава с развитием АГ у пациентов, перенесших ГЛПС.

Материал и методы

Исследовано фактическое питание 296 мужчин в возрасте 20–59 лет, перенесших ГЛПС в период от 1 года до 6 лет. У 49 из них отмечалось развитие АГ, которой не было до ГЛПС. К группе больных АГ относили лиц, имевших артериальное давление от 140/90 мм рт.ст., а также принимавших гипотензивные препараты в течение двух последних недель от момента исследования. Для выявления особенностей в питании все обследованные были разделены на возрастные группы: 20–29, 30–39, 40–49 и 50–59 лет.

Характер питания населения оценивали методом анализа частоты потребления пищевых продуктов. Был использован российский вопросник, разработанный НИИ питания [7]. С целью уточнения вида продукта и размера съеденных порций использовали муляжи предварительно взвешенных и готовых к употреблению продуктов питания; специальную мерную столовую посуду и приборы (тарелки, чашки, стаканы, ложки и др.) с известным объемом; упаковки и этикетки имеющихся в продаже пищевых продуктов, на которых указаны наименование, масса, пищевая ценность продукта. Была предусмотрена возможность дополнять вопросник про-

дуктами, которые, по мнению испытуемого, вносят существенный вклад в его питание.

Химический состав пищевых продуктов и блюд рассчитывали с учетом сохранности пищевых веществ при том или ином виде тепловой обработки [8].

Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета программ Microsoft Office (1997) с вычислением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической (m), среднего квадратичного отклонения (σ), достоверности различий (p) с помощью параметрического критерия Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

Результаты исследования энергетической ценности рациона (табл. 1 и 2) показали, что питание мужчин с АГ было более калорийным ($p < 0,05$), чем у пациентов без АГ, во всех группах, в то же время калорийность рационов соответствовала рекомендуемым нормам потребления для лиц с II группой физической активности [9] или незначительно их превышала.

Во всех возрастных группах потребление белка пациентами с АГ, перенесшими ГЛПС, не отличалось от такового в группе пациентов без АГ. В то же время потребление белков животного происхождения пациентами с АГ в возрастных группах 20–29, 40–49 и 50–59 лет было больше, чем белков растительного происхождения (см. табл. 1). При этом доля животных белков в структуре общего потребления белка была незначительно больше (до 10%, $p < 0,05$) среди пациентов с АГ в возрастных группах 20–29 и 40–49 лет (см. табл. 2).

Суммарное содержание жиров в рационе мужчин с АГ, перенесших ГЛПС, было больше, чем у мужчин без АГ во всех возрастных группах (см. табл. 1). Наши данные согласуются с данными других авторов [10]. Потребление насыщенных жирных кислот лицами с АГ было достоверно ($p < 0,05$) больше, чем у мужчин без АГ, также во всех возрастных группах (см. табл. 1). Доля насыщенных жирных кислот в суммарном поступлении жиров с рационом мужчин 20–59 лет, страдающих АГ, была больше, эта тенденция имела место во всех возрастных группах. Отношение полиненасыщенных жирных кислот к насыщенным жирным кислотам у лиц с АГ было

Таблица 1. Потребление пищевых веществ (в граммах) и энергетическая ценность рациона мужчин 20–59 лет, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) артериальной гипертензии ($M \pm m$)

Показатель	Возраст обследованных, годы									
	20-29		30-39		40-49		50-59		20-59	
<i>n</i>	45	4	63	12	71	16	68	17	247	49
Наличие АГ	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+
Белок, всего	94,4± 2,7	98,8± 3,0	97,7± 4,3	99,3± 2,7	92,2± 2,6	94,3± 3,2	85,9± 4,2	88,7± 3,0	92,5± 3,5	95,3± 2,9
Животный белок	60,4± 1,9	66,7± 1,7*	65,9± 2,2	69,3± 1,4	62,7± 1,1	65,9± 0,9*	59,4± 1,1	63,4± 0,9*	62,1± 1,1	66,3± 1,3*
Растительный белок	34,0± 1,6	32,1± 2,1	31,8± 1,9	30,0± 3,5	29,5± 1,2	28,4± 0,9	26,5± 2,9	25,3± 1,8	30,9± 1,9	29,7± 2,6
Жиры, всего	110,2± 0,9	112,8± 0,7*	109,3± 1,2	114,1± 1,9*	107,2± 0,9	110,4± 1,1*	99,8± 0,9	101,4± 0,6*	106,6± 0,8	109,7± 0,9*
Насыщенные жирные кислоты	47,2± 0,7	49,9± 0,8*	46,3± 1,1	49,2± 0,6*	45,9± 0,8	48,6± 0,9*	43,6± 0,9	46,8± 1,1*	45,7± 0,8	48,6± 0,9*
Полиненасыщенные жирные кислоты	16,5± 1,1	15,3± 0,6	16,9± 0,4	15,5± 0,6	15,7± 0,7	14,3± 1,1	11,4± 0,8	10,1± 0,4	15,1± 0,6	13,8± 1,1
Углеводы, всего	340,5± 2,2	347,2± 2,1*	334,8± 2,1	339,2± 2,0	317,8± 1,9	324,1± 1,8*	269,8± 1,9	275,6± 1,5	315,7± 1,4	321,5± 1,8*
Моно- и дисахариды	84,3± 3,4	102,1± 3,2*	88,7± 3,9	109,4± 3,6*	97,6± 2,4	110,2± 2,2*	73,8± 2,6	86,8± 3,5*	86,1± 3,2	102,3± 2,9*
Крахмал	200,8± 7,2	168,7± 6,4*	198,4± 5,7	157,9± 4,9*	172,3± 3,1	162,3± 2,4*	156,4± 2,8	148,9± 2,2*	181,9± 4,7	159,5± 3,8*
Холестерин	0,373± 0,016	0,421± 0,014*	0,479± 0,064	0,501± 0,053	0,365± 0,019	0,449± 0,014	0,353± 0,017	0,405± 0,015*	0,392± 0,013	0,443± 0,015*
Алкоголь	2,1± 0,9	9,1± 1,1*	3,5± 0,8	8,5± ±0,7*	2,4± 0,7	5,8± 0,6*	1,9± 0,5	4,5± 0,6*	2,5± 0,7	6,9± 0,9*
Энергетическая ценность, ккал	2822± 41	2942± 37*	2814± 32	2918± 21*	2695± 28	2783± 22*	2400± 22	2468± 20*	2682± 25	2777± 27*

Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$) от показателя пациентов соответствующей возрастной группы без артериальной гипертензии.

Таблица 2. Потребление пищевых веществ с рационом (в %) пациентами, перенесшими геморрагическую лихорадку с почечным синдромом, в зависимости от наличия (+) или отсутствия (-) артериальной гипертензии ($M \pm m$)

Показатель	Возраст обследованных, годы									
	20-29		30-39		40-49		50-59		20-59	
<i>n</i>	45	4	63	12	71	16	68	17	247	49
Наличие АГ	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+	АГ-	АГ+
Белки растительные/белок общий	36,1± 1,6	32,5± 1,2	32,5± 1,1	30,2± 1,4	31,9± 1,9	30,1± 1,2	30,9± 1,2	28,5± 1,1	33,4± 1,4	31,1± 1,2
Белки животные/белок общий	63,9± 1,1	67,5± 1,2*	67,4± 1,5	69,8± 1,4	68,1± 0,6	69,8± 0,4*	69,2± 0,6	71,4± 0,7	67,1± 0,8	69,6± 0,7*
НЖК/жиры	42,8± 0,6	44,2± 0,7	42,1± 0,4	43,1± 0,5	42,8± 0,7	44,0± 0,6	43,6± 0,8	46,1± 0,7*	42,8± 0,4	44,3± 0,5*
ПНЖК/жиры	14,9± 0,4	13,5± 0,5*	15,5± 0,6	13,5± 0,6*	14,6± 0,4	12,9± 0,5*	11,4± 0,4	9,9± 0,3*	14,1± 0,5	12,5± 0,4*
ПНЖК/НЖК	34,9± 1,2	30,6± 1,4*	36,5± 1,6	31,5± 1,1*	34,2± 1,6	29,4± 1,4*	26,1± 1,2	21,5± 1,4*	33,1± 1,3	28,4± 1,4*
Моносахариды/углеводы	24,7± 1,6	29,4± 1,4*	26,5± 1,9	32,2± 1,8*	30,7± 1,6	34,0± 1,5	27,3± 1,2	31,5± 1,1*	27,2± 1,4	31,8± 1,3*
Крахмал/углеводы	58,9± 2,1	48,5± 1,9*	59,2± 3,1	46,5± 2,4*	54,2± 1,1	50,1± 1,2*	57,9± 1,3	54,1± 1,2*	57,6± 2,1	49,6± 1,8*

Примечание. * – достоверность различия ($p < 0,05$) от показателя пациентов соответствующей возрастной группы без артериальной гипертензии; НЖК – насыщенные жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

достоверно ($p < 0,05$) меньше, чем без АГ, во всех возрастных группах (см. табл. 2).

В целом потребление холестерина у больных АГ, перенесших ГЛПС, достоверно ($p < 0,05$) превышало таковое у лиц без АГ на 14,5%. Эта тенденция имела место во всех возрастных группах, но статистически значимые различия ($p < 0,05$) были выявлены только в возрастных группах 20–29 и 50–59 лет.

Суммарное содержание углеводов в рационе лиц с АГ было достоверно ($p < 0,05$) выше (см. табл. 1). Подобные различия в потреблении зафиксированы только в 20–29 и в 40–49 лет (см. табл. 1). Лица с АГ потребляли достоверно больше сахара во всех возрастных группах ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Доля моно- и дисахаридов в общем содержании углеводов достоверно ($p < 0,05$) больше была у больных АГ в 20–29, 30–39 и в 50–59 лет (см. табл. 2), при этом доля крахмала в общем количестве углеводов у больных АГ была достоверно ($p < 0,05$) меньше во всех возрастных группах (см. табл. 2).

Мужчины с АГ, перенесшие ГЛПС в возрасте 20–59 лет, потребляли в 2,8 раза больше алкоголя по сравнению с лицами без АГ ($p < 0,05$). Подобное распределение потребления алкоголя имело место во всех возрастных группах (см. табл. 1).

В целом анализ фактического питания мужчин, перенесших ГЛПС в возрасте 20–59 лет, показал, что оно характеризуется избыточным потреблением холестерина, жиров, в основном за счет насыщенных жирных кислот, недостаточным содержанием полиненасыщенных жирных кислот, избыточным потреблением моно- и дисахаридов, преобладанием в рационе белков животного происхождения над растительными. Более выраженные отклонения от норм рационального питания отмечены во всех возрастных группах больных АГ, перенесших ГЛПС, причем максимально они проявляются после 40 лет. Потребление алкоголя у пациентов с АГ, перенесших ГЛПС, достоверно больше, чем у их сверстников без АГ.

Таким образом, в развитии АГ у лиц, перенесших ГЛПС, существенная роль отводится фактору питания, что указывает на необходимость проведения коррекции химического состава рациона реконвалесцентов с ГЛПС.

Работа заняла 1-е призовое место в конкурсе научно-исследовательских работ, проводимых в рамках проекта, получившего финансовую поддержку ФГБУ «Российский фонд фундаментальных исследований», проект № 15-04-20833.

Сведения об авторах

Хасанова Гузель Миргасимовна – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры социальной работы ФГБОУ ВПО «Башкирский государственный университет» (Уфа)
E-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Тутельян Алексей Викторович – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора, заведующий отделом молекулярной иммунологии, инфектологии и фармакотерапии ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева» Минздрава России (Москва)

E-mail: bio-tav@yandex.ru

Хасанова Алия Наилевна – студентка V курса лечебного факультета ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Уфа)

E-mail: nail_ufa1964@mail.ru

Литература

1. Хасанова Г.М. Геморрагическая лихорадка с почечным синдромом в республике Башкортостан: современные аспекты патогенеза, клинического течения и реабилитации. Уфа : РИЦ БашГУ, 2011. 241 с.
2. Хасанова Г.М. Особенности заболеваемости геморрагической лихорадкой с почечным синдромом в крупном промышленном городе // Вестн. Башкир. ун-та. 2007. Т. 12, № 1. С. 57–59.
3. Исакова М.А. Патологическая характеристика позднего реконвалесцентного периода у лиц, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом : автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург, 2006. 22 с.
4. Халтаев Н.Г., Жуковский Г.С., Халтаева Е.Д. Возрастная динамика распространенности ишемической болезни сердца, артериальной гипертонии и средний уровень основных факторов риска у мужчин в возрасте 20–69 лет в связи с характером питания // Тер. арх. 1985. № 1. С. 17–22.
5. Хасанова Г.М., Тутельян А.В., Валишин Д.А. Связь витаминно-микроэлементного баланса с цитокиновым статусом при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Рос. иммунол. журн. 2013. Т. 7, № 4 (16). С. 445–450.
6. Тутельян В.А., Суханов Б.П., Васильев А.В. Реализация концепции государственной политики здорового питания населения России на региональном уровне: формирование региональной политики и региональных программ. Методические аспекты разработки и реализации программ. Ч. 1 // Вопр. питания. 2005. Т. 74, № 1. С. 3–9.
7. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Баева В.С., Феоктистова А.И. и др. Разработка метода исследования фактического питания по анализу частоты потребления пищевых продуктов: создание вопросника и общая оценка достоверности метода // Вопр. питания. 1998. № 3. С. 8–13.
8. Скурихин И.М., Нецаев А.П. Все о пище с точки зрения химика : справочное издание. М. : Высш. шк., 1991. 288 с.
9. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации: методические рекомендации 2.3.1.2432-08. М., 2008. 42 с.
10. Калинина А.М., Карамнова Н.С., Концевая А.М., Измайлова О.В. и др. Выявление алиментарно-зависимых факторов риска у больных артериальной гипертонией в амбулаторных условиях // Вопр. питания. 2009. Т. 78, № 3. С. 52–56.

References

1. Khasanova G.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome in republic of Bashkortostan: pathogenesis, clinical progression and rehabilitation. Ufa : Regional Information Centre, Bashkir State University, 2011: 242 p. (in Russian)
2. Khasanova G.M. Hemorrhagic fever with renal syndrome sick rate characteristics in an industrial city. Vestnik Bashkirskogo Universiteta [Bashkir State University, Bulletin]. 2007; Vol. 12 (1): 57–9. (in Russian)
3. Isakova M.A. Pathophysiological characteristic of recovery period in patients suffered from hemorrhagic fever with renal syndrome : Author's abstract. Ekaterinburg, 2006: 22 p. (in Russian)
4. Khaltaev N.G., Zhukovskij G.S., Khaltaeva E.D. Age specific prevalence of ischemia and arterial hypertension and average level of main risk factors in men aged 20–69 in connection with patient ration. Arhiv [Archive]. 1985; Vol. 1: 17–22 (in Russian)
5. Khasanova G.M., Tutelian A.V., Valishin D.A. Vitamin and microelement balance with cytokine status interaction in hemorrhagic fever with renal syndrome. Rossijskij Immunologicheskij Zhurnal [Russian Immunological Journal]. 2013; Vol. 7 [4 (16)]: 445–50 (in Russian)
6. Tutelian A.V., Sukhanov B. P., Vasiljev A. V. State policy implementation of healthy diet concept among Russian people in regions: regional strategy and programmes. Proceedings and programme implementation. Pt 1. Vopr Pitan [Problems of Nutrition]. 2005; Vol. 74 (1): 13–9 (in Russian)
7. Martinchik A.N., Baturin A.K., Baeva V.S., Feoktistova A.I. et al. Actual nutrition method development based on frequency product consumption: questionnaire creation and method reliability assessment. Vopr Pitan [Problems of Nutrition]. 1998; Vol. 3: 8–13 (in Russian)
8. Skurikhin I.M., Nechaev A.P. Complete guide on food viewed by a chemist. Reference book. Moscow : Vysshaya shkola, 1991: 288 p. (in Russian)
9. The norms physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation: 2.3.1.2432-08 guidelines. Moscow, 2008: 42 p. (in Russian)
10. Kalinina A.M., Kalinina A.M., Karamnova N.S., Kontsevaya A.M. et al. Exposein in comditions abulatoty alimentary-dependent risk factors in patients arterial hypertension. Vopr Pitan [Problems of Nutrition]. 2009; V. 78 (3): 52–6 (in Russian)

Для корреспонденции

Мазо Владимир Кимович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма ФГБНУ «НИИ питания»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-71
 E-mail: mazo@ion.ru

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

Генетические модели сахарного диабета 2 типа на мышах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи

Genetic mice models of type 2 diabetes for evaluation of the effectiveness of minor biologically active food substances

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

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
 Institute of Nutrition, Moscow

Данное краткое сообщение посвящено обсуждению моделирования сахарного диабета (СД) 2 типа на генетических линиях мышей, поскольку этих лабораторных животных наряду с генетическими линиями крыс весьма широко используют при экспериментальном моделировании СД 2 типа. В обзоре достаточно подробно рассмотрено моделирование СД 2 типа на мышах, страдающих наследственным ожирением. Дана краткая характеристика конгенной линии мышей ККА^y, страдающих наследственным ожирением и гиперинсулинемией. Подробно описаны особенности моделирования СД 2 типа на мышах линий ob/ob и db/db, фенотип которых проявляется в ожирении, бесплодии, некоторой задержке роста тела в длину, гиперинсулинемии, нарушении иммунитета. У мышей линии ob/ob не синтезируются ни мРНК лептина, ни сам гормон, что ведет к образованию ob фенотипа, тогда как у мышей линии db/db присутствуют 2 мутантные копии гена рецептора лептина, что приводит к постепенному развитию гипергликемии и ожирения с последующей гиперинсулинемией, схожей с СД 2 типа у человека. В качестве перспективной отечественной генетической модели СД 2 типа рассматриваются мутантные мыши линии C57BL/KsLepr db/+, которые несут рецессивный ген leptin receptor-Lepin1b (db). В качестве еще одной альтернативной модели СД 2 типа с ожирением в статье предложены мыши линии TSOD (Tsumura Suzuki, СД с ожирением), проявляющие признаки диабета и ожирения с выраженной гиперинсулинемией и гипертрофией поджелудочной железы. Таким образом, представленные в настоящем обзоре научные сообщения свидетельствуют о достаточно широких возможностях эффективного использования генетических линий мелких лабораторных животных (мышей) для моделирования СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, генетические линии мышей, гипергликемия, ожирение, гиперинсулинемия, специализированные пищевые продукты

This report is devoted to discussion of type 2 diabetes experimental modelling on genetic mice lines. These laboratory animals, the same as genetic rats lines, are usually used in type 2 diabetes experimental modelling. The problem of using mice with genetic obesity in modeling of type 2 diabetes is discussed in details in the review. In this article the authors shortly characterize the congenic line of mice KKA^y, suffering from genetic obesity and hyperinsulinemia. The features of modelling type 2 diabetes using ob/ob and db/db mice are described closely. The phenotype of the animals comes into obesity, infertility, brakes in length growth, hyperinsulinemia and dysimmunity. Neither leptin mRNA, nor the hormone itself are synthesized in ob/ob mice, leading to ob phenotype formation. Whilst db/db mice have two mutant copies of leptin receptor gene, which leads to gradual hyperglycemia and obesity progression, followed by hyperinsulemia similar to human type 2 diabetes. C57BL/KsLeprdb/+ mice with recessive gene leptin receptor-Lepinlb (db) is very perspective genetic type 2 diabetes model developed in Russia. TSOD mice are used as an alternative model (Tsumura Suzuki, diabetes with obesity), showing diabetes and obesity symptoms with marked hyperinsulinemia and pancreatic gland hypertrophy. Thus, presented in this review scientific reports approve wide opportunities of effective usage of genetic lines of small laboratory animals (mice) for type 2 diabetes modelling.

Keywords: type 2 diabetes, genetic mice lines, hyperglycemia, obesity, hyperinsulemia, specialized dietary products

Сахарный диабет (СД) 2 типа, риск возникновения которого напрямую связан с алиментарными факторами, в частности с избыточной энергетической ценностью рациона, представляет серьезную медико-социальную и экономическую проблему, обусловленную значительной распространенностью заболевания (по данным официальной статистики 2013 г., в мире 382 млн больных СД, в Российской Федерации – более 3,7, из них 85–95% – с СД 2 типа), неуклонным ростом числа больных, высокой частотой, тяжестью и прогрессированием различных осложнений. Эффективность методов профилактики и лечения диабета 2 типа может быть существенно повышена включением в персонализированную диетотерапию новых специализированных пищевых продуктов и биологически активных добавок к пище, целенаправленно корректирующих нарушения углеводного и липидного обмена у этих больных. Ассортимент таких продуктов отечественного производства, отвечающих современным требованиям клинической эффективности, подтверждаемым с позиций доказательной медицины, совершенно недостаточен. Соответственно, очевидна актуальность научного обоснования и разработки инновационной технологии получения специализированных пищевых продуктов, составы которых будут включать модифицированные углеводный и жировой компоненты, растительные белки, обладающие гипохолестеринемическими свойствами, органические формы эссенциальных микроэлементов и, что особенно важно, биологически активные минорные компоненты, проявляющие свое специфическое корректирующее действие на углеводный и липидный обмен. Оценка безопасности и эффективности их использования в питании лиц, страдающих СД

2 типа, предполагает стадию экспериментальной оценки *in vivo* с наличием соответствующей биомодели. В нашей предыдущей публикации был дан обзор современных научных работ об использовании генетических линий крыс в качестве моделей СД 2 типа [1]. Данное сообщение посвящено краткому обсуждению моделирования этого заболевания на мышах, поскольку генетические линии этих лабораторных животных, наряду с генетическими линиями крыс, весьма широко используются при экспериментальном моделировании СД 2 типа [2].

Так же как и для крыс, наследственное или индуцируемое высокожировым рационом ожирение является фактором высокого риска развития диабетических проявлений. Общеизвестно, что нарушение в жировой ткани сигнальных путей может повышать резистентность к инсулину и прогрессирующим нарушениям метаболизма, таким как детское ожирение, гиперинсулинемия, СД 2 типа [3]. Соответственно, значительное развитие получило моделирование СД 2 типа на мышах, страдающих наследственным ожирением. У мышей линии KKA^y наличие A^y аллели является причиной ожирения и развития диабета, причем интересно, что KKA^y мыши-самки характеризуются существенно более выраженным нарушением когнитивных функций по сравнению с мышами-самцами [4]. Конгенная линия мышей KKA^y, страдающих наследственным ожирением и гиперинсулинемией, была использована в качестве модели СД 2 типа при тестировании антидиабетического эффекта комплекса альфа-липовой кислоты с гамма-циклодекстраном [5]. Включение в рацион 4-недельных KKA^y мышей-самцов комплекса альфа-липовой кислоты с гамма-циклодекстраном подавляло проявления постпрандиальной гипергликемии и снижало

уровень глюкозы в крови натошак. У мышей этой же линии было показано, что внутрижелудочное введение им в течение 7 сут водорастворимого экстракта культуральной среды гриба *Ganoderma lucidum* препятствует развитию апоптоза и некроптоза в клетках мозга этих животных, подвергнутых гипоксии/ишемии [6].

В качестве экспериментальных моделей СД 2 типа относительно эффективно используются мыши линий ob/ob и db/db. Фенотип мышей линий ob/ob и db/db проявляется в ожирении, бесплодии, некоторой задержке роста тела в длину, гиперинсулинемии, нарушении иммунитета. Вследствие мутаций в промоторной области гена ob полностью блокируется его экспрессия в жировой ткани, и у мышей линии ob/ob не синтезируются ни мРНК лептина, ни сам гормон, что ведет к образованию ob фенотипа [7]. У всех мышей линии ob/ob снижается интенсивность обмена веществ, резко увеличиваются аппетит и потребление пищи [7, 8]. У этих мышей также наблюдается гипертрофия почечной коры и повышенный уровень в плазме крови кортикостерона – факторов риска развития инсулиновой резистентности и гипергликемии [9–12]. Диабетические мыши ob/ob и 57B16 wild-type мыши с ожирением были использованы в исследовании, направленном на выявление связи воспаления в скелетных мышцах и чувствительностью к инсулину, в котором, в частности, было показано, что воспаление в скелетных мышцах чаще всего возрастает при наличии СД 2 типа [13]. Это исследование свидетельствует о том, что опосредованная моноцитарным хемотаксическим фактором-1 аккумуляция макрофагов в скелетных мышцах играет определенную роль в этиологии СД 2 типа.

C57BL/KsJ-lept db-lept db (db/db) мыши имеют 2 мутантные копии гена рецептора лептина, что приводит к постепенному развитию гипергликемии и ожирения с последующей гиперинсулинемией, схожей с СД 2 типа у человека [14]. У мышей этой линии развитие диабетических симптомов начинается приблизительно в 6-недельном возрасте, к 12-й неделе симптомы становятся явными [15]. У мышей db/db наблюдается существенно более выраженное повышение посттравматических маркеров воспаления по сравнению с мышцами db/+, имеющими 1 мутантную и 1 нормальную копию гена лептина [16].

Влияние физической нагрузки на уровень глюкозы у мышей линии db/db было исследовано в работе [14]. Диабетические C57BL/KsJ-lept db-lept db мыши и контрольные тощие мыши db/+ в течение 30 мин находились в движении на беговой дорожке. У db/db мышей после физической нагрузки уровень глюкозы в плазме был заметно выше, а у контрольных мышей изменений уровня глюкозы не наблюдалось. Предполагается,

что у db/db диабетических мышей гипергликемия после 30-минутного бега, по-видимому, может быть связана с повышенной секрецией эндогенного кортикостерона и экспрессией фосфоенолпируват-карбоксикиназы и 11-β-гидроксистероид дегидрогеназы типа 1. Самцы и самки этой же генетической линии мышей были использованы в работе [17] при тестировании супрессирующего действия метформина на опухолевый рост печени, индуцируемый однократной внутрибрюшинной инъекцией диэтилнитрозамина. Потребление метформина существенно ослабляло предраковое поражение печени и ингибировало клеточную неоплазию этого органа. Имело место снижение уровня инсулина в сыворотке, снижение инсулиновой резистентности, ингибирование фосфорилирования серин-треониновой протеинкиназы Akt, серин-треониновой протеинкиназы mTOR (мишени иммунодепрессанта рапамицина у млекопитающих, регулирующей клеточный рост) и киназы p70S6. Уровень сывороточного лептина при этом снижался, а уровень адипонектина возрастал. Полученные результаты свидетельствуют о том, что метформин препятствует опухолевому росту печени путем повышения чувствительности к инсулину, ингибированием активации сигнального пути Akt/mTOR/p70S6 и улучшением адипокинового имбаланса.

В работе [18] было проведено сравнительное исследование влияния перорального приема мышьяка на C57BLKS/J (db/m) мышей и диабетических C57BKS/Leprdb (db/db) мышей. Токсичность мышьяка проявилась в окислительных воздействиях, повреждении ДНК и воспалении, отмечаемых у животных обеих групп. У db/m мышей не изменилась толерантность к глюкозе, но также наблюдались дисфункция панкреатических β-клеток и увеличение глюконеогенеза. У диабетических db/db мышей толерантность к глюкозе нарушилась, что, по мнению авторов работы, стало причиной дисфункции β-клеток и возрастания глюконеогенеза.

Новое антигипергликемическое средство было протестировано на диабетических мышцах самцах линии db/db (C57BLKS/J-lepr db /lepr db), а также на тощих db/m мышцах (C57BLKS/J-lepr db/+), которых использовали в качестве контрольной группы [19]. При применении этих моделей СД 2 типа и ожирения выявлены существенное уменьшение сердечно-сосудистых нарушений, коррекция сосудистой дисфункции и положительное влияние на сниженные когнитивные функции при использовании тестируемого препарата.

Диабетические Aston db/db мыши были использованы для тестирования глюкозопонижающего и инсулинотропного действия ацетилированного глюкагонподобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулинотропного полипептида

(GIP) [20]. В субхроническом эксперименте исследованы гомеостаз глюкозы, секреция инсулина, потребление пищи, ростовые показатели и установлена эффективность совместного введения GLP-1 и GIP пептидов.

Перспективной отечественной генетической моделью СД 2 типа, пригодной для апробации разных методов терапии СД 2 типа, по мнению авторов работ [21, 22], являются мутантные мыши линии C57BL/KsLepr db/+. Мутантные мыши C57BL/KsJYLepr^{+/+}(B/Ks-Leprdb/+) несут рецессивный ген *leptin receptor-Lepinb (db)* (8-я группа сцепления, 4-я хромосома). Ген *db* в гомозиготном состоянии вызывает диабет, сходный с *diabetes mellitus* с дегрануляцией β -клеток в островках панкреатической железы, но без дефицита инсулина. Гомозиготные мутантные мыши линии C57BL/KsLepr db/+ отвечают требованиям, предъявляемым к генетической модели СД 2 типа, воспроизводя стадийность заболевания. В крови этих мышей установлено высокое содержание глюкозы и гликозилированного гемоглобина, отмечаются полиурия, полифагия, полидипсия и нарастающее ожирение, а также морфологические изменения в инсулярных островках поджелудочной железы (гиперплазия, а затем атрофия), жировая дистрофия печени и гипоплазия ткани селезенки и лимфатического узла. На этой модели были продемонстрированы восстановление нарушенных рецептор-зависимых взаимодействий и коррекция иммунных нарушений путем введения мононуклеарной фракции клеток костного мозга от здоровых доноров-мышей линии B10 GFP [21].

В качестве модели СД 2 типа с ожирением могут быть использованы мыши линии TSOD (Tsumura Suzuki, СД с ожирением), проявляющие признаки диабета и ожирения с выраженной гиперинсулинемией и гипертрофией поджелудочной железы. TSOD мыши страдают как резистентностью к инсулину, так и ослаблением секреции инсулина, стимулированной глюкозой. Гипергликемия и ожирение четко контролируются различными комбинациями генетических локусов у этой модели мышей [23]. Уже в возрасте 5 нед у TSOD мышей увели-

чиваются масса тела и уровень общего холестерина в плазме крови по сравнению с контрольными животными – TSNO мышами (без ожирения), но не гипергликемия или снижение толерантности к глюкозе. Тем не менее уровень октадекадиеновой кислоты (tHODE) – биомаркера окислительного стресса у TSOD – мышей увеличен по сравнению с контрольными мышами того же возраста. TSOD мыши, прежде чем у них начинают развиваться признаки диабета, подвергается окислительному стрессу, и предполагается, что последний является инициатором развития диабета у мышей этой линии [24].

Данные о развитии инсулиновой резистентности в раннем возрасте и непереносимости глюкозы в последующем были получены в опытах с мышами, дефицитными по фосфатазе MAP-киназы (МКР5) [25]. Полученные результаты, по мнению авторов этой работы, свидетельствуют о том, что воспаление в жировой ткани и развитие метаболических нарушений находятся под жестким контролем МКР5-фермента, регулирующего врожденный иммунный ответ [26].

Таким образом, представленные в настоящем обзоре и нашей предыдущей публикации [1] научные сообщения свидетельствуют о достаточно широких возможностях эффективного использования генетических линий мелких лабораторных животных (крыс и мышей) для моделирования СД 2 типа. Стадия доклинической оценки разрабатываемых специализированных пищевых продуктов антидиабетического действия и/или их ингредиентов является необходимым и очень ответственным этапом, предшествующим их клинической апробации [27]. Очевидно, что научно-практическая значимость этого этапа в решающей степени зависит от корректно подобранной биомодели СД 2 типа, воспроизводящей клинические, биохимические и морфологические нарушения, характерные для данного заболевания.

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

Сведения об авторах

Мазо Владимир Кимович – доктор биологических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: mazo@ion.ru

Сидорова Юлия Сергеевна – кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

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

E-mail: kochetkova@ion.ru

Литература

1. Мазо В.К., Мурашев А.Н., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н. и др. Генетические модели диабета типа 2 на крысах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 6. С. 25–31.
2. King Aileen J.F. The use of animal models in diabetes research // *Br. J. Pharmacol.* 2012. Vol. 166, N 3. P. 877–894.
3. Francesca Favaretto, Gabriella Milan, Gayle B. Collin, Jan D. Marshall et al. GLUT4 defects in adipose tissue are early signs of metabolic alterations in Alms1 GT/GT, a mouse model for obesity and insulin resistance // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, Is. 10. Article ID e10954. URL: www.plosone.org.
4. Sakata A., Mogi M., Iwanami J. Female exhibited severe cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus mice // *Life Sci.* 2010. Vol. 86, N 17–18. P. 638–645.
5. Yuki Naito, Naoko Ikuta, Daisuke Nakata. Antidiabetic effect of the α -lipoic acid γ -cyclodextrin complex // *J. Clin. Biochem. Nutr.* 2014. Vol. 55, N 2. P. 97–102.
6. Meiyuan Xuan, Mari Okazaki, Naohiro Iwata. Chronic treatment with a water-soluble extract from the culture medium of ganoderma lucidum mycelia prevents apoptosis and necroptosis in hypoxia/ischemia-induced injury of type 2 diabetic mouse brain // *Evidence-Based Complement. Altern. Med.* 2015. Article ID 865986. 16 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/865986>.
7. Zhang Y., Proenca R., Maffey M. et al. Position cloning of the mouse obese gene and its human homologue // *Nature*. 1994. Vol. 372. P. 425–432.
8. Pankov Yu. A the ob protein as a product of obese gene expression and some aspects of development of modern endocrinology // *Biochemistry (Moscow)*. 1996. Vol. 61. P. 705–710.
9. Coleman D.L., Burkart D.L. Plasma corticosterone concentrations in diabetic (db) mice // *Diabetologia*. 1977. Vol. 13, N 1. P. 25–26.
10. Masuzaki H., Ogawa Y., Hosoda K. et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasmaleptin levels in Cushing's syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997. Vol. 82, N 8. P. 2542–2547.
11. Naeser P. Adrenal function in the diabetic mutant mouse (gene symbol dbm) // *Acta Physiol. Scand.* 1976. Vol. 98, N 4. P. 395–399.
12. Perello M., Moreno G., Gaillard R.C., Spinedi E. Glucocorticoid-dependency of increased adiposity in a model of hypothalamic obesity // *Neuroendocrinol. Lett.* 2004. Vol. 25, N 1–2. P. 119–126.
13. Patsouris David, Jingwei-Ji Cao, Guillaume Vial. Insulin resistance is associated with MCP1-mediated macrophage accumulation in skeletal muscle in mice and humans // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, Is. 10. P. 1–14. Article ID e110653.
14. Korie B. Brust, Kathryn A. Corbell, Layla Al-Nakkash, Jegannathan Ramesh Babu et al. Expression of gluconeogenic enzymes and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in liver of diabetic mice after acute exercise // *Diabetes Metab. Syndr. Obes: Targets and Therapy*. 2014. Vol. 7. P. 495–504.
15. Sharma A.N., Elased K.M., Garrett T.L., Lucot J. Neurobehavioral deficits in db/db mice // *Physiol. Behav.* 2010. Vol. 101. P. 381–388.
16. Tureyen K., Bowen K., Liang J., Dempsey R.J. et al. Exacerbated brain damage, edema and inflammation in type-2 diabetic mice subjected to focal ischemia // *J. Neurochem.* 2011. Vol. 116, N 4. P. 499–507.
17. Tomohiko Ohno, Masahito Shimizu, Yohei Shirakami. Suppresses Diethylnitrosamine-Induced Liver Tumorigenesis in Obese and Diabetic C57BL/KsJ-+Lepr db /+Lepr db Mice // *PLoS One*. 2015 April 16.
18. Su Liu, Xuechao Guo, Bing Wu, Haiyan Yu et al. Arsenic induces diabetic effects through beta-cell dysfunction and increased gluconeogenesis in mice // *Sci. Rep.* 2014. Vol. 4. Article ID 6894.
19. Bowen Lin, Nobutaka Koibuchi, Yu Hasegawa, Daisuke Sueta et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice // *Cardiovasc. Diabetol.* 2014. Vol. 13. P. 148.
20. Gault V.A., Kerr B.D., Harriott P, Flatt P.R. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose-lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with Type 2 diabetes and obesity // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2011. Vol. 121. P. 107–117.
21. Степанова О.И., Онищенко Н.А., Абдрашитова Э.Х., Степанова Е.А. и др. Мононуклеарная фракция клеток костного мозга мышей линии B.0.GPF нормализует углеводный обмен у мышей линии c57bl/ksjyleprdb/+ с моделью сахарного диабета 2 типа // *Биомедицина*. 2008. Т. 1, № 1. С. 26–35.
22. Степанова О.И., Каркищенко В.Н., Баранова О.В. Генетическая модель сахарного диабета 2 типа на мутантных мышах линии c57bl/ksjyleprdb/+ // *Биомедицина*. 2009. Т. 2, № 2. С. 28–40.
23. Hirayama I., Yi Z., Izumi S., Arai I. et al. Genetic analysis of obese diabetes in the TSOD mouse // *Diabetes*. 1999. Vol. 48, N 5. P. 1183–1191.
24. Kazutoshi Murotomi, Aya Umeno, Mayu Yasunaga. Type 2 diabetes model TSOD mouse is exposed // *Clin. Biochem. Nutr.* 2014. Vol. 55, N 3. P. 216–220.
25. Yongliang Zhang, Thang Nguyen, Peng Tang. Regulation of adipose tissue inflammation and insulin resistance by MAP kinase phosphatase 5 // *JBC Papers in Press*. 2015. April 28. URL: www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M115.660969.
26. Yongliang Zhang, Hong Ying Teh, Richard Flavell, Chen Dong. MAP kinase phosphatase 5 regulates innate immune response to influenza via type1 interferon // *J. Immunol.* 2012. Vol. 188. P. 108.
27. Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Саркисян В.А. и др. Алгоритм оценки антидиабетической активности инновационных ингредиентов // *Материалы Международной конференции новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии (Гурзуф, 02–12 июня 2015 г.)*. 2015. С. 202–209.

References

1. Mazo V.K., Murashev A.N., Sidorova Yu.S., Zorin S.N. et al. Genetic rat models of type 2 diabetes for evaluation the effectiveness of minor biologically active food substances. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (6): 25–31. (in Russian)
2. King Aileen J.F. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol.* 2012; Vol. 166 (3): 877–94.
3. Francesca Favaretto, Gabriella Milan, Gayle B. Collin, Jan D. Marshall et al. GLUT4 defects in adipose tissue are early signs of metabolic alterations in Alms1 GT/GT, a mouse model for obesity and insulin resistance. *PLoS One*. 2014 Oct; Vol. 9 (10). Article ID e10954. URL: www.plosone.org.
4. Sakata A., Mogi M., Iwanami J. Female exhibited severe cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus mice. *Life Sci.* 2010; Vol. 86 (17–18): 638–45.
5. Yuki Naito, Naoko Ikuta, Daisuke Nakata. Antidiabetic effect of the α -lipoic acid γ -cyclodextrin complex. *J Clin Biochem Nutr.* 2014; Vol. 55 (2): 97–102.
6. Meiyuan Xuan, Mari Okazaki, Naohiro Iwata. Chronic treatment with a water-soluble extract from the culture medium of ganoderma lucidum mycelia prevents apoptosis and necroptosis in hypoxia/ischemia-induced injury of type 2 diabetic mouse brain. *Evidence-Based Complement Altern Med.* 2015. Article ID 865986: 16 p. URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/865986>.
7. Zhang Y., Proenca R., Maffey M. et al. Position cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*. 1994; Vol. 372: 425–32.
8. Pankov Yu. A the ob protein as a product of obese gene expression and some aspects of development of modern endocrinology. *Biochemistry (Moscow)*. 1996; Vol. 61: 705–10.

9. Coleman D.L., Burkart D.L. Plasma corticosterone concentrations in diabetic (db) mice. *Diabetologia*. 1977; Vol. 13 (1): 25–6.
10. Masuzaki H., Ogawa Y., Hosoda K. et al. Glucocorticoid regulation of leptin synthesis and secretion in humans: elevated plasmaleptin levels in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; Vol. 82 (8): 2542–47.
11. Naeser P. Adrenal function in the diabetic mutant mouse (gene symbol dbm). *Acta Physiol Scand*. 1976; Vol. 98 (4): 395–9.
12. Perello M., Moreno G., Gaillard R.C., Spinedi E. Glucocorticoid-dependency of increased adiposity in a model of hypothalamic obesity. *Neuroendocrinol Lett*. 2004; Vol. 25 (N 1–2): 119–26.
13. Patsouris David, Jingwei-Ji Cao, Guillaume Vial. Insulin resistance is associated with MCP1-mediated macrophage accumulation in skeletal muscle in mice and humans. *PLoS One*. 2014; Vol. 9 (10): 1–14. Article ID e110653.
14. Korie B. Brust, Kathryn A. Corbell, Layla Al-Nakkash, Jeganathan Ramesh Babu et al. Expression of gluconeogenic enzymes and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in liver of diabetic mice after acute exercise. *Diabetes Metab Syndr Obes Targets and Therapy*. 2014; Vol. 7: 495–504.
15. Sharma A.N., Elased K.M., Garrett T.L., Lucot J. Neurobehavioral deficits in db/db mice. *Physiol Behav*. 2010; Vol. 101: 381–8.
16. Tureyen K., Bowen K., Liang J., Dempsey R.J. et al. Exacerbated brain damage, edema and inflammation in type-2 diabetic mice subjected to focal ischemia. *J Neurochem*. 2011; Vol. 116 (4): 499–507.
17. Tomohiko Ohno, Masahito Shimizu, Yohei Shirakami. Suppresses Diethylnitrosamine-Induced Liver Tumorigenesis in Obese and Diabetic C57BL/KsJ- $+$ Lepr db $+$ /Lepr db Mice. *PLoS One*. 2015 April 16.
18. Su Liu, Xuechao Guo, Bing Wu, Haiyan Yu et al. Arsenic induces diabetic effects through beta-cell dysfunction and increased gluconeogenesis in mice. *Sci Rep*. 2014; Vol. 4. Article ID 6894.
19. Bowen Lin, Nobutaka Koibuchi, Yu Hasegawa, Daisuke Sueta et al. Glycemic control with empagliflozin, a novel selective SGLT2 inhibitor, ameliorates cardiovascular injury and cognitive dysfunction in obese and type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2014; Vol. 13: 148.
20. Gault V.A., Kerr B.D., Harriott P, Flatt P.R. Administration of an acylated GLP-1 and GIP preparation provides added beneficial glucose-lowering and insulinotropic actions over single incretins in mice with Type 2 diabetes and obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2011; Vol. 121: 107–17.
21. Stepanova O.I., Onishchenko N.A. Abdrashitova E.H., Stepanova E.A. et al. The mononuclear fraction of the bone marrow cells of mice lines B.O.GPF normalizes carbohydrate metabolism in mice C57BL / ksjyleprdb / + as a model of type 2 diabetes. *Biomeditsina [Biomedical]*. 2008; Vol. 1 (1): 26–35. (in Russian)
22. Stepanova O.I., Karkischenko V.N., Baranov O.V. Genetic model of type 2 diabetes in the mutant mice C57BL / ksjyleprdb / +. *Biomeditsina [Biomedicine]*. 2009; Vol. 2 (2): 28–40. (in Russian)
23. Hirayama I., Yi Z., Izumi S., Arai I. et al. Genetic analysis of obese diabetes in the TSOD mouse. *Diabetes*. 1999; Vol. 48 (5): 1183–91.
24. Kazutoshi Murotomi, Aya Umeno, Mayu Yasunaga. Type 2 diabetes model TSOD mouse is exposed. *Clin Biochem Nutr*. 2014; Vol. 55 (3): 216–20.
25. Yongliang Zhang, Thang Nguyen, Peng Tang. Regulation of adipose tissue inflammation and insulin resistance by MAP kinase phosphatase 5. *JBC Papers in Press*. 2015. April 28. URL: www.jbc.org/cgi/doi/10.1074/jbc.M115.660969.
26. Yongliang Zhang, Hong Ying Teh, Richard Flavell, Chen Dong. MAP kinase phosphatase 5 regulates innate immune response to influenza via type1 interferon. *J Immunol*. 2012; Vol. 188: 108.
27. Mazo V.K., Sidorova Yu.S., Zorin S.N., Sarkisyan V.A. et al. Estimation algorithm of plant ingredients antidiabetic activity. *Materials of the International Conference New information technologies in medicine, biology, pharmacology and ecology*, 2015: 202–9.

Для корреспонденции

Венгеровский Александр Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России
Адрес: 634050, г. Томск, Московский тракт, д. 2
Телефон: (3822) 55-34-95, (3822) 55-62-24
E-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

А.И. Венгеровский, Т.В. Якимова, О.Н. Насанова

Влияние экстрактов крапивы и лопуха в сочетании с различными режимами питания на дислипидемию при модели сахарного диабета

The influence of nettle and burdock extracts in combination with different diets on dyslipidemia in diabetes mellitus model

A.I. Vengerovsky, T.V. Yakimova, O.N. Nasanova

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, Томск
Siberian State Medical University, Tomsk

При экспериментальном сахарном диабете (СД) исследовано влияние на показатели обмена липидов и реакции гликозилирования диеты с низким содержанием жиров, экстрактов листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого, примененных на фоне различных пищевых рационов. Эксперименты проведены на 90 аутобредных белых крысах-самцах массой 200–220 г, разделенных на 9 экспериментальных групп. СД моделирован двукратным внутрибрюшинным введением стрептозоцина (30 мг на 1 кг массы тела). Животные в течение 4 нед до начала инъекций стрептозоцина и на протяжении 8 нед после окончания получали диету с повышенным содержанием жиров (белок – 8%, жиры – 30%, углеводы – 62% от общей суточной калорийности). На этом фоне крысам опытных групп вводили ежедневно в желудок в течение 10 дней экстракты листьев крапивы (100 мг на 1 кг массы тела), лопуха (25 мг на 1 кг) или метформин (100 мг на 1 кг). В течение срока введения препаратов половина животных продолжала получать диету с высоким содержанием жиров, остальные животные получали пищевой рацион с низким содержанием жиров (белок – 20%, жиры – 8%, углеводы – 72%). 4-ю (контрольную) группу крыс кормили только пищей с низким содержанием жиров без введения препаратов. В крови измеряли содержание глюкозы, гликированного гемоглобина, малонового диальдегида (МДА), фракций липидов и липопротеинов. Было установлено, что после введения стрептозоцина и кормления пищей с количеством жиров 30% в течение 8 нед уровень глюкозы в крови становился в 5,3 раза больше, чем у интактных животных, в 2–8,3 раза возрастало количество атерогенных фракций липидов и в 1,9–2,5 раза усиливалось гликозилирование белков. При кормлении животных с моделью СД пищей с низким количеством жиров (8%) содержание в крови глюкозы и МДА становилось меньше в 1,8–2,3 раза, содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина не липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), суммы липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), холестерина и белка ЛПВП, индекс атерогенности нормализовались. Диета с низким содержанием жиров не вызывала регресс реакций глико-

зилирования. При введении экстрактов крапивы, лопуха или метформина животным с моделью СД, продолжавших получать пищу с высоким содержанием жиров, содержание в крови глюкозы, МДА, триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП, суммы ЛПНП и ЛПОНП, уменьшалось в 1,6–7,1 раза по сравнению с показателями при стрептозотоциновой модели СД. Содержание холестерина и белка ЛПВП повышалось в 1,4–3,7 раза. Растительные экстракты также препятствовали гликозилированию гемоглобина и белка ЛПВП. У животных с моделью СД, получавших пищу с содержанием жиров 8%, экстракты крапивы и лопуха более эффективно уменьшали гипергликемию, гипертриглицеридемию и продукцию МДА, чем при питании богатым жирами кормом. Метформин в эксперименте с низким потреблением жиров в наибольшей степени снижал уровень глюкозы, суммы ЛПНП и ЛПОНП, препятствовал гликозилированию белков ЛПВП.

Ключевые слова: экстракт крапивы, экстракт лопуха, модель сахарного диабета, диета с высоким и низким содержанием жиров, липиды и липопротеины крови

*The influence of low-fat diet, nettle (*Urtica dioica*) leaves and burdock (*Arctium lappa*) roots extracts on lipid metabolism and glycosylation reactions has been investigated in experimental diabetes mellitus. These extracts were applied in diets with both high and low fat content. The experiments were performed on 90 noninbred male albino rats (200–220 g) that were divided into 9 experimental groups. Diabetes mellitus was modeled with twice-repeated intraperitoneal streptozotocin (30 mg/kg) injections. The animals received food with increased fat content (proteins – 8%, fats – 30%, carbohydrates – 62% of total daily caloric content) during 4 weeks before streptozotocine injections and 8 weeks after its discontinuation. Simultaneously the rats were daily administered nettle leaves (100 mg/kg), burdock roots (25 mg/kg) extracts or metformin (100 mg/kg) into the stomach during 10 days. During the period of agents introduction half the animals continued to receive food with high fat content, the other half received low fat diet (proteins – 20%, fats – 8%, carbohydrates – 72% of the total daily caloric content). The fourth (control) group received low fat food only without extracts or metformin administration. The levels of blood glucose, glycosylated hemoglobin, malonic dialdehyde, lipid and lipoprotein fractions content were measured. It has been shown that after streptozotocine injections and 30% fat diet consumption the blood glucose level increased by 5.3 fold compared to that of the intact animals, the content of atherogenic lipid fractions increased by 2–8.3 fold and the protein glycosylation reactions were intensified by 1.9–2.5 fold. In animals fed with 8% fat diet the blood glucose and malonic dialdehyde content decreased by 1.8–2.3 fold. In this experiment the levels of triglycerides, total cholesterol, cholesterol of nonhigh-density lipoproteins, low-density and very low-density lipoproteins, as well as the cholesterol and protein content of high-density lipoproteins normalized. The low fat food did not cause glycosylation reactions regression. With the administration of nettle, burdock extracts or metformin to animals that continued to receive high fat food the blood glucose, triglycerides, total cholesterol, cholesterol of nonhigh-density lipoproteins, low-density and very low-density lipoproteins levels decreased by 1.6–7.1 fold as compared to the parameters in streptozotocine diabetes mellitus. Cholesterol and protein content of high-density lipoproteins increased by 1.4–3.7 fold. The herbal extracts also prevented malonic dialdehyde formation, high-density lipoproteins and hemoglobin glycosylation. The nettle and burdock extracts more effectively decreased hyperglycemia, hypertriglyceridemia and lipoperoxidation in animals fed with low fat food. Metformin in the experiment with low fat intake decreased the glucose, low-density and very low-density lipoproteins content to a maximal degree and prevented high-density lipoproteins glycosylation.*

Keywords: nettle extract, burdock extract, metformin, diabetes mellitus model, high-fat, low-fat-diet, blood lipids and lipoproteins

Атеросклероз является опасным и почти постоянным осложнением сахарного диабета (СД). В крови больных СД увеличивается уровень триглицеридов, атерогенных мелких липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижается количество антиатерогенных липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [1]. В артериях активируется липопероксидация, накапливаются пенные макрофаги, переполненные перекисно-модифицированными ЛПНП, пролиферируют гладкие мышцы и формируются атеросклеротические бляшки. Гликированные белки повреждают базальную мембрану сосудов [2]. Частота развития атеросклероза и ангиопатий при СД вдвое выше, чем в общей популяции. Развитию диабетического атероскле-

роза можно препятствовать с помощью назначения сахароснижающих, гиполлипидемических средств и диетических мероприятий, ограничивающих поступление холестерина в организм. Снижение уровня холестерина на 1 ммоль/л сокращает риск ишемических осложнений на 25%, что может продлить жизнь больным СД на 3,5–7,5 года [3]. При моделях СД и в клинике выраженную гипогликемическую активность проявили продукты, выделенные из травы крапивы двудомной, семян и корней лопуха большого. Введение крысам в желудок водного экстракта крапивы в дозе 1,25 г на 1 кг массы тела в течение 28 дней уменьшало концентрацию глюкозы в крови при моделях СД, увеличивало сниженную массу тела, потенциро-

вало способность инсулина повышать утилизацию глюкозы изолированной диафрагмой [4]. При экспериментальном стрептозотоциновом СД крыс спиртово-водный экстракт лопуха, введенный в желудок в дозе 400 мг на 1 кг массы тела на протяжении 14 дней, повышал толерантность к сахарной нагрузке, в крови уменьшал концентрацию глюкозы, мочевины, креатинина, триглицеридов и ЛПНП, увеличивал концентрацию инсулина и ЛПВП [5].

Целью исследования было изучение влияния на показатели обмена липидов и реакции гликозилирования при экспериментальном СД диеты с низким содержанием жиров, а также экстрактов листьев крапивы двудомной и корней лопуха большого, примененных на фоне различных пищевых рационов.

Материал и методы

Сухие водные экстракты получали из листьев крапивы двудомной (*Urtica dioica* L. сем. *Urticaceae*) и корней лопуха большого (*Arctium lappa* L., сем. *Asteraceae*). Растения заготавливали в экологически чистом районе Томской области. Измельченное воздушно-сухое сырье настаивали на водяной бане с обратным холодильником в течение 30 мин при 80 °С. Экстракцию водой проводили трехкратно, после чего объединяли полученные порции и удаляли воду при температуре не выше 60 °С. Сухой экстракт листьев крапивы содержал 78±6 мг% каротиноидов в пересчете на β-каротин и 0,0128±0,002 мкмоль/г хлорофилла в пересчете на хлорофилл *a*, сухой экстракт корня лопуха содержал 5,0±0,8% полифенолов и 9,6±1,4% инулина. Экстракты крапивы и лопуха характеризуются низкой острой токсичностью. В дозах до 10 000 мг/кг при ежедневном введении в желудок или внутривентриально они не вызывали гибели мышей и крыс в течение 2 нед наблюдения. У животных не нарушалась координация движений, сохранялись рефлексы, не изменялись концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина и триглицеридов в крови.

Эксперимент проводили на 90 аутбредных белых крысах-самцах массой 200–220 г, выращенных в конвенциональных условиях в виварии НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е.Д. Гольдберга (Томск). Крыс содержали в соответствии с Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых в экспериментах и других научных целях (Совет Европы, Страсбург, 2004 г.). На время эксперимента крыс помещали в индивидуальные клетки при естественном освещении, относительной влажности воздуха 50–60%, температуре 22–24 °С, свободном доступе к воде и пище. Экспериментальный СД вызывали двукратным внутривентриальным вве-

дением стрептозотоцина («Sigma», США) в дозе 30 мг на 1 кг массы тела с интервалом в 2 дня [6]. Для формирования инсулинорезистентности животные в течение 4 нед до начала инъекций стрептозотоцина и в течение 8 нед после окончания получали диету с повышенным содержанием жиров (белок – 8%, жиры – 30%, углеводы – 62% от общей суточной калорийности). Отбирали крыс с уровнем гликемии более 10 ммоль/л после голодания на протяжении 12–14 ч. Этим животным ежедневно вводили в желудок за 30 мин до еды в течение 10 дней растворенные в дистиллированной воде экстракты листьев крапивы или лопуха в эффективных дозах 100 и 25 мг на 1 кг массы тела соответственно или в суспензии на 1% крахмальной слизи препарат сравнения – метформин («Berlin-Chemi AG», Германия) в дозе 100 мг на 1 кг массы тела [7]. В течение срока введения препаратов половина животных продолжала получать диету с высоким содержанием жиров, остальные животные получали пищевой рацион с низким содержанием жиров (белок – 20%, жиры – 8%, углеводы – 72%). Третью группу крыс кормили только пищей с низким содержанием жиров, и она не получала экстрактов или препарата сравнения. Контрольным животным с моделью СД вводили дистиллированную воду или крахмальную слизь.

В крови измеряли содержание глюкозы (глюкометр «OneTouch UltraEasy», США). В сыворотке крови определяли содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина ЛПВП (тест-системы «Триглицериды», «Холестерин», «ЛПВП-холестерин», Россия), фруктозамина ЛПВП (тест-система «Fructosamina», Испания), белка ЛПВП, малонового диальдегида (МДА), суммарное содержание ЛПНП и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП); вычисляли холестероловый коэффициент атерогенности [8]. В эритроцитах регистрировали содержание гликированного гемоглобина (тест-система «Glycohemoglobin», США). Для количественного определения показателей использовали спектрофотометр СФ-2000 (РФ).

Результаты обрабатывали с помощью непараметрических критериев Манна–Уитни и Вилкоксона для независимых и зависимых выборок при вероятности ошибочного вывода, не превышающей 5% ($p \leq 0,05$). Данные представлены в виде медианы (*Me*), верхнего и нижнего квартилей (Q_1 – Q_3) [9].

Результаты и обсуждение

После введения стрептозотоцина и кормления пищей с высоким содержанием жиров (30%) в течение 8 нед у крыс появлялись характерные для СД симптомы: полиурия, полидипсия, полифагия. В этом эксперименте уровень глюкозы в крови становился в 5,3 раза больше, чем у интактных

животных, возрастало количество атерогенных фракций липидов и усиливалось гликозилирование белков (см. таблицу). В сыворотке крови количество триглицеридов, общего холестерина, холестерина неЛПВП, суммы ЛПНП и ЛПОНП возрастало в 2–8,3 раза по сравнению с количеством липидов и липопротеинов у интактных животных. Содержание холестерина неЛПВП рассчитывали как разность между количеством общего холестерина и холестерина ЛПВП. Холестерин неЛПВП рассматривают как самую атерогенную фракцию и предиктор сердечно-сосудистых осложнений [1]. Индекс атерогенности повышался с 0,3–4,4 до 1,4–8,9. Содержание в сыворотке крови вторичного продукта липопероксидации МДА увеличивалось в 4,9 раза. Напротив, содержание холестерина и белка ЛПВП снижалось в 1,5–2,3 раза. Основным белком ЛПВП является аполипопротеин А-I. Он взаимодействует с рецепторами гепатоцитов и активирует лецитин-холестерин-ацилтрансферазу, что усиливает этерификацию холестерина с освобождением в поверхностном слое ЛПВП вакансий для захвата холестерина из тканей [10]. При модели СД интенсифицировалось гликозилирование белков с ростом количества гликированного гемоглобина и фруктозамина ЛПВП в 1,9–2,5 раза (см. таблицу). Фруктозамин представляет собой продукт неферментативной реакции между глюкозой и аминокетонами белков. Гликированные ЛПВП быстро элиминируются из крови [11].

После кормления животных пищей с низким содержанием жира (8%) ослаблялись гипергликемия и дислипидемия, вызванные стрептозотоцином и высококалорийной диетой. Содержание в крови глюкозы становилось меньше в 1,8 раза, содержание триглицеридов, общего холестерина, холестерина неЛПВП, суммы ЛПНП и ЛПОНП, холестерина и белка ЛПВП, индекс атерогенности нормализовались. Содержание МДА снижалось в 2,3 раза. Диета с низким содержанием жиров не нормализовала уровни глюкозы и МДА в крови и не вызывала регресс реакций гликозилирования, при этом содержание глюкозы и МДА регистрировалось повышенным в 1,8–2,3 раза, гликированного гемоглобина и фруктозамина ЛПВП – в 1,7–2,5 раза (см. таблицу).

При введении экстрактов крапивы и лопуха животным с моделью СД, продолжавшим получать пищу с высоким содержанием жиров, метаболические показатели изменялись в сторону нормы. Содержание в крови глюкозы, триглицеридов, общего холестерина, холестерина неЛПВП уменьшалось в 1,6–5,8 раза, суммы ЛПНП и ЛПОНП – в 6,3–7,1 раза, МДА – в 2,7–3,5 раза по сравнению с количеством липидных фракций при стрептозотоциновой модели СД. Индекс атерогенности составлял 0,4–1,8. Содержание холестерина

и белка ЛПВП повышалось в 1,4–3,7 раза. Экстракт крапивы нормализовал содержание в сыворотке крови всех фракций липидов и липопротеинов, при введении экстракта лопуха только содержание триглицеридов определялось увеличенным в 2,1 раза. Растительные экстракты также препятствовали гликозилированию гемоглобина и белка ЛПВП. Препарат сравнения проявлял такую же, как растительные экстракты, гипогликемическую и антиатерогенную активность (см. таблицу).

У животных с моделью СД, получавших пищу с содержанием жиров 8%, экстракты крапивы и лопуха более эффективно уменьшали не только гипергликемию, но и гипертриглицеридемию, чем при питании богатым жирами кормом. Содержание МДА также снижалось более значительно. Низкокалорийный пищевой рацион не усиливал способность фитопрепаратов снижать в сыворотке крови содержание атерогенных липидов, гликированных продуктов и индекс атерогенности, повышать содержание ЛПВП. Препарат сравнения в эксперименте с низким потреблением жиров значительнее, чем при кормлении пищей с высоким содержанием жиров (30%), снижал уровень глюкозы, суммы ЛПНП и ЛПОНП, препятствовал гликозилированию белков ЛПВП (см. таблицу).

Таким образом, при экспериментальном СД, вызванном панкреатоксическим действием стрептозотоцина и кормлением обогащенной жирами (30%) пищей, развивались гипергликемия, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, гликозилирование белков, в крови возрастало содержание атерогенных фракций липопротеинов, более интенсивно образовывался вторичный продукт перекисного окисления липидов МДА, ослаблялась противоатеросклеротическая защита при участии ЛПВП. Как известно, антибиотик стрептозотин селективно связывается с маркером β -клеток поджелудочной железы – транспортером GLUT 2. В β -клетках стрептозотин интенсивно метаболизируется с выделением оксида азота и образованием активатора свободнорадикальных реакций пероксинитрильного радикала. Свободные радикалы оказывают в β -клетках детергентный эффект, разобщают окислительное фосфорилирование, вызывают энергетический дефицит и точечные мутации ДНК. В результате панкреатоксического действия стрептозотоцина развивается некроз β -клеток с нарушением секреции инсулина и утилизации глюкозы [12].

Экстракты крапивы двудомной и лопуха большого не слабее метформина уменьшали гипергликемию, ингибировали гликозилирование белков, изменяли в сторону нормы содержание в крови фракций липидов и липопротеинов у животных с экспериментальным СД, даже продолжавших получать пищу с высоким содержанием жиров. Экстракты крапивы и лопуха, введенные

Влияние экстрактов крапивы, лопуха и метформина на содержание глюкозы, липидов, липопротеинов и гликированных продуктов в крови при модели сахарного диабета [Ме (Q₁-Q₃), n=10]

Показатель	Интактные животные	Модель СД + 8 нед обогащенной жирами пищи (контроль)	Стрептозотоцин + 8 нед обогащенной жиром пищи +							
			обычный пищевой рацион без введения препаратов		экстракт крапивы (100 мг/кг) на фоне		экстракт лопуха (25 мг/кг) на фоне		метформин (100 мг/кг) на фоне	
			диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона	диеты с высоким содержанием жиров	обычного пищевого рациона
Глюкоза, ммоль/л крови	3,9 (3,6-4,5)	20,8 (18,9-22,1) ¹	11,3 (10,1-19,4) ^{1,2}	4,8 (3,6-6,7) ²	12,8 (12,8-12,9) ^{1,2}	7,0 (6,4-14,1) ¹	13,5 (6,3-19,5) ^{1,2}	7,1 (3,9-15,3) ¹		
Гликированный гемоглобин, %	4,5 (4,4-4,6)	8,4 (7,9-8,7) ¹	7,8 (5,9-9,7) ¹	7,2 (7,0-7,3) ^{1,2}	5,8 (5,9-7,9) ^{1,2}	6,9 (5,9-8,0) ^{1,2}	7,0 (5,8-8,8) ^{1,2}	7,6 (7,1-8,2) ¹		
Триглицериды, ммоль/л сыворотки крови	0,7 (0,4-1,2)	5,8 (3,2-10,9) ¹	0,7 (0,3-1,1) ²	0,6 (0,4-0,8) ²	1,5 (1,0-2,0) ^{1,2}	1,0 (0,4-1,6) ²	1,0 (0,5-1,3) ²	1,1 (0,8-1,4) ²		
Общий холестерин, ммоль/л сыворотки крови	1,6 (0,8-2,2)	3,3 (2,2-4,9) ¹	1,9 (0,8-2,6) ²	1,7 (1,4-2,1) ²	1,4 (1,2-1,6) ²	1,4 (1,1-1,6) ²	1,9 (1,6-2,1) ²	1,9 (1,7-2,3) ²		
Холестерин неЛПВП, ммоль/л сыворотки крови	0,9 (0,3-1,2)	3,0 (1,0-4,2) ¹	0,9 (0,5-1,4) ²	1,0 (0,7-1,4) ²	0,7 (0,4-0,9) ²	0,6 (0,2-0,9) ²	0,8 (0,7-1,0) ²	0,8 (0,7-0,9) ²		
ЛПНП+ЛПОНП, усл. ед.	6,5 (3,1-10,0)	34,2 (9,0-66,2) ¹	6,3 (3,0-13,1) ²	5,5 (2,05,4) ²	4,8 (4,0-5,5) ²	4,1 (2,7-4,5) ^{1,2}	6,1 (3,0-9,8) ²	2,6 (0,3-4,4) ^{1,2}		
Индекс атерогенности	1,4 (0,3-4,4)	4,5 (1,4-8,9) ¹	1,4 (0,3-5,6) ²	1,2 (0,3-2,4) ¹	0,6 (0,4-1,0) ²	0,7 (0,5-0,9) ²	0,5 (0,2-0,7) ²	0,5 (0,2-0,8) ²		
МДА, мкмоль/мл сыворотки крови	1,0 (0,4-2,5)	4,9 (0,8-9,1) ¹	2,1 (1,2-4,5) ^{1,2}	1,0 (0,3-4,3) ²	1,4 (0,3-3,6) ²	0,9 (0,3-2,4) ²	1,6 (0,3-2,9) ²	1,4 (0,5-2,4) ²		
Холестерин ЛПВП, ммоль/л сыворотки крови	0,7 (0,5-1,0)	0,3 (0,1-0,5) ¹	1,0 (0,3-1,5) ²	0,7 (0,4-1,4) ²	0,9 (0,8-1,1) ²	0,8 (0,6-0,9) ²	1,1 (1,0-1,4) ¹	1,1 (0,8-1,5) ¹		
Белок ЛПВП, г/л сыворотки крови	23,0 (21,8-24,5)	15,4 (18,4-20,2) ¹	20,5 (17,8-22,8) ²	21,5 (18,8-23,0) ²	21,5 (21,1-21,8) ^{1,2}	18,8 (16,6-21,3) ¹	18,9 (15,5-21,0) ¹	21,2 (19,8-22,6) ²		
Фруктозамин ЛПВП, ммоль/мл белка сыворотки крови	1,9 (1,8-2,0)	4,7 (3,8-5,9) ¹	4,7 (4,2-5,3) ¹	3,6 (3,5-3,7) ^{1,2}	2,6 (2,4-3,0) ^{1,2}	3,4 (3,2-3,8) ^{1,2}	3,7 (3,5-3,9) ^{1,2}	1,0 (0,9-1,1) ^{1,2}		

Примечание: ¹ - достоверность отличий (p<0,05) от показателя у животных интактной группы; ² - достоверность отличий (p<0,05) от показателя животных с моделью СД (контрольной группы).

на фоне низкокалорийной диеты, более эффективно препятствовали развитию гипергликемии, повышению содержания триглицеридов и МДА в крови, чем при питании богатым жирами кормом. Терапевтическое действие фитопрепаратов обусловлено уменьшением гипергликемии, прямым влиянием на метаболизм липидов и антиоксидантным эффектом. По данным литературы, экстракт крапивы при повреждении поджелудочной железы крыс стрептозотоцином значительно повышал секрецию инсулина и оказывал гиполипидемический эффект в результате роста экспрессии рецепторов PPAR- α и PPAR- γ (рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом) [13]. Сумма лигнанных

гликозидов семян лопуха у крыс со спонтанным СД 2 типа без ожирения (линия Goto-Kakizaki) стимулировала секрецию инсулина, способствуя высвобождению глюкагоноподобного пептида-1 [14]. Гликозид арктигенин лопуха как индуктор цАМФ-зависимой протеинкиназы ослаблял глюконеогенез и липогенез, вызывал новообразование митохондрий и усиливал окисление свободных жирных кислот в скелетных мышцах [15].

Полученные результаты свидетельствуют о перспективе применения экстрактов крапивы двудомной и лопуха большого в комплексной терапии СД с целью профилактики и лечения атеросклеротических осложнений этого заболевания.

Сведения об авторах

Венгеровский Александр Исаакович – доктор медицинских наук, профессор, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой фармакологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

E-mail: pharm-sibgmu@rambler.ru

Якимова Татьяна Витальевна – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

E-mail: t.Yakimova@inbox.ru

Насанова Очирма Насаковна – аспирант кафедры фармакологии ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Томск)

E-mail: o.nasanova@mail.ru

Литература

1. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2011. Т. 10, № 6. Прил. 2. С. 1–64.
2. Иванов В.В., Шахристов Е.В., Степовая Е.А. и др. Адипоциты. Сахарный диабет. Окислительный стресс. Томск : Печатная мануфактура, 2013. 112 с.
3. Евдокимова А.Г. Дислипидемия как фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений // Consilium Medicum. 2009. Т. 11, № 10. С. 93–99.
4. Das M., Sarma B.P., Rokeya B. et al. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Urtica dioica* on type 2 diabetic model in rats // J. Diabetol. 2011. Vol. 2, N 2. P. 16–20.
5. Cao J., Li C., Zhang P., Cao X. et al. Antidiabetic effect of burdock (*Arctium lappa* L.) root ethanolic extract on streptozotocin-induced diabetic rats // Afr. J. Biotechnol. 2012. Vol. 11, N 37. P. 9079–9085.
6. King A.J. The use of animal models in diabetes research // Br. J. Pharmacol. 2012. Vol. 166, N 3. P. 877–894.
7. Tahara A., Matsuyama-Yokono A., Nakano R. et al. Hypoglycemic effects of antidiabetic drugs in streptozotocin-nicotinamide-induced mildly diabetic and streptozotocin-induced severely diabetic rats // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. 2008. Vol. 103, N 6. P. 560–568.
8. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск : Беларусь, 2000. 363 с.
9. Хафизьянова Р.Х., Бурькин И.М., Алеева Г.Н. Математическая статистика в экспериментальной и клинической фармакологии. Казань : Медицина, 2006. 373 с.
10. Чумакова Г.А., Гриценко О.В., Веселовская Н.Г. и др. Клиническое значение аполипопротеинов А и В // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2011. Т. 10, № 6. С. 105–111.
11. Ren S., Shen G.X. Impact of antioxidant and HDL on glycated LDL-induced generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2000. Vol. 20, N 6. P. 1688–1693.
12. Lenzen S. The mechanism of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes // Diabetologia. 2008. Vol. 51, N 2. P. 216–226.
13. Rau O., Wurglics M., Dingermann T. et al. Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor // Pharmacy. 2006. Vol. 61, N 11. P. 952–956.
14. Xu Z., Ju J., Wanget K. et al. Evaluation of hypoglycemic activity of total lignans from *Fructus Arctii* in the spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats // J. Ethnopharmacol. 2014. Vol. 151, N 1. P. 548–555.
15. Huang S.L., Yu R.T., Gong J. et al. Arctigenin a natural compound activates AMP-activated protein kinase via inhibition of mitochondria complex I and ameliorates metabolic disorders in ob/ob mice // Diabetologia. 2012. Vol. 55, N 5. P. 1469–1481.

References

1. Cardiovascular prophylaxis. National recommendations. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2011; Vol. 10 (6 Suppl. 2): 1–64. (in Russian)
2. Ivanov V.V., Shakhristova E.V., Steповaya E.A. et al. Adipocytes. Diabetes mellitus. Oxidative stress. Tomsk : Pechatnaya manufatura, 2013: 112 p. (in Russian)

3. Evdokimova A.G. Dyslipidemia as a health risk of cardiovascular disease and complications // *Consilium Medicum*. 2009; Vol. 11 (10): 93–9. (in Russian)
4. Das M., Sarma B.P., Rokeya B. et al. Antihyperglycemic and antihyperlipidemic activity of *Urtica dioica* on type 2 diabetic in model rats. *J Diabetol*. 2011; Vol. 2 (2): 16–20.
5. Cao J., Li C., Zhang P., Cao X. et al. Antidiabetic effect of burdock (*Arctium lappa* L.) root ethanolic extract on streptozotocin-induced diabetic rats. *Afr J Biotechnol*. 2012; Vol. 11 (37): 9079–85.
6. King A.J. The use of animal models in diabetes research. *Br J Pharmacol*. 2012; Vol. 166 (3): 877–94.
7. Tahara A., Matsuyama-Yokono A., Nakano R. et al. Hypoglycemic effects of antidiabetic drugs in streptozotocin-nicotinamide-induced mildly diabetic and streptozotocin-induced severely diabetic rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2008; Vol. 103 (6): 560–8.
8. Kamyschnikov V.S. Handbook of clinical and laboratory diagnosis. Minsk : Belarus, 2000: 363 p.
9. Khafisyanova R.K., Burykin I.M., Aleeva G.N. Mathematical statistics in experimental and clinical pharmacology. Kazan : Meditsina, 2006: 373 p.
10. Chumakova G.A., Gritsenko O.V., Veselovskaya N.G. et al. Clinical role of apolipoproteins A and B. *Kardiovaskularnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]*. 2011; Vol. 10 (6): 105–11.
11. Ren S., Shen G.X. Impact of antioxidant and HDL on glycated LDL-induced generation of fibrinolytic regulators from vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; Vol. 20 (6): 1688–93.
12. Lenzen S. The mechanism of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*. 2008; Vol. 51 (2): 216–26.
13. Rau O., Wurglics M., Dingermann T. et al. Screening of herbal extracts for activation of the human peroxisome proliferator-activated receptor. *Pharmacy*. 2006; Vol. 61 (11): 952–6.
14. Xu Z., Ju J., Wang K. et al. Evaluation of hypoglycemic activity of total lignans from *Fructus Arctii* in the spontaneously diabetic Goto-Kakizaki rats. *J Ethnopharmacol*. 2014; Vol. 151 (1): 548–55.
15. Huang S.L., Yu R.T., Gong J. et al. Arctigenin a natural compound activates AMP-activated protein kinase via inhibition of mitochondria complex I and ameliorates metabolic disorders in ob/ob mice. *Diabetologia*. 2012; Vol. 55 (5): 1469–81.

Для корреспонденции

Сергиенко Виктория Александровна – кандидат
 медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии
 Львовского национального медицинского университета
 им. Данила Галицкого

Адрес: 79010, Украина, г. Львов, ул. Пекарская, д. 69

Телефон: (032) 276-94-96, (032) 260-30-66

E-mail: serhiyenko@inbox.ru

В.А. Сергиенко

Влияние омега-3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели инсулиновой резистентности, содержание некоторых про- и противовоспалительных факторов у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной вегетативной нейропатией

Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on the state of insulin resistance, the content of some pro- and anti-inflammatory factors in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular autonomic neuropathy

V.A. Serhiyenko

Львовский национальный медицинский университет
 им. Данила Галицкого, Украина
 Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

Исследовано влияние длинноцепочечных ω -3 полиненасыщенных высших жирных кислот (ω -3 ПНЖК) на показатели инсулинорезистентности, содержание С-реактивного белка (СРБ), некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа с кардиоваскулярной автономной нейропатией (КАН). Обследованы 12 больных СД 2 типа без верифицированных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), 36 больных СД 2 типа с функциональной стадией КАН в возрасте 50–59 лет, длительностью заболевания СД 2 типа 1–6 лет, уровнем HbA_{1c} – $7,1 \pm 0,6\%$. Проводился скрининг КАН, включавший 5 кардиоваскулярных тестов. В крови определяли уровень глюкозы, HbA_{1c} , иммунореактивного инсулина (ИРИ), высокочувствительного СРБ (hsСРБ), фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и 10. Рассчитывали индекс инсулиновой резистентности (НОМА-ИР), коэффициент ФНО α /ИЛ-10. Пациенты с СД 2 типа и КАН были распределены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (группа сравнения, $n=15$) в течение 3 мес получали стандартную сахароснижающую терапию. Пациентам 2-й группы ($n=21$) помимо этого назначали по 1 капсуле в сутки препарата ω -3 ПНЖК [~90% этиловых эфиров ПНЖК (1000 мг), в частности, эйкозапентаеновой – 460 мг, докозагексаеновой кислоты – 380 мг, и 4 мг α -токоферола ацетата]. В качестве контроля выступили 15 практически здоровых лиц аналогичного возраста. У больных СД 2 типа и, особенно, СД 2 типа с КАН наблюдалось увеличение концентрации ИРИ ($26,6 \pm 1,73$ мкМЕ/мл, $p < 0,001$ в сравнении с контролем; $r_1 < 0,001$ – с больными СД 2 типа без ССЗ); hsСРБ ($2,77 \pm 0,24$ мг/л, $p < 0,001$, $r_1 < 0,001$); ФНО α ($5,75 \pm 0,24$ пг/мл, $p < 0,001$,

$p_1 < 0,001$); ИЛ-6 ($5,88 \pm 0,38$ нг/мл, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$); ИЛ-8 ($6,65 \pm 0,3$ нг/мл, $p < 0,001$, $p_1 > 0,05$); ИЛ-10 ($15,86 \pm 1,4$ нг/мл, $p < 0,05$, $p_1 > 0,05$); ФНО α /ИЛ-10 ($44,2 \pm 3,57\%$, $p < 0,01$, $p_1 < 0,05$) и НОМА-ИР. В группе сравнения через 3 мес лечения изменение показателей было недостоверно ($p > 0,05$) и составило для уровня ИРИ $-6,8 \pm 2,0\%$; hsCRP $-7,2 \pm 1,63\%$; ФНО α $-6,1 \pm 1,0\%$; ИЛ-6 $-5,8 \pm 1,77\%$; ИЛ-8 $-3,9 \pm 1,57\%$; ИЛ-10 $-3,7 \pm 2,34\%$; ФНО α /ИЛ-10 $-0,5 \pm 2,3\%$. Назначение пациентам с СД 2 типа с КАН препарата ω -3 ПНЖК способствовало статистически достоверному снижению концентрации hsCRP ($-14,8 \pm 2,91\%$, $p < 0,05$), ФНО α ($-14,1 \pm 2,15\%$, $p < 0,01$), ИЛ-6 ($-13,5 \pm 2,7\%$, $p < 0,05$), ИЛ-8 ($-9,8 \pm 2,13\%$, $p < 0,05$), коэффициента ФНО α /ИЛ-10 ($-34,6 \pm 1,93\%$, $p < 0,05$); незначительному уменьшению содержания ИРИ ($-10,3 \pm 1,1\%$, $p > 0,05$), ИЛ-10 ($+7,9 \pm 6,42\%$, $p > 0,05$), НОМА-ИР. Полученные данные могут свидетельствовать о снижении активности провоспалительного звена иммунного ответа и позволяют рассматривать препарат ω -3 ПНЖК в качестве перспективного агента в комплексном лечении и/или профилактике КАН у больных СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистая автономная нейропатия, ω -3 длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты, инсулинорезистентность, маркеры воспаления

We have investigated the influence of the long-chain ω -3 polyunsaturated fatty acids (ω -3 PUFA) administration on the insulin resistance parameters, levels of high sensitivity C-reactive protein (hsCRP), some pro- and anti-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus (T2 DM) and cardiovascular autonomic neuropathy (CAN). The study involved 12 patients with T2 DM without verified cardiovascular diseases (CVD), 36 patients with T2 DM and functional stage of CAN, of median age 50–59 years, disease duration 1–6 years and HbA_{1c} levels – $7.1 \pm 0.6\%$. 15 healthy subjects were control group. Screening for CAN, that included five standard cardiovascular tests, was performed. The levels of blood glucose, HbA_{1c}, immunoreactive insulin (IRI), hsCRP, tumor necrosis factor α (TNF α), interleukin (IL)-6, IL-8 and IL-10 were measured. The index of insulin resistance (HOMA-IR) and TNF α /IL-10 ratio were calculated. Patients with T2 DM and CAN were divided into 2 groups: patients of the 1st group (group of comparison, n=15) received standard glucose-lowering therapy; patients of the 2nd group (n=21) received one capsule/day of the ω -3 PUFA (~90% ethyl ester of PUFA (1000 mg), in particular eicosapentaenoic – 460 mg, docosahexaenoic acid – 380 mg and 4 mg α -tocopherol acetate) in addition to the standard therapy. The duration of the study was 3 months. Obtained results showed, that development of CAN in patients with T2 DM is accompanied by increase of the IRI (26.6 ± 1.73 mIU/ml, $p < 0.001$ – compared to the control; $p_1 < 0.001$ – compared to T2 DM patients without CVD); hsCRP (2.77 ± 0.24 mg/l, $p < 0.001$, $p_1 < 0.001$); TNF α (5.75 ± 0.24 pg/ml, $p < 0.001$, $p_1 < 0.001$); IL-6 (5.88 ± 0.38 pg/ml, $p < 0.001$, $p_1 < 0.001$); IL-8 (6.65 ± 0.3 pg/ml, $p < 0.001$, $p_1 > 0.05$); IL-10 (15.86 ± 1.4 pg/ml, $p < 0.05$, $p_1 > 0.05$) levels; TNF α /IL-10 ($44.2 \pm 3.57\%$, $p < 0.01$, $p_1 < 0.05$) and HOMA-IR. After 3 months of treatment no statistically significant changes ($p > 0.05$) of investigated parameters, in particular levels of IRI ($-6.8 \pm 2.0\%$); hsCRP ($-7.2 \pm 1.63\%$); TNF α ($-6.1 \pm 1.0\%$); IL-6 ($-5.8 \pm 1.77\%$); IL-8 ($-3.9 \pm 1.57\%$); IL-10 ($-3.7 \pm 2.34\%$); TNF α /IL-10 ($-0.5 \pm 2.3\%$) in patients from the group of comparison were found. The administration of ω -3 PUFA to patients with T2 DM and CAN promoted to the statistically significant decrease in hsCRP ($-14.8 \pm 2.91\%$, $p < 0.05$), TNF α ($-14.1 \pm 2.15\%$, $p < 0.01$), IL-6 ($-13.5 \pm 2.7\%$, $p < 0.05$), IL-8 ($-9.8 \pm 2.13\%$, $p < 0.05$), TNF α /IL-10 ratio ($-34.6 \pm 1.93\%$, $p < 0.05$); a slight decrease in the content of the IRI ($-10.3 \pm 1.1\%$, $p > 0.05$), IL-10 ($+7.9 \pm 6.42\%$, $p > 0.05$), HOMA-IR was observed. Obtained results could witness, that prescription of ω -3 PUFA leads to decrease of the proinflammatory immune response activity and allows to consider ω -3 PUFA as a promising medicine in treatment and/or prevention of CAN in patients with DM 2.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, cardiovascular autonomic neuropathy, ω -3 long-chain polyunsaturated fatty acids, insulin resistance, inflammation markers

Кардиоваскулярная автономная нейропатия (КАН) при сахарном диабете (СД) 2 типа характеризуется поражением нервных волокон парасимпатического и симпатического отделов вегетативной нервной системы и считается независимым фактором риска смертности от сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Следовательно, проблема эффективного лечения диабетической КАН особенно актуальна. Патогенетическое лечение КАН при СД включает здоровый образ жизни, контроль гликемии, лечение дислиппротеинемий (ДЛП), коррекцию нарушений метаболизма в мио-

карде, предупреждение и лечение тромбообразования, использование ингибиторов альдозоредуктазы, γ -линоленовой кислоты, ацетил-L-карнитина, антиоксидантов, препаратов длинноцепочечных (ДЦ) ω -3 полиненасыщенных высших жирных кислот (ω -3 ПНЖК), вазодилататоров, бенфотиамин (жирорастворимого аналога витамина В₁), аминоксидина и др. [1, 2].

Рекомендации Американской диабетологической ассоциации (2014 г.) предусматривают использование препаратов ω -3 ПНЖК в лечении ДЛП у больных СД и сердечно-сосудистыми заболеваниями

(ССЗ) [3]. Однако исследования относительно эффективности ω -3 ПНЖК у больных СД 2 типа с КАН немногочисленны, а полученные результаты не всегда позволяют утверждать об их эффективности [4].

Цель работы – провести анализ влияния препарата ω -3 ПНЖК на показатели инсулиновой резистентности, содержание С-реактивного белка (СРБ), некоторых про- и противовоспалительных цитокинов у больных СД 2 типа с КАН.

Материал и методы

Обследованы 12 больных СД 2 типа без верифицированных ССЗ и 36 больных СД 2 типа с КАН в возрасте 50–59 лет, продолжительностью заболевания 1–6 лет, показателями HbA_{1c} – $7,1 \pm 0,6\%$. Контрольную группу составили 15 практически здоровых лиц аналогичного возраста ($p > 0,05$). КАН диагностировали согласно [2]. Всем больным был проведен скрининг, включающий 5 кардиоваскулярных тестов по D.J. Ewing [2], позволяющий выявить как клинические, так и субклиническую стадии КАН. Результаты ЭКГ анализировали с помощью 12-канального электрокардиографа «ЮКАРД-200» («UTAS», Украина); проводили анализ показателей векторкардиографии; анализировали результаты суточного мониторинга артериального давления [монитор АО «АВРМ-04» («Meditech», Венгрия)]; Холтер-ЭКГ [ЭКГ «ЕС-3Н» («Labtech», Венгрия)]. Концентрацию глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом; HbA_{1c} – методом высокочувствительной ионообменной жидкостной хроматографии; иммунореактивного инсулина (ИРИ) – с помощью тест-наборов Insulin IRMA Kit («Immunotech», Чехия). Индекс инсулиновой резистентности НОМА-ИР [Homeostasis Model Assessment (НОМА) НОМА-ИР] рассчитывали по формуле: $НОМА-ИР = G_0 \times \ln s_0 / 22,5$, где G_0 – уровень глюкозы в крови натощак (ммоль/л), $\ln s_0$ – содержание ИРИ в крови натощак (мкМЕ/мл) [5]. Уровень высокочувствительного СРБ ($hsCRP$) в крови определяли с помощью иммуноферментных тест-систем («DRG», США); содержание фактора некроза опухолей (ФНО α), интерлейкинов (ИЛ) 6, 8 и 10 – иммуноферментных тест-систем («Вектор-Бест», РФ).

Пациенты с СД 2 типа и КАН были распределены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (группа сравнения, $n=15$) в течение 3 мес получали стандартную сахароснижающую терапию. Пациентам 2-й группы ($n=21$) помимо этого назначали по 1 капсуле/сут препарата ω -3 ПНЖК, который содержит в одной капсуле ~90% этиловых эфиров ПНЖК (1000 мг), в частности, этиловых эфиров эйкозапентаеновой (ЭПК) – 460 мг, докозагексаеновой кислоты (ДГК) – 380 мг и 4 мг α -токоферола ацетата.

Статистический анализ данных проводили [6] с использованием параметрического критерия Стьюдента, непараметрического критерия Вилкоксона, t -критерия Фишера и коэффициента корреляции Пирсона [ANOVA (MicroCal Origin v. 8,0)]. Работа проведена согласно принципам Хельсинкской декларации (2004 г.).

Результаты и обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что концентрация HbA_{1c} в крови обследованных больных СД 2 типа и КАН до и после завершения курса лечения статистически достоверно не отличались ($p > 0,05$).

В табл. 1 приведены сведения о содержании ИРИ, $hsCRP$ и некоторых цитокинов в крови пациентов.

В результате проведенных исследований установлено, что у больных СД 2 типа без верифицированных ССЗ наблюдается нарастание концентрации ИРИ, показателей НОМА-ИР ($4,36 \pm 0,47$, $p < 0,001$) по отношению к контрольной группе ($2,41 \pm 0,13$). Гиперинсулинемия и/или инсулинорезистентность (ИР), хроническая гипергликемия, ожирение, ДЛП могут влиять на результаты кардиоваскулярных тестов, показатели коррируемого интервала Q–T (QTc) путем увеличения концентрации цитозольного Ca^{2+} [1, 7].

Одновременно наблюдается увеличение содержания $hsCRP$, провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-6, ИЛ-8, а также противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Коэффициент ФНО α /ИЛ-10 в данной группе составил $29,2 \pm 4,01\%$, что не отличается ($p > 0,05$) от показателя контрольной группы ($27,2 \pm 3,66\%$). У больных СД 2 типа наблюдается увеличение концентрации $hsCRP$, что, вероятно, способствует усилению реактивности на специфические стимулы, которые продуцируют цитокины, в частности ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-1 β , и имеет значение в активации воспалительных процессов [8]. У пациентов с гипертонической болезнью и ожирением выявлена взаимосвязь между показателями ИР, ростом ФНО α и индексом массы тела; положительная корреляционная взаимосвязь между уровнем ФНО α и концентрацией глюкозы, инсулина, HbA_{1c} и НОМА-индексами, что подтверждает влияние цитокина на степень нарушений углеводного обмена [1, 7]. Вероятно, единственным представителем эффекторных цитокинов, способных оказывать непосредственное влияние на клетку-мишень и вызвать ее гибель, является ИЛ-6. Уровень ИЛ-6 является прогностическим фактором у пациентов с сердечной недостаточностью, имеет значение в поражении нервной системы в условиях гипоксии, в частности при СД. ИЛ-8 может принадлежать ведущая роль в механизмах развития повреждения

Таблица 1. Содержание иммунореактивного инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка и цитокинов в крови пациентов ($M \pm m$)

Группа обследованных	ИРИ, мкМЕ/мл	hsCRP, мг/л	ФНО α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
Контрольная группа (n=15)	11,23 \pm 0,67	0,51 \pm 0,06	2,65 \pm 0,36	2,06 \pm 0,35	3,85 \pm 0,27	10,46 \pm 1,08
Больные СД 2 типа без ССЗ (n=12)	16,12 \pm 1,15 $p < 0,01$	0,85 \pm 0,07 $p < 0,05$	3,76 \pm 0,27 $p < 0,05$	3,2 \pm 0,38 $p < 0,05$	5,3 \pm 0,7 $p < 0,05$	15,13 \pm 1,86 $p < 0,05$
Больные СД 2 типа и КАН (n=36)	26,6 \pm 1,73 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	2,77 \pm 0,24 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5,75 \pm 0,24 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	5,88 \pm 0,38 $p < 0,001$ $p_1 < 0,001$	6,65 \pm 0,3 $p < 0,001$ $p_1 > 0,05$	15,86 \pm 1,4 $p < 0,05$ $p_1 > 0,05$

Примечание. $p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$ – достоверность отличий от показателя контрольной группы; $p_1 < 0,05$, $p_1 < 0,01$, $p_1 < 0,001$ – достоверность отличий от показателя группы больных СД 2 типа без верифицированных ССЗ.

Таблица 2. Динамика концентрации иммунореактивного инсулина, высокочувствительного С-реактивного белка и некоторых цитокинов в крови больных сахарным диабетом 2 типа и сердечно-сосудистой автономной нейропатией по завершении 3-месячного курса ($\Delta\%$, $M \pm m$)

Группа обследованных	ИРИ, мкМЕ/мл	hsCRP, мг/л	ФНО α , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	ИЛ-10, пг/мл
1-я группа (сравнения) (n=15)	-6,8 \pm 2,0 $p > 0,05$	-7,2 \pm 1,63 $p > 0,05$	-6,1 \pm 1,0 $p > 0,05$	-5,8 \pm 1,77 $p > 0,05$	-3,9 \pm 1,57 $p > 0,05$	-3,7 \pm 2,34 $p > 0,05$
2-я группа (ω -3 ПНЖК) (n=21)	-10,3 \pm 1,1 $p > 0,05$	-14,8 \pm 2,91 $p < 0,05$	-14,1 \pm 2,15 $p < 0,01$	-13,5 \pm 2,7 $p < 0,05$	-9,8 \pm 2,13 $p < 0,05$	+7,9 \pm 6,42 $p > 0,05$

Примечание. % изменения уровня показателей в группах по сравнению с исходными данными (отражено в виде дельты).

тканей при гипоксии с последующей реперфузией [1, 9]. Сообщается, что с целью подавления дальнейшего роста концентрации ФНО α и сохранения физиологического соотношения ФНО α /ИЛ-10 более высокие уровни ФНО α ассоциируются с компенсаторной повышенной активацией ИЛ-10. Отсутствие же дальнейшего увеличения концентрации ИЛ-10 у больных СД 2 типа и КАН при последующей активации ФНО α способствуют увеличению коэффициента ФНО α /ИЛ-10 по отношению к пациентам без СД. Однако нельзя исключить и самостоятельную, независимую от ФНО α , возможно, негативную роль изменения уровня ИЛ-10 [10].

Функциональная стадия КАН у больных СД 2 типа сопровождается более выраженными патофизиологическими изменениями исследуемых показателей (табл. 1). Помимо того, отмечается увеличение показателей НОМА-ИР (8,56 \pm 0,72, $p < 0,001$, $p_1 < 0,001$); уровня коэффициента ФНО α /ИЛ-10, который составил 44,2 \pm 3,57% ($p < 0,01$, $p_1 < 0,05$), что может свидетельствовать о нарушении цитокинового соотношения, а именно наличии компенсаторного типа цитокинового дисбаланса [7].

Особенности динамики концентрации циркулирующего инсулина, hsCRP, содержания некоторых цитокинов в крови больных СД 2 типа и КАН по завершении 3-месячного назначения препарата ω -3 ПНЖК приведены в табл. 2.

Как видно из результатов, представленных в табл. 2, применения препарата ДЦ ω -3 ПНЖК пациентам с СД 2 типа и КАН способствует

статистически достоверному ($p < 0,05$) снижению концентрации факторов системного воспаления, а именно hsCRP, ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8. Помимо того, наблюдается статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение коэффициента ФНО α /ИЛ-10 (45,5 \pm 4,82% до лечения против 34,6 \pm 1,93% после 3-месячного применения препарата ω -3 ПНЖК) при неизменном уровне противовоспалительного ИЛ-10 ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о снижении активности провоспалительного звена иммунного ответа.

Известно, что рацион человека необходимо обогащать такими биологически активными соединениями, как ПНЖК, которые активно участвуют во многих биохимических реакциях организма [11]. Принципиально новый подход к оценке биологической роли ЭПК и ДГК связан с результатами многолетних эпидемиологических исследований среди эскимосов, в результате которых выявлено незначительное количество ССЗ. У гренландских аборигенов наблюдалось увеличение длительности кровотока; более низкий уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности; значительное увеличение содержания ЭПК и ДГК, а также снижение содержания арахидоновой и линолевой кислот в липидах мембран тромбоцитов [12]. Результаты этих исследований позволили впервые предположить наличие защитного эффекта ДГК и ЭПК от повреждающего воздействия на сосудистую стенку эндогенных факторов, которые способны индуцировать феномен активации тромбоци-

тов и высокой вязкости крови, усиленного синтеза простагландина H_2 , тромбосана A_2 , активации пролиферации эндотелия, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии [1, 13].

Инкорпорирование ЭПК и ДГК в клеточные мембраны, увеличение их ненасыщенности сопровождается увеличением текучести мембран, что способствует улучшению транспорта глюкозы; а также повышением связывания инсулина и экспрессии митохондриальных белков, участвующих в миграции *GLUT4* [14, 15]. Другие плейотропные свойства ДЦ ω -3 ПНЖК могут способствовать уменьшению проявлений метаболического синдрома [14, 16, 17]. В контролируемом рандомизированном исследовании среди 10 000 пациентов с СД 2 типа при отсутствии верифицированных диабетических макро- и микроангиопатий выявлено, что назначение ДЦ ω -3 ПНЖК в течение 5 лет сопровождается уменьшением риска присоединения и частоты случаев смерти вследствие осложнений ССЗ [18].

Проявления противовоспалительных эффектов ДЦ ω -3 ПНЖК во многом опосредованы состоянием метаболизма эйкозаноидов, включая простагландины, тромбосаны и лейкотриены, которые являются ключевыми медиаторами воспалительных реакций. ЭПК способна, в отличие от ДГК, выполнять функции субстрата для циклооксигеназного-1 (ЦОГ-1) и 5-липоксигеназного путей. *Ex vivo* ДЦ ω -3 ПНЖК способствуют уменьшению синтеза простагландинов E_2 , лейкотриенов B_4 , 5-гидроксиэйкозатетраеновой кислоты, лейкотриенов E_4 и образования тромбосана B_2 , а ДГК подавляет активность и экспрессию ЦОГ-2 в эндотелиоцитах человека *in vitro*. Важность этого открытия заключается в выяснении значения активации ЦОГ-2 в процессах воспаления, роста и стабильности атеросклеротической бляшки [1, 19, 20]. Влияние ДЦ ω -3 ПНЖК на метаболизм эйкозаноидов может осуществляться различными путями. В частности ДЦ ω -3 ПНЖК оказывают непосредственное влияние на активность растворимой эпоксидазы печени, которая регулирует доступность и метаболизм эпоксиэйкозатриеновой кислоты, характеризующейся кардиопротекторными и противовоспалительными свойствами [14]. Другой подход к верификации особенностей противовоспалительных эффектов ДЦ ω -3 ПНЖК основывается на принципах воспалительного «разрешения». Известно, что в «*locus minorum*» воспаления сначала проявляются эффекты провоспалительных медиаторов нейтрофилов периферической крови, в частности простагландинов и лейкотриенов. Однако простагландины E_2 и простагландины D_2 способствуют постепенной элиминации лейкоцитов и детрита клеток, а также синтеза противовоспалительных липоксинов,

резолвинов и протектинов [13, 14], что позволяет восстановить гомеостаз, предотвращает манифестацию и переход воспалительного процесса в хроническую форму. *In vitro* и *in vivo* резолвин, производные ЭПК (*E*-серии) и ДГК (*D*-серии) являются биологически активными даже в низких концентрациях. Резолвин E_1 защищает от чрезмерной экспрессии провоспалительных генов и блокирует трансэндотелиальную миграцию полиморфноядерных лейкоцитов, неотъемлемого элемента атерогенеза. Кроме того, резолвин E_1 ~40% уменьшает подвижность лейкоцитов, подавляет агрегацию тромбоцитов, вызванную АДФ и агонистами рецепторов тромбосана U46619. Эти антиагрегантные эффекты не обнаружены в тромбоцитах в ответ на стимуляцию кровяных пластинок коллагеном или предшественниками ДГК. Итак, вероятно, ω -3 ПНЖК являются агонистами отдельной антитромбоцитарной цепи [1, 14]. Таким образом, механизмы влияния ЭПК и ДГК на воспалительные процессы в тканях опосредованы воздействием на изменение синтеза эйкозаноидов и косвенным путем модификации транскрипции генов [21]. Предполагается, что ЭПК и/или ДГК могут изменять факторы транскрипции в ядре и таким образом влиять на синтез цитокинов и эйкозаноидов на уровне экспрессии генов. Согласно другой теории, арахидоновая кислота, ЭПК и ДГК воздействуют на синтез белка медиаторов воспаления с помощью модификации липидного бислоя рецепторов мембраны клетки или внутриклеточно путем подавления активации ядерных рецепторов [14, 21]. Дополнительное регулирование осуществляется рецепторами-активаторами пролиферации пероксисом (PPAR γ), которые являются ключевыми ядерными рецепторами и регулируют транскрипцию генов путем связывания лиганда с различными липофильными метаболитами, обладающими высоким сродством к ПНЖК. PPAR являются мощными регуляторами функции адипоцитов, а также иммунных молекул, таких как лимфоциты и макрофаги, влияющих на торможение процессов транскрипции провоспалительных цитокинов [14, 19, 21].

Результаты проведенного нами исследования свидетельствуют о том, что назначение препарата ДЦ ω -3 ПНЖК пациентам с СД 2 типа и КАН способствует статистически достоверному снижению концентрации *hsCRP*, ФНО α , ИЛ-6 и ИЛ-8, коэффициента ФНО α /ИЛ-10, однако существенно не влияет на содержание ИЛ-10, ИРИ, а также НОМА-ИР. Полученные данные могут свидетельствовать о снижении активности провоспалительного звена иммунного ответа и позволяют рассматривать ω -3 ПНЖК в качестве перспективного агента в комплексном лечении и/или профилактике КАН у больных СД 2 типа.

Литература

- Сергиенко В.О., Сергиенко О.О., Ефімов А.С. Довголанцюгові ω-3 вищі поліненасичені жирні кислоти: серцево-судинні захворювання і цукровий діабет (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. НАМН України. 2011. Т. 17, № 4. С. 353–367.
- Spallone V., Ziegler D., Freeman D. et al. on behalf of The Toronto Consensus panel on diabetic neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2011. Vol. 27, N 7. P. 639–653.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014 // *Diabetes Care.* 2014. Vol. 37, N 1. P. 14–80.
- N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators // *N. Engl. J. Med.* 2012. Vol. 367, N 7. P. 309–318.
- Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program // *Diabetes Care.* 1998. Vol. 21, N 10. P. 2191–2192.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2000. 320 с.
- Sandireddy R., Yerra V.G., Areti A. et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets // *Int. J. Endocrinol.* 2014. Vol. 2014. Article ID 674987. 10 p. [Electronic Resource]. Mode of access: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/674987>. Title from the screen.
- Семенченко И.Ю., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. и др. Маркеры иммунного воспаления у больных сахарным диабетом типа 2 с ожирением // *Вопр. питания.* 2013. Т. 82, № 5. С. 46–50.
- Mirza S., Hossain M., Mathews C. et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study // *Cytokine.* 2012. Vol. 57, N 1. P. 136–142.
- Серик С.А., Ченчик Т.А., Сердобинская-Канивец Э.Н., Бондарь Т.Н. Интерлейкин-10 и про-/противовоспалительный цитокиновый баланс при сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа // *Укр. тер. журн.* 2012. № 3–4. С. 58–63.
- Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Коденцова В.М. и др. Влияние обогащения витаминдефицитного рациона крыс полиненасыщенными жирными кислотами семейства ω-3 на биомаркеры витаминного и антиоксидантного статуса // *Вопр. питания.* 2013. Т. 82, № 1. С. 45–52.
- Bang H.O. Dyerberg J. The bleeding tendency in Greenland Eskimos // *Dan. Med. Bull.* 1980. Vol. 27, N 1. P. 202–205.
- von Schacky C., Harris W.S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids // *Cardiovasc. Res.* 2007. Vol. 73, N 2. P. 310–315.
- de Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I.A. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to inflammation and coronary heart disease // *Br. J. Pharmacol.* 2009. Vol. 158, N 2. P. 413–428.
- Figueiras M., Olivan M., Busquets S. et al. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes: improvement of the inflammatory status // *Obesity.* 2010. Vol. 19, N 1. P. 362–369.
- Коркушко О.В., Шатило В.Б., Ищук В.А. Применение омега-3 полиненасыщенных жирных кислот для нормализации эндотелиальной функции и реологических показателей крови при патологии сердечно-сосудистой системы // *Укр. мед. часопис.* 2010. № 2 (76). С. 46–49.
- Крыжановский С.А., Вититнова М.Б. Омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты и сердечно-сосудистая система // *Физиология человека.* 2009. Т. 35, № 4. С. 110–123.
- Bowman L., Haynes R., Armitage J. on behalf of the ASCEND study collaborative group. ASCEND: A randomized controlled trial of aspirin and of omega-3 fatty acids supplementation for the primary prevention of vascular disease in people with diabetes // *Diabetes Vasc. Dis. Res.* 2008. Vol. 5, Issue 4. P. 357–358.
- Chapkin R.S., Kim W., Lupton J.R., McMurray D.N. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2009. Vol. 81, N 1. P. 187–191.
- Gazem R.A.A., Chandrashekariah S.A. Omega fatty acids in health and disease: A review // *J. Pharm. Res.* 2014. Vol. 8, N 8. P. 1027–1044.
- Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2013. Vol. 75, Issue 3. P. 645–662.

References

- Serhiyenko V.A., Serhiyenko A.A., Efimov A.S. Long-chain ω-3 polyunsaturated fatty acids: cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (review of literature and own data). *J NAMS Ukraine.* 2011; Vol. 17 (4): 353–67. (in Ukrainian)
- Spallone V., Ziegler D., Freeman D. et al. on behalf of The Toronto Consensus panel on diabetic neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011; Vol. 27 (7): 639–53.
- American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2014. *Diabetes Care.* 2014; Vol. 37 (1): 14–80.
- N-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. The ORIGIN Trial Investigators. *N Engl J Med.* 2012; Vol. 367 (7): 309–18.
- Levy J.C., Matthews D.R., Hermans M.P. Correct homeostasis model assessment (HOMA) evaluation uses the computer program. *Diabetes Care.* 1998; Vol. 21 (10): 2191–2.
- Lapach S.N. Statistical methods in biomedical research using Excel. Kiev : Morion, 2000: 320 p. (in Russian)
- Sandireddy R., Yerra V.G., Areti A. et al. Neuroinflammation and oxidative stress in diabetic neuropathy: futuristic strategies based on these targets. *Int J Endocrinol.* 2014; Vol. 2014. Article ID 674987: 10 p. [Electronic Resource]. Mode of access: URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2014/674987>. Title from the screen.
- Semenchenko I.Y., Sharafetdinov K.K., Plotnikova O.A. et al. Markers of immune inflammation in patients with type 2 diabetes and obesity. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition].* 2013; Vol. 82 (5): 46–50. (in Russian)
- Mirza S., Hossain M., Mathews C. et al. Type 2-diabetes is associated with elevated levels of TNF-alpha, IL-6 and adiponectin and low levels of leptin in a population of Mexican Americans: a cross-sectional study. *Cytokine.* 2012; Vol. 57 (1): 136–42.
- Serik S.A., Chenchik T.A., Serdobinskaya-Kanivets E.N., Bondar T.N. Interleukin-10 and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance in heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. *Ukrainskiy terapevticheskiy zhurnal [Ukrainian Therapeutical Journal].* 2012; Vol. 3–4: 58–63. (in Ukrainian)
- Vrzhesinskaya O. A., Beketova N. A., Kodentsova V. M. et al. Effect of diet enriched with vitamin deficient rats polyunsaturated fatty acids ω-3 family on biomarkers of vitamin and antioxidant status. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition].* 2013; Vol. 82 (1): 45–52. (in Russian)
- Bang H.O. Dyerberg J. The bleeding tendency in Greenland Eskimos. *Dan Med Bull.* 1980; Vol. 27 (1): 202–5.
- von Schacky C., Harris W.S. Cardiovascular benefits of omega-3 fatty acids. *Cardiovasc Res.* 2007; Vol. 73 (2): 310–5.
- de Roos B., Mavrommatis Y., Brouwer I.A. Long-chain n-3 polyunsaturated fatty acids: new insights into mechanisms relating to

- inflammation and coronary heart disease. *Br J Pharmacol.* 2009; Vol. 158 (2): 413–28.
15. Figueiras M., Olivan M., Busquets S. et al. Effects of eicosapentaenoic acid (EPA) treatment on insulin sensitivity in an animal model of diabetes: improvement of the inflammatory status. *Obesity.* 2010; Vol. 19 (1): 362–9.
 16. Korkushko O.V., Shatilo V.B., Ishchuk V.A. The use of omega-3 polyunsaturated fatty acids for the normalization of endothelial function and blood clotting in the pathology of the cardiovascular system. *Ukrainskiy meditsinskiy zhurnal [Ukrainian Medical Journal].* 2010; Vol. 2 (76): 46–9. (in Ukrainian)
 17. Kryzhanovsky S.A., Vititnova M.B. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and the cardiovascular system. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiol].* 2009; Vol. 35 (4): 110–23. (in Russian)
 18. Bowman L., Haynes R., Armitage J. on behalf of the ASCEND study collaborative group. ASCEND: A randomized controlled trial of aspirin and of omega-3 fatty acids supplementation for the primary prevention of vascular disease in people with diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2008; Vol. 5 (4): 357–8.
 19. Chapkin R.S., Kim W., Lupton J.R., McMurray D.N. Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* 2009; Vol. 81 (1): 187–191.
 20. Gazem R.A.A., Chandrashekariah S.A. Omega fatty acids in health and disease: A review. *J Pharm Res.* 2014; Vol. 8 (8): 1027–44.
 21. Calder P.C. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory processes: nutrition or pharmacology? *Br J Clin Pharmacol.* 2013; Vol. 75 (3): 645–62.

Для корреспонденции

Пилипенко Владимир Иванович – кандидат медицинских наук,
научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии
ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (499) 613-10-91

E-mail: pilipenkowork@rambler.ru

В.И. Пилипенко¹, Д.А. Теплюк¹, А.К. Шаховская¹, В.А. Исаков¹, В.М. Воробьева¹,
И.С. Воробьева¹, И.В. Глазкова¹, А.А. Кочеткова¹, Г.А. Михеева², А.В. Юдина²

Эффективность специализированного пищевого продукта (киселя с витаминами и пищевыми волокнами) у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами: сравнительное контролируемое исследование

Dry jelly concentrate with vitamins and dietary fiber in patients with IBS with constipation: a comparative controlled study

V.I. Pilipenko¹, D.A. Teplyuk¹,
A.K. Shakhovskaya¹, V.A. Isakov¹,
V.M. Vorobyova¹, I.S. Vorobyova¹,
I.V. Glazkova¹, A.A. Kochetkova¹,
G.A. Mikheeva², A.V. Yudina²

¹ ФГБНУ «НИИ питания», Москва

² ЗАО «Валетек Продимэкс», Москва

¹ Institute of Nutrition, Moscow

² Valetex Prodimex, Moscow

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – функциональное заболевание кишечника, характеризующееся широкой распространенностью и связанное со значительными финансовыми издержками системы здравоохранения ввиду выраженного снижения качества жизни больных. Диетотерапия является одним из эффективных методов лечения заболевания. Для пациентов с СРК с запорами разработан специализированный диетический лечебный пищевой продукт – концентрат киселя с витаминами и пищевыми волокнами, суточная порция которого содержит 3 г инулина, 10 мг куркумина, витамины группы В, в том числе пиридоксин. Оценка клинической эффективности продукта выполнена с участием 50 пациентов с СРК с запорами, разделенных на 2 группы. Пациенты основной группы получали 2 порции киселя в день в течение 2 нед, пациенты контрольной группы получали стандартное лечение. Динамику жалоб регистрировали ежедневно с использованием шкалы Лайкерта, указывалась частота стула, его консистенция по Бристольской шкале, качество жизни оценивалось вопросником IBSQoL до и после лечения. Применение продукта с витаминами и пищевыми волокнами способствовало достоверному положительному влиянию на параметры стула (увеличение частоты стула с $0,6 \pm 0,24$ до $1,15 \pm 0,65$ раза/сут, $p=0,001$, изменение индекса Бристольской шкалы с $2,62 \pm 1,23$ до $3,99 \pm 1,27$, $p=0,001$), достоверному уменьшению выраженности абдоминальной боли (с $1,69 \pm 0,71$ до $1,36 \pm 0,44$ пункта шкалы Лайкерта, $p=0,001$), вздутия живота (с $2,03 \pm 0,89$ до $1,55 \pm 0,81$ пунктов шкалы Лайкерта, $p=0,02$) и чувства неполного опорожнения кишечника (с $2,25 \pm 0,98$ до $1,68 \pm 0,92$ пункта шкалы Лайкерта, $p=0,001$), а также увеличению показателей качества жизни (с $64,5 \pm 13,5$ до $81,2 \pm 9,1\%$, $p=0,05$).

В группе сравнения достигнута достоверная положительная динамика только в отношении абдоминальной боли (с $2,16 \pm 0,58$ до $1,80 \pm 0,61$ пункта шкалы Лайкерта, $p=0,05$) и вздутия (с $2,42 \pm 0,83$ до $2,16 \pm 0,71$ пункта шкалы Лайкерта, $p=0,05$). Во время применения продукта значимых побочных эффектов не отмечалось. Специализированный пищевой продукт с инулином, куркумином и пиридоксином обладает хорошей переносимостью и эффективностью относительно параметров стула, симптомов СРК с запорами и показателей качества жизни.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, запоры, инулин, куркумин

Irritable bowel syndrome (IBS) is highly prevalent functional gastrointestinal disorder associated with decrease in quality of life and a high social cost. Diet is one of several therapeutic options in IBS treatment; therefore the development and clinical evaluation of innovative functional food for IBS patients is useful. Dry jelly concentrate containing 3 g inulin, 10 mg curcumin and 1.8 mg of pyridoxine was developed and clinically evaluated. Fifty patients fulfilling the Rome III criteria for IBS-C were randomly assigned into two groups: one received standard diet plus two jelly drinks a day for 2 weeks and control group received standard diet. Response to therapy was recorded on a daily basis using Likert scale of abdominal pain, bloating and feeling of incomplete bowel emptying, frequency of bowel movement, Bristol stool scale, and quality of life assessed by IBSQoL questionnaire before and after the treatment. Intake of functional food product (jelly) containing inulin and curcumin is associated with a significant positive effect on the stool parameters (from 0.6 ± 0.24 to 1.15 ± 0.65 t/d in stool frequency, $p=0.001$, from 2.62 ± 1.23 to 3.99 ± 1.27 , index Bristol scale, $p=0.001$), a reduce of the severity of abdominal pain (from 1.69 ± 0.71 to 1.36 ± 0.44 Likert scale points, $p=0.001$), bloating (from 2.03 ± 0.89 to 1.55 ± 0.81 points of Likert scale, $p=0.02$) and a sense of incomplete bowel emptying (from 2.25 ± 0.98 to 1.68 ± 0.92 points of Likert scale, $p=0.001$), as well as an increase in quality of life (from 64.5 ± 13.5 to $81.2 \pm 9.1\%$, $p=0.05$). Patients in control group have improvement in abdominal pain (from 2.16 ± 0.58 to 1.8 ± 0.61 Likert scale points, $p=0.05$) and bloating (from 2.42 ± 0.83 to 2.16 ± 0.71 Likert scale points, $p=0.05$) only. During the treatment period no significant adverse events were found. These results indicate that jelly concentrate containing inulin, curcumin and pyridoxine improves abdominal pain score, Bristol scale index and quality of life in patients with IBS-C.

Keywords: irritable bowel syndrome, constipation, inulin, curcumin

Синдром раздраженного кишечника (СРК) – наиболее распространенное функциональное заболевание желудочно-кишечного тракта, частота выявления которого варьирует от 7% в странах Юго-Восточной Азии до 21% в Южной Америке [1]. Для СРК характерны висцеральная гиперчувствительность, патологические моторные реакции кишечника и психологические нарушения [2]. Из-за многофакторности этиопатогенеза заболевания выбор терапии определяется доминирующими симптомами. В терапии СРК применяется множество методов: психотерапевтические вмешательства, диетологические манипуляции, попытки коррекции состава/количества кишечной микрофлоры, использование фармакологических препаратов, влияющих на функцию кишки. Пациенты часто останавливаются на индивидуализиро-

ванной схеме терапии, базирующейся на тяжести имеющихся симптомов, их собственных предпочтениях, наличии и природе сопутствующих психологических нарушений и т.д. [3].

В последние годы отмечается значительный рост интереса к диетотерапии СРК вследствие усиления интереса в обществе к правильному питанию и выбору пищи, осознанию факта, что диета является первичным поведенческим фактором контроля симптомов непосредственно самим пациентом, а также получению доказательств эффективности некоторых диетологических подходов. Взаимосвязь симптомов и пищи трудно верифицировать из-за сложного химического состава большей части пищевых продуктов и блюд, широкого спектра механизмов взаимодействия пищи или ее компонентов с кишкой и трудностей в оценке этих ме-

ханизмов в каждом отдельном случае. Во-первых, пища может оказывать воздействие на моторику и секрецию кишки еще в цефалическую фазу, когда вид, запах и вкус пищи запускают каскад сигналов из центральной нервной системы. Раздражение механорецепторов кишки увеличением объема содержимого запускает неспецифические рефлексы (например, гастроколитический), и появление симптомов может быть обусловлено поступлением трудноперевариваемых, осмотически активных компонентов пищи, ферментация которых бактериями растягивает кишку газами [4]. Симптомы могут быть вызваны хемостимуляцией рецепторных полей кишки пищей или ее компонентами (пептиды, жирные кислоты и т.д.), что приводит к высвобождению множества нейротрансмиттеров и гормонов (серотонина, холецистокинина, глюкагоноподобного пептида-1, пептида YY, мотилина, инкретинов и энкефалинов) с последующей реализацией их действия. Салицилаты пищи могут прямо активировать тучные клетки у восприимчивых индивидуумов. Некоторые компоненты пищи способны нарушать целостность эпителия кишки, что может проявляться изменениями кишечной проницаемости с последующими реакциями пищевой непереносимости. Наконец большой набор пищевых продуктов известен способностью влиять на состав и численность кишечной микробиоты, что может приводить к изменению активности кишечной части вегетативной нервной системы, запуску иммунных реакций, изменению метаболического профиля [1]. В связи с этим закономерно, что определенные изменения состава и объема съедаемой пищи могут помочь устранению имеющихся симптомов у пациентов с СРК.

В результате скрининга пищевых веществ мы остановились на трех, эффект которых по отдельности был оценен в различных открытых или контролируемых исследованиях, проведенных у больных СРК: инулин, куркумин и пиридоксин. Предыдущими исследованиями было показано, что у больных СРК с запорами в структуре питания, как правило, выявляются нарушения, приводящие к недостаточному потреблению указанных пищевых веществ [5].

В соответствии с медико-биологическими требованиями специалистами лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБНУ «НИИ питания» разработаны рецептура и технология специализированного пищевого продукта в виде сухого концентрата киселя с витаминами и пищевыми волокнами для включения в рацион пациентов с СРК с запорами. В промышленных условиях ЗАО «Валетек Продимпэкс» (РФ) выработана опытная партия разработанного продукта для проведения клинических испытаний.

Таким образом, **цель** данной работы – оценить эффективность и переносимость специализиро-

ванного пищевого продукта в виде киселя, содержащего в суточной порции (2 пакета по 12 г) 3 г инулина, 10 мг куркумина и 1,8 мг пиридоксина, в составе ежедневного рациона пациентов с запорами.

Материал и методы

Исследование выполнено на базе отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБНУ «НИИ питания». В исследование были включены 50 пациентов (5 мужчин и 45 женщин) с СРК с запорами (диагноз выставлялся согласно Римским критериям III), средний возраст больных составил $47,3 \pm 16,3$ года (от 25 до 76 лет). У включенных в исследование больных отсутствовали симптомы, свидетельствовавшие в пользу органической патологии (ректальное кровотечение, лихорадка, анемия, снижение массы тела). Для исключения органической патологии всем больным при поступлении проводили колоноскопию или ирригоскопию. Отличительной особенностью данного исследования являлось то, что пациенты дополнительно не употребляли какую-либо другую пищу помимо стандартизованного по содержанию основных нутриентов и кулинарной обработке рациона, что позволило сократить до минимума различия в их питании. В рамках исследования пациенты с СРК с запорами были рандомизированы в 2 группы: основную (1-я группа) и группу сравнения (2-я группа). Пациенты 1-й группы заменяли блюда 2-го завтрака и полдника на исследуемый продукт, пациенты 2-й группы получали стандартную диетотерапию. Группы оказались сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, продолжительности анамнеза заболевания и его тяжести и другим показателям оценки течения (табл. 1).

Разработанный концентрат киселя представляет собой многокомпонентную смесь, основу которой составляют сахар и картофельный крахмал. Для снижения содержания дисахаридов и обеспечения сладости, свойственной традиционному киселю, в рецептуре использованы продукт неполного гидролиза крахмала – мальтодекстрин и смесь натуральных подсластителей «Стевилия Е», состоящая из эритритола и стевиозида. Кисель обогащен эссенциальными микронутриентами – витаминами В₁, В₂, В₆, РР и фолиевой кислотой, содержит инулин, куркумин в количествах, составляющих соответственно 120 и 20% от адекватного суточного потребления для взрослого человека [5]. Для формирования полноты вкуса и аромата в состав продукта включены натуральные ароматизаторы и сублимированные соки.

При разработке технологии специализированного пищевого продукта в виде концентрата киселя за основу был взят широко используемый способ

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Параметр	1-я группа (n=25)	2-я группа (n=25)
Возраст, годы	48,4±16,4	44,3±13,6
Индекс массы тела, кг/м ²	25,7±5,8	25,2±6,0
Длительность анамнеза, годы	8,8±5,7	12,6±6,8
Тяжесть по BEST, %	37,7±15,0	43,6±18,4
Качество жизни по IBSQoL, %	64,5±13,5	67,2±15,1
Абдоминальная боль (шкала Лайкерта)	1,69±0,44	2,16±0,98
Метеоризм (шкала Лайкерта)	2,03±0,90	2,42±0,94
Неполное опорожнение кишки (шкала Лайкерта)	2,25±0,98	2,30±1,01
Частота стула, раз/сут	0,60±0,25	0,67±0,40
Индекс Бристольской шкалы стула	2,62±1,22	2,71±1,60

Таблица 2. Содержание пищевых веществ в суточной порции киселя и степень удовлетворения суточной потребности в макро- и микронутриентах

Пищевые вещества	Содержание в суточной порции (24 г)	Доля от адекватного уровня потребления, %*
Углеводы, г	17,7	4,8**
В том числе сахар, г	10,0	15
Инулин, г	3,0	120
Витамин В ₁ , мг	1,6	107
Витамин В ₂ , мг	1,4	78
Витамин В ₆ , мг	1,8	90
Витамин РР, мг	15,4	77
Фолиевая кислота, мкг	277	69
Куркумин, мг	10	20
Энергетическая ценность/калорийность, кДж/ккал	297/71	2,8**

Примечания. * [20], ** [21].

внесения в пищевую матрицу микронутриентов, заключающийся в приготовлении предсмесей минорных компонентов и поэтапном разведении их другими рецептурными ингредиентами [6, 7]. Использование такой технологии позволило получить сухой концентрат киселя, в котором равномерно распределены все минорные рецептурные компоненты, что обеспечивает поступление в организм необходимых в рекомендуемом количестве нутриентов с суточной порцией готового продукта.

Содержание пищевых веществ в суточной порции киселя и степень удовлетворения суточной потребности в макро- и микронутриентах и энергии приведены в табл. 2.

Для приготовления 1 порции продукта к содержимому пакета (12 г) добавляли 125 мл кипящей воды, интенсивно перемешивая до получения однородного продукта. Готовый кисель употребляли в теплом или остывшем виде. Пациенты получали кисель 2 раза в день (2-й завтрак и полдник) в течение 2 нед.

Оценку качества жизни пациентов и тяжести СРК осуществляли дважды (при поступлении и перед выпиской) с применением 36-позиционного

вопросника Irritable Bowel Syndrome Quality of Life Instrument (IBS-QOL) [9] и 4-позиционного вопросника «B.E.S.T.» Questionnaire [10]. Оба вопросника больные заполняли самостоятельно, без ограничения времени, в один и тот же день.

Во время пребывания пациента в клинике в специально разработанной карте ежедневно регистрировали динамику симптомов заболевания (наличие и выраженность абдоминальной боли, метеоризма, изжоги, тошноты, чувства тяжести после еды, неполного опорожнения кишечника, эмоционального дискомфорта) согласно 5-балльной шкале Лайкерта.

Для оценки динамики показателей стула использовалась Бристольская шкала стула [11], которая заполнялась пациентом после каждого опорожнения кишки по специальной форме с отметкой о наличии в стуле слизи и качестве опорожнения в течение всего срока проведения исследования.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ «SPSS 13.0 for Windows» («SPSS Inc.», США). Данные по группам представлены в виде средних арифметических значений, величина дисперсии приведена в виде стан-

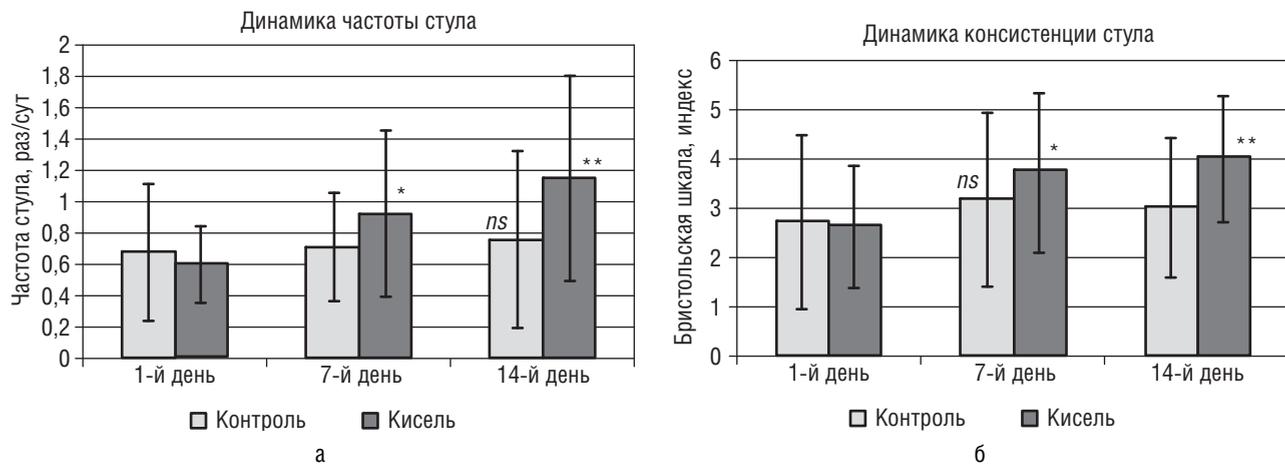


Рис. 1. Динамика частоты и консистенции стула согласно Бристольской шкале в исследуемых группах

* – $p=0,01$; ** – $p<0,001$ от исходной величины; ns – недостоверно.

дартного отклонения. Методами дескриптивной статистики оценивали показатели выборки, для сравнения зависимых выборок использовали непараметрический тест Вилкоксона, для сравнения результатов между группами использован критерий Манна–Уитни. Достоверность результатов устанавливалась при значениях $p \leq 0,05$.

Результаты

Включение в рацион пациентов с запорами исследуемого продукта способствовало более выраженному достоверному увеличению частоты стула и достоверному улучшению его консистенции (рис. 1, данные представлены в виде средних значений изучаемых показателей стула за период протяженностью 4 дня в начале, середине и конце времени наблюдения), в то время как в группе сравнения динамика этих параметров стула оказалась недостоверной.

К концу срока наблюдения пациенты основной группы отметили значимое достоверное уменьшение чувства неполного опорожнения кишечника, выраженности абдоминальной боли и интенсивности вздутия живота. В группе, получавшей стандартное лечение, отмечено достоверное снижение выраженности абдоминальной боли и вздутия живота (рис. 2, данные представлены в виде средних значений шкалы Лайкерта за период протяженностью 4 дня в начале, середине и конце времени наблюдения).

Специализированным вопросником IBSQoL был установлен достоверный рост показателей качества жизни у пациентов основной группы, в группе сравнения динамика качества жизни оказалась недостоверной (табл. 3).

За весь период наблюдения у пациентов, получавших специализированный пищевой продукт, не отмечалось каких-либо симптомов плохой переносимости, более того, они часто спрашивали о возможности его приобретения в розничной сети для продолжения лечения.

Обсуждение

Традиционно считается, что основное действие пищевых волокон заключается в сокращении времени кишечного транзита, что проявляется увеличением частоты дефекаций. Стимуляция двигательной функции кишечника достигается усилением желчеотделения, размягчением и увеличением объема кишечного содержимого [12]. В присутствии пищевых волокон уменьшается скорость расщепления пищевых полимеров пищеварительными ферментами, в связи с чем ослабляется интенсивность высвобождения гормонов обратной связи в двенадцатиперстной, подвздошной и ободочной кишке. Без достаточного влияния обратной связи замедляется опорожнение желудка, увеличивается время транзита по тонкой кишке [13], что может сопровождаться неприятными ощущениями переполнения живота и урчания. Исследования

Таблица 3. Динамика качества жизни, оцененная по вопроснику IBSQoL

Группа обследованных	1-й день	14-й день	<i>p</i>
1-я ($n=25$)	64,5±13,5%	81,2±9,1%	0,05
2-я ($n=25$)	67,2±15,1%	75,1±12,3%	0,12

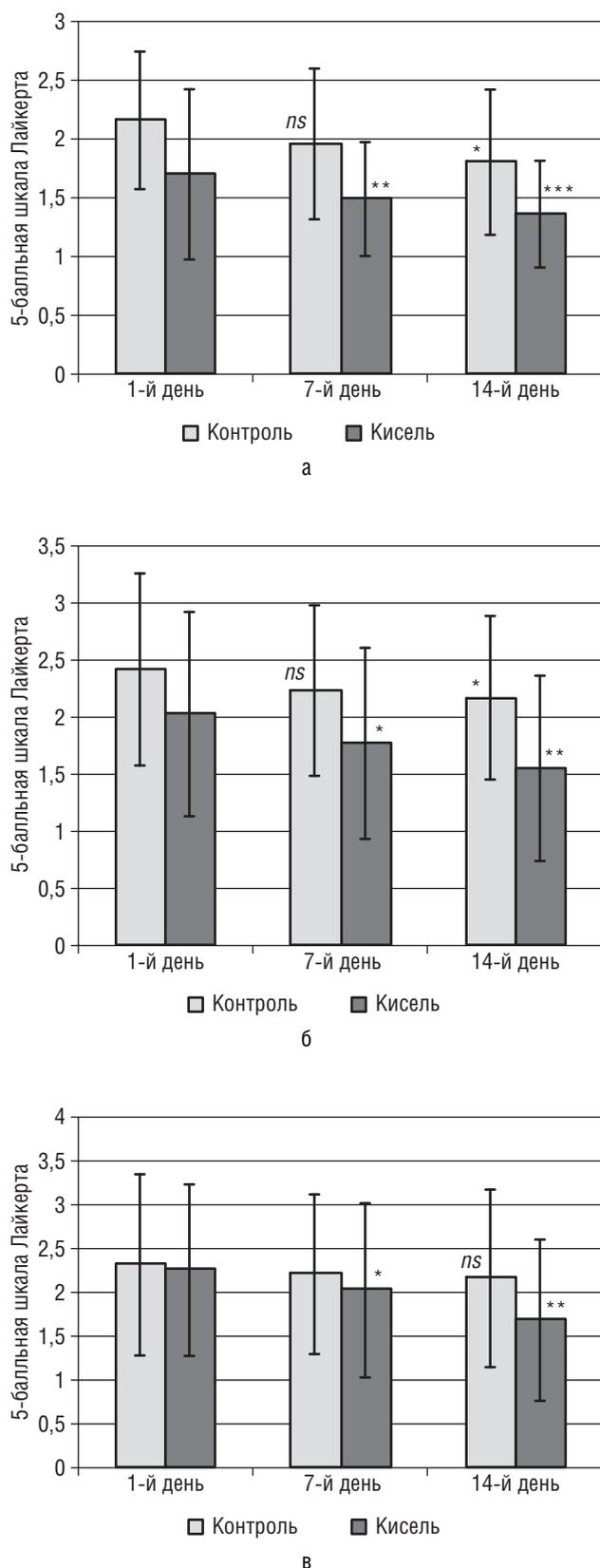


Рис. 2. Динамика интенсивности боли (а), вздутия живота (б) и чувства неполного опорожнения кишечника (в) в исследуемых группах

* – $p=0,05$; ** – $p=0,01$; *** – $p<0,001$ от исходной величины; ns – недостоверно.

показали, что пищевые волокна различаются по способности замедлять опорожнение желудка: так, у отрубей и пектина эта способность оказалась очень выраженной, а оболочки семян подорожника такого эффекта не оказывали [14, 15], более того, для инулина был установлен дозозависимый эффект ускорения ороекального транзита [16]. Возможно, ускорением транзита объясняется тот факт, что использование растворимых волокон (псиллиум, частично гидролизованная гуаровая камедь, фруктоолигосахариды) сопровождалось большей степенью уменьшения абдоминальной боли и метеоризма, чем при использовании нерастворимых пищевых волокон (пшеничные, кукурузные отруби и обезжиренное семя льна) [17]. Доказанный эффект инулина и фруктоолигосахаридов в отношении их способности стимулировать рост бифидобактерий и подавлять активность протеолитических микроорганизмов интересен в долгосрочной перспективе применения специализированных и обогащенных пищевых продуктов [18]. При ферментации инулина образуются короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат, бутират), которые колонocyты используют в качестве основного источника энергии, что необходимо для их правильного функционального созревания и поддержания архитектоники эпителия кишки, страдающей при хроническом использовании слабительных средств [18, 19].

Эффекты испытываемого продукта на показатели стула объясняются наличием в составе напитка инулина, доза которого составляет 3 г/сут (120% от адекватного суточного потребления [20]). Скорость проявления эффекта (в первые 3 дня применения) позволяет предположить, что в данном случае проявился осмотический эффект инулина, который влияет на динамику всасывания жидкости толстой кишкой [22], его пребиотический эффект должен проявиться позднее (для получения эффекта на биоценоз требуется время на размножение микроорганизмов в достаточном количестве), что может способствовать стабилизации клинического эффекта. Отдаленные результаты применения изучаемого продукта предстоит уточнить в исследовании с более продолжительным периодом наблюдения.

Куркумин – гидрофобный низкомолекулярный флавоноид, экстрагируемый из высушенных корней желтого имбиря. Ярко-желтый порошок имбиря широко используется в качестве специй кухни Юго-Восточной Азии, а индийская Аюрведа рекомендовала его к применению при заболеваниях желчных путей, кашле, диабетических язвах, ревматизме и синуситах [23]. Куркумин считается фармакологически безопасным на том основании, что в составе специй на протяжении веков он потреблялся в дозах до 100 мг/сут [24]. В ряде исследований дозы до 8 г куркумина переносились пациентами

удовлетворительно [25]. Существуют сообщения, что куркумин обладает довольно низкой биодоступностью, однако некоторые нутриенты способны ее значительно увеличивать, например в комбинации с алкалоидом пиперином биодоступность куркумина увеличивается в 20 раз. Клеточные эффекты куркумина реализуются посредством ингибирования каскадов липооксигеназы/циклооксигеназы, ксантиндегидрогеназы/оксидазы, усилением активности супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы, действием на протеины клеточного цикла (циклин D1 и p21), цитокины (ФНО α , ИЛ-1, ИЛ-6 и хемокинов) и рецепторы (рецептор эндотелиального фактора роста и HER2) [3, 26].

Куркумин является антиоксидантом, который непосредственно инактивирует свободные радикалы семейств кислорода и азота [3]. Влияние куркумина на эти клеточные сигнальные пути зафиксировано в тканях кишки, почек, сетчатке глаза и периферической нервной ткани [26, 27]. Несколькими исследованиями подтверждена эффективность куркумина в предупреждении и лечении воспалительных заболеваний кишечника: так, применение 500 мг куркумина 2 раза в сут в течение 3 нед способствовало уменьшению выраженности болезни Крона и неспецифического язвенного колита у взрослых [27]. При местном применении куркумин значительно устранил проявления и вдвое сократил время заживления язв, вызванных активацией провоспалительного каскада реакций NF- κ B у крыс [23]. В рандомизированном 8-недельном исследовании с частичным ослеплением отмечено улучшение у 65% пациентов с СРК, получавших куркумин, однако отсутствие плацебо контроля снижает ценность полученных в этом исследовании результатов [17].

Относительно недавно была обнаружена достоверная ($p=0,031$) обратная зависимость между выраженностью симптомов СРК и содержанием витамина B₆ в рационе [5]. Авторы привели несколько причин, которые могут объяснить этот факт: дериват B₆ – 6-азофенил-2,4-дисульфоновая кислота является антагонистом P2X-рецепторов, регулирующих моторику кишки и восприятие болевых ощущений; низкий уровень витамина B₆ сдвигает баланс между про- и противовоспалительными интерлейкинами в сторону преобладания провоспалительных.

Сочетание в разработанном нами продукте трех биологически активных веществ, обладающих направленным действием на несколько звеньев патогенеза СРК, вероятно, позволило продемонстрировать высокую эффективность исследуемого продукта. Дозы этих пищевых веществ, соответствующие рекомендованному уровню их потребления, делают возможным их длительное применение в составе диетического лечебного и профилактического пищевого продукта. Это, безусловно, потребует более длительных и больших по количеству включенных пациентов исследований.

Таким образом, представленный в нашем исследовании специализированный пищевой продукт – концентрат киселя, содержащий комбинацию биологически активных компонентов, способных уменьшать абдоминальную боль и улучшать моторную функцию кишечника, обладает хорошей эффективностью в отношении устранения запоров в сочетании с хорошей переносимостью пациентами. Продукт можно использовать в течение продолжительного времени, что позволит добиться стойкой ремиссии заболевания.

Сведения об авторах

Пилипенко Владимир Иванович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: pilipenkowork@rambler.ru

Теплюк Дарья Андреевна – врач отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: teplyouk@gmail.com

Шаховская Алла Константиновна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения гастроэнтерологии и гепатологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: allashax@yandex.ru

Исаков Василий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением гастроэнтерологии и гепатологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: vasily.isakov@gmail.com

Воробьева Валентина Матвеевна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: vorobiova_vm@ion.ru

Воробьева Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: vorobiova@ion.ru

Глазкова Ирина Владимировна – старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: glazkova@ion.ru

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

E-mail: kochetkova@ion.ru

Михеева Галина Александровна – кандидат технических наук, начальник отдела инноваций и контроля качества продукции ЗАО «Валетек Продимэкс» (Москва)

E-mail: micheeva@valetek.ru

Юдина Анна Викторовна – руководитель технологической лаборатории ЗАО «Валетек Продимэкс» (Москва)

E-mail: technolog@valetek.ru

Литература

- Gibson P.R., Varney J., Malakar S. et al. Food components and irritable bowel syndrome // *Gastroenterology*. 2015. Vol. 1. P. 1–17.
- Lee Y.J., Park K.S. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 2456–2469.
- Shen L., Ji H. The pharmacology of circumin: is it the degradation products? // *Trends Mol. Med.* 2012. Vol. 3. P. 138–144.
- Farre R., Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects // *Am. J. Gastroenterol.* 2013. Vol. 108. P. 698–706.
- Пилипенко В.И., Бурляева Е.А., Исаков В.А. Аспекты современной диетотерапии синдрома раздраженного кишечника // *Вопр. питания*. 2013. № 1. С. 64–73.
- Ligaarden S.C., Farup P.G. Low intake of vitamin B6 is associated with irritable bowel syndrome symptoms // *Nutr. Res.* 2011. Vol. 31. P. 356–361.
- Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Поздняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами. Наука и технологии. Новосибирск : Сибирское университетское изд-во, 2004. 548 с.
- Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Обогащение пищевых продуктов микронутриентами: научные принципы и практические решения // *Пищ. пром-сть*. 2010. № 4. С. 20–25.
- Hahn B.A., Kirchdorfer L.J., Fullerton S., Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 1997. Vol. 11. P. 547–552.
- Spiegel B.M., Naliboff B., Mayer E. et al. Development and Validation of a Concise Point-of-Care Severity Index in IBS: The «B.E.S.T.» // *Questionnaire Gastroenterol.* 2006. Vol. 130, N 4. Suppl. 2. P. A-513.
- Thompson W.G., Longstreth G.F., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders // *Gastroenterology*. 2006. Vol. 130. P. 1480–1491.
- Mertz H.R. Irritable bowel syndrome // *N. Engl. J. Med.* 2003. Vol. 349. P. 2136–2146.
- Brownlee I.A. The physiological roles of dietary fiber // *Food Hydrocolloids*. 2011. Vol. 25. P. 238–250.
- Bianchi M., Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, oro-caecal transit time and gas production in healthy volunteers // *Dig. Liver Dis.* 2002. Vol. 34, suppl. 2. P. S129–S133.
- Schwartz S.E., Levine R.A., Singh A. Sustained pectin ingestion delays gastric emptying // *Gastroenterology*. 1982. Vol. 83, N 4. P. 812–817.
- Bach Knudsen K.E., Hessov I. Recovery of inulin from Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) in the small intestine of man // *Br. J. Nutr.* 1995. Vol. 74, N 1. P. 101–113.
- Heizer W.D., Southern S., McGovern S. The Role of Diet in Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Adults: A Narrative Review // *J. Am. Diet. Assoc.* 2009. Vol. 109. P. 1204–1214.
- Cummings J.H., Englyst H.N. Gastrointestinal effects of food carbohydrate // *Am. J. Clin. Nutr.* 1995. Vol. 61, suppl. P. 938S–945S.
- Duggan C., Gannon J., Walker W. A Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract // *Am. J. Clin. Nutr.* 2002. Vol. 75. P. 789–808.
- Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) (утверждены решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 года № 299).
- Технический регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части ее маркировки» (ТР ТС 022/2011).
- Bonnema A.L., Kolberg L.W., Thomas W., Slavin J.L. Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products // *J. Am. Diet. Assoc.* 2010. Vol. 110. P. 865–868.
- Akbik D., Ghadiri M., Chrzanowski W. et al. Curcumin as a wound healing agent // *Life Sci.* 2014. Vol. 116. P. 1–7.
- Zlotogorski A., Dayan A., Dayan D. et al. Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer – I: Curcumin // *Oral Oncol.* 2013. Vol. 49. P. 187–191.
- Jonson J.J., Mukhtar H. Curcumin for chemoprevention of colon cancer // *Cancer Lett.* 2007. Vol. 255. P. 170–181.
- Jeenger M.K., Shrivastava S., Yerra V.G. et al. Curcumin: A pleiotropic phytonutrient in diabetic complications // *Nutrition*. 2015. Vol. 31. P. 276–282.
- Prasad S., Gupta S.C., Tyagi A.K. et al. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back // *Biotechnol. Adv.* 2014. Vol. 32. P. 1053–1064.

References

- Gibson P.R., Varney J., Malakar S. et al. Food components and irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*. 2015; Vol. 1: 1–17.
- Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: emerging paradigm in pathophysiology. *World J Gastroenterol*. 2014; Vol. 20: 2456–69.
- Shen L., Ji H. The pharmacology of circumin: is it the degradation products? *Trends Mol. Med.* 2012; Vol. 3: 138–44.
- Farre R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol*. 2013; Vol. 108: 698–706.
- Пилипенко В.И., Бурляева Е.А., Исаков В.А. Аспекты современной диетотерапии синдрома раздраженного кишечника. *Вопр Питан [Problems of Nutrition]*. 2013; Vol. 1: 64–73 (in Russian).
- Ligaarden S.C., Farup P.G. Low intake of vitamin B6 is associated with irritable bowel syndrome symptoms. *Nutr. Res.* 2011; Vol. 31: 356–61.
- Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Поздняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минералами. *Science and Technology. Novosibirsk : Siberian University Press, 2004: 548 p.* (in Russian).

8. Spirichev V.B., Shatnyuk L.N. Food fortification with micronutrients: scientific principles and practical solutions. *Pishchevaya promyshlennost'* [Food Industry]. 2010; Vol. 4: 20–5 (in Russian).
9. Hahn B.A., Kirchdorfer L.J., Fullerton S., Mayer E. Evaluation of a new quality of life questionnaire for patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 1997; Vol. 11: 547–52.
10. Spiegel B.M., Naliboff B., Mayer E. et al. Development and Validation of a Concise Point-of-Care Severity Index in IBS: The «B.E.S.T.». *Questionnaire Gastroenterol.* 2006; Vol. 130 (4): Suppl. 2: A-513.
11. Thompson W.G., Longstreth G.F., Chey W.D. et al. Functional bowel disorders. *Gastroenterology.* 2006; Vol. 130: 1480–91.
12. Mertz H.R. Irritable bowel syndrome. *N Engl J Med.* 2003; Vol. 349: 2136–46.
13. Brownlee I.A. The physiological roles of dietary fiber. *Food Hydrocolloids.* 2011; Vol. 25: 238–50.
14. Bianchi M., Capurso L. Effects of guar gum, ispaghula and microcrystalline cellulose on abdominal symptoms, gastric emptying, oro-caecal transit time and gas production in healthy volunteers. *Dig Liver Dis.* 2002; Vol. 34 (2): S129–S133.
15. Schwartz S.E., Levine R.A., Singh A. Sustained pectin ingestion delays gastric emptying. *Gastroenterology.* 1982; Vol. 83 (4): 812–7.
16. Bach Knudsen K.E., Hessov I. Recovery of inulin from Jerusalem artichoke (*Helianthus tuberosus* L.) in the small intestine of man. *Br J Nutr.* 1995; Vol. 74 (1): 101–13.
17. Heizer W.D., Southern S., McGovern S. The Role of Diet in Symptoms of Irritable Bowel Syndrome in Adults: A Narrative Review. *J Am Diet Assoc.* 2009; Vol. 109: 1204–14.
18. Cummings J.H., Englyst H.N. Gastrointestinal effects of food carbohydrate. *Am J Clin Nutr.* 1995; Vol. 61: 938S–45S.
19. Duggan C., Gannon J., Walker W. A Protective nutrients and functional foods for the gastrointestinal tract. *Am J Clin Nutr.* 2002; Vol. 75: 789–808.
20. Recommended levels of consumption of food and biologically active substances: Guidelines 2.3.1.1915-04 MR. Moscow : Federal Center for Sanitary Inspection Ministry of Health of Russia, 2004. (in Russian)
21. Technical Regulations of the Customs Union «Food products are part of its labeling» (TR CU 022/2011). (in Russian)
22. Bonnema A.L., Kolberg L.W., Thomas W., Slavin J.L. Gastrointestinal tolerance of chicory inulin products. *J Am Diet Assoc.* 2010; Vol. 110: 865–8.
23. Akbik D., Ghadiri M., Chrzanowski W. et al. Curcumin as a wound healing agent. *Life Sci.* 2014; Vol. 116: 1–7.
24. Zlotogorski A., Dayan A., Dayan D. et al. Nutraceuticals as new treatment approaches for oral cancer – I: Curcumin. *Oral Oncol.* 2013; Vol. 49: 187–91.
25. Jonson J.J., Mukhtar H. Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Lett.* 2007; Vol. 255: 170–81.
26. Jeenger M.K., Shrivastava S., Yerra V.G. et al. Curcumin: A pleiotropic phytonutrient in diabetic complications. *Nutrition.* 2015; Vol. 31: 276–82.
27. Prasad S., Gupta S.C., Tyagy A.K. et al. Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnol Adv.* 2014; Vol. 32: 1053–64.

Для корреспонденции

Шарафетдинов Хайдерь Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (499) 794-35-16

E-mail: sharafandr@mail.ru

Х.Х. Шарафетдинов, О.А. Плотникова, В.В. Пилипенко, А.А. Кочеткова, В.М. Воробьева, И.С. Воробьева, В.А. Тутельян

Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на постпрандиальную гликемию у больных сахарным диабетом 2 типа

Influence of cookies with a modified carbohydrate profile on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes

Kh.Kh. Sharafetdinov, O.A. Plotnikova, V.V. Pilipenko, A.A. Kochetkova, V.M. Vorobyova, I.S. Vorobyova, V.A. Tutelyan

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
Institute of nutrition, Moscow

Целью исследований была оценка влияния специализированного пищевого продукта (печенье) с модифицированным углеводным профилем на постпрандиальную гликемию у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа. В исследование включены 20 больных СД 2 типа 35–69 лет с ожирением II–III степени (индекс массы тела $40,2 \pm 1,1$ кг/м²), получавших стандартную сахароснижающую терапию. На момент первичного обследования у всех больных определялась стадия метаболической субкомпенсации: уровень базальной гликемии в венозной крови в среднем по группе составил $6,8 \pm 0,3$ ммоль/л, в капиллярной крови – $6,5 \pm 0,5$ ммоль/л; уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c} – $7,2 \pm 0,2\%$. В процессе исследования у больных определяли уровень глюкозы в плазме крови натощак и в течение 3 ч после потребления печенья с модифицированным углеводным профилем (25 г усвояемых углеводов) и пшеничного хлеба, содержащего 25 г усвояемых углеводов (контроль). Расчет площади под гликемической кривой проводили по общепринятой методике. Переносимость печенья с модифицированным углеводным профилем (замена пшеничной муки на смесь гречневой, овсяной и ячменной муки и использование мальтита) была хорошая, при этом каких-либо побочных эффектов и признаков непереносимости печенья не отмечено. Показано, что потребление печенья с модифицированным углеводным профилем сопровождалось достоверно меньшим повышением уровня гликемии через 30 мин от начала исследования по сравнению со стандартной пищевой нагрузкой (в среднем на 19,1 и 42,4% от исходного уровня соответственно, $p < 0,05$). Через 120 и 180 мин после тестируемых пищевых нагрузок уровень гликемии изменялся в равной степени, без достоверных различий между потребляемыми продуктами. Площадь под гликемической кривой при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем была достоверно меньше, чем при стандартной пищевой нагрузке ($184,6 \pm 16,7$ против $236,9 \pm 21,2$ ммоль/л×мин, $p < 0,05$). Оценка динамики постпрандиальной гликемии и площади под гликемической кривой у боль-

ных СД 2 типа показала меньшую постпрандиальную гликемическую реакцию при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем по сравнению со стандартной пищевой нагрузкой (25 г усвояемых углеводов).

Ключевые слова: специализированный пищевой продукт, сахарный диабет 2 типа, печенье с модифицированным углеводным профилем, постпрандиальная гликемия

The aim of the study was assessment of influence of cookies with a modified carbohydrate profile on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes. The study included 20 patients 35–69 years old, with type 2 diabetes and obesity II–III degrees (BMI=40.2±1.1 kg/m²) treated with standard hypoglycemic therapy. At the time of the initial evaluation all patients were determined at the stage of metabolic subcompensation: glucose basal level in venous blood was 6.8±0.3 mmol/l; in capillary blood – 6.5±0.5 mmol/l; the level of glycated hemoglobin – 7.2±0.2%. Glucose blood plasma level on an empty stomach and within 3 hours after the consumption of biscuits with modified carbohydrate profile (25 g digestible carbohydrates) and wheat bread containing 25 g digestible carbohydrates (control) was determined. Calculation of the area under the glycemic curve was conducted by standard technique. Portability of cookies with a modified carbohydrate profile (replacement of wheat flour to the mixture of buckwheat, oat and barley flour and the use of maltitol) was good, with no side effects or signs of intolerance were observed. It has been shown that consumption of biscuits with a modified carbohydrate profile was accompanied by a significantly smaller rise in blood glucose level after 30 min from the start of the study, compared with the standard food load (an average of 19.1% and 42.4%, respectively, from baseline, p<0.05). After 120 and 180 min after the test food loads glycemia changed equally, without significant differences between food-stuffs. Area under the glycemic curve in the consumption of cookies with a modified carbohydrate profile was significantly less than under the standard food load (184.6±16.7 vs. 236.9±21.2 mmol/l×min, p<0.05). Consumption of biscuits with modified carbohydrate profile was accompanied by less severe postprandial glycemic response in patients with type 2 diabetes in comparison with that at a standard load food containing 25 g digestible carbohydrates.

Keywords: specialized food products, type 2 diabetes, cookies with a modified carbohydrate profile, postprandial glycemia

Сахарный диабет (СД) 2 типа является одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем в большинстве стран мира, что определяется высокой распространенностью заболевания, постоянным ростом числа больных, развитием сосудистых осложнений, необходимостью оказания специализированной медицинской помощи [1–5].

По данным Международной федерации диабета [6], в настоящее время в мире насчитывается 382 млн больных СД в возрасте 20–79 лет, из них 85–95% составляют пациенты с СД 2 типа. Прогнозируется, что к 2035 г. общая численность больных СД увеличится на 55% и составит 592 млн человек. По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. в Российской Федерации по обращаемости в лечебные учреждения насчитывалось 4,04 млн человек: с СД 1 типа –

340 тыс. и СД 2 типа – 3,7 млн. Реальная численность больных СД в 3–4 раза превышает официально зарегистрированную и составляет 9–10 млн человек (около 7% населения) [7]. Социальная значимость СД определяется его системными сосудистыми осложнениями – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, периферических сосудов нижних конечностей, являющихся основной причиной инвалидизации и смертности больных СД [1–4].

СД 2 типа является прогрессирующим метаболическим заболеванием, характеризующимся наличием двух фундаментальных патофизиологических дефектов: инсулинорезистентности и нарушенной функции β-клеток поджелудочной железы [1–3]. Хроническая гипергликемия участвует в патогенезе диабетических ангиопатий как непосредственно, так и опосредованно,

иницируя несколько биохимических процессов, к которым относятся окислительный стресс, избыточное образование конечных продуктов гликозилирования, увеличение синтеза диацилглицерида и др. [3]. В настоящее время получены доказательства, что в достижении оптимального гликемического контроля и снижении риска развития поздних сосудистых осложнений важную роль играет постпрандиальная гликемия [8, 9], которая ассоциируется с повышенным риском развития микроангиопатии, увеличением толщины интимы-медии сонной артерии, снижением миокардиального объема крови и миокардиального кровотока [10–12]. В ряде исследований продемонстрирована тесная взаимосвязь постпрандиальной гликемии с развитием окислительного стресса, воспаления и эндотелиальной дисфункции [8, 13]. В связи с этим необходима коррекция постпрандиальной гликемии с целью профилактики диабетических осложнений.

Диетотерапия рассматривается как необходимая составная часть лечения СД 2 типа при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии [1]. Диетическая коррекция метаболических нарушений (гипергликемии, гиперинсулинемии, инсулинорезистентности и др.) у больных СД 2 типа достигается за счет исключения из рациона быстровсасываемых рафинированных углеводов и использования в диете специализированных пищевых продуктов с модифицированным углеводным составом.

Ключевыми аспектами разработки таких продуктов являются удовлетворение физиологической потребности пациента в пищевых и биологически активных веществах, обеспечение благоприятных метаболических эффектов функциональных ингредиентов, включаемых в состав продукта, сохранение традиционного качества обогащенного продукта, корректирование рецептуры продукта с целью нивелирования возможных изменений, вызванных введением функциональных ингредиентов [14–17]. К числу пищевых ингредиентов, позволяющих корректировать метаболические нарушения при СД 2 типа, относятся модифицированный мальтодекстрин, фруктоза, сахарозаменители (ксилит, сорбит, мальтит, изомальт, эритрит и др.), подсластители (аспартам, сукралоза, ацесульфам калия, стевиозид), фруктоолигосахариды, растворимые и нерастворимые пищевые волокна (ПВ), а также сывороточные белки, моно- и полиненасыщенные жирные кислоты, биологически активные вещества (полифенольные соединения: флавонолы, катехины и др.) [16].

Результатом научно-исследовательской работы (анализ данных о влиянии модификации углеводного профиля и использовании инновационных пищевых ингредиентов различной химической природы на изменение физико-химических, струк-

турно-механических и сенсорных характеристик разрабатываемых специализируемых пищевых продуктов в процессе хранения) явилась разработка одного из видов кондитерских изделий для больных СД 2 типа – печенья с модифицированным углеводным профилем. Модификация углеводного профиля печенья осуществлялась включением в его ингредиентный состав гречневой, овсяной и ячменной муки вместо пшеничной, а также использованием мальтита в качестве сахарозаменителя, потребление которого приводит к меньшему повышению постпрандиальной гликемии по сравнению с сахарозой и глюкозой [18].

Анализ химического состава печенья с модифицированным углеводным профилем показал, что в печенье содержится (из расчета на 100 г продукта) 9,3 г белка, 17,0 г жира, 44,5 г углеводов, в том числе 42,4 г крахмала, 2,1 моно- и дисахаридов, а также 2,2 г пищевых волокон, 20 г мальтита; энергетическая ценность печенья – 420 ккал/1760 кДж. По показателям безопасности печенье с модифицированным углеводным профилем соответствует требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

Целью настоящих исследований была сравнительная оценка величины и длительности постпрандиальной гликемии у больных СД 2 типа при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем до и после стандартной пищевой нагрузки.

Материал и методы

В исследование были включены 20 больных СД 2 типа, получавших стандартную сахароснижающую терапию, в соответствии с критериями включения и исключения из исследования.

Критерии включения:

- СД 2 типа;
- возраст от 35 до 69 лет;
- метаболическая субкомпенсация;
- отсутствие острых заболеваний желудочно-кишечного тракта и других острых состояний.

Критерии исключения:

- СД 1 типа;
- возраст менее 35 лет и старше 69 лет;
- метаболическая декомпенсация;
- инсулинопотребность;
- острые или обострения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта и другие острые заболевания.

Все включенные в исследование больные имели ожирение II–III степени. Индекс массы тела в среднем по группе составил $40,2 \pm 1,1$ кг/м². На момент первичного обследования у всех больных отмечалась стадия метаболической субкомпенсации СД.

Из сопутствующих заболеваний у обследованных больных диагностированы артериальная гипертония (70%), ишемическая болезнь сердца (35%), хронический гастродуоденит (20%), хронический некалькулезный холецистит (15%), желчнокаменная (10%) и мочекаменная болезнь (15%), деформирующий артроз (50%), распространенный спондилез и остеохондроз позвоночника (30%).

Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов СД 2 типа представлена в табл. 1.

У больных определяли уровень глюкозы в плазме крови натощак и в течение 3 ч после потребления печени с модифицированным углеводным профилем (25 г усвояемых углеводов) и пшеничного хлеба, содержащего 25 г усвояемых углеводов (контроль). В процессе исследования больные не принимали медикаментов и какой-либо другой пищи, проводился тщательный контроль за полным потреблением тестируемых пищевых продуктов всеми пациентами, участвующими в исследовании. Кровь брали из пальца пациента одноразовым ланцетом после обработки его спиртом и сухим тампоном. Уровень глюкозы в крови определяли с помощью профессионального глюкометра «OneTouch Verio Pro+» («Life Scan Johnson&Johnson», США) натощак, через 30, 60, 120 и 180 мин после углеводной нагрузки. Расчет площади под гликемической кривой проводили по общепринятой методике [12], учитывая только участки площади под кривой, которые находились выше значения для нулевого момента времени. Участки площади под кривой, которые находились ниже значения для нулевого момента времени, принимали равными нулю.

Все больные были предварительно проинформированы о процедуре исследования, о правилах поведения в процессе исследования, получено информированное согласие всех пациентов на участие в настоящем исследовании в соответствии с протоколами GCP. Настоящее исследование было одобрено Комитетом по этике ФГБНУ «НИИ питания» (протокол № 8 от 10 июня 2015 г.).

Полученные результаты исследований обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ SPSS 20.0 для Windows. Результаты представлены в виде средних величин и их стандартной ошибки ($M \pm m$). Оценку достоверности различий средних величин проводили с использованием t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Переносимость печени с модифицированным углеводным профилем была хорошая, при этом каких-либо побочных эффектов и признаков непереносимости печени не отмечено.

Динамика постпрандиальной гликемии у больных СД 2 типа при потреблении печени с модифицированным углеводным профилем и после стандартной пищевой нагрузки представлена в табл. 2 и рис. 1.

Из табл. 2 и рис. 1 следует, что потребление печени с модифицированным углеводным профилем сопровождалось достоверно ($p < 0,05$) меньшим повышением уровня гликемии через

Таблица 1. Клиническая характеристика больных сахарным диабетом 2 типа

Показатель	Значение
Возраст, годы	57,0±1,9
Длительность заболевания, годы	6,0±0,6
Масса тела, кг	109,2±4,5
Индекс массы тела, кг/м ²	40,2±1,1
Уровень базальной гликемии (на момент первичного обследования), ммоль/л:	
венозная кровь	6,8±0,3
капиллярная кровь	6,5±0,5
Уровень гликированного гемоглобина HbA _{1c} , %	7,2±0,2
Содержание в сыворотке крови, ммоль/л:	
общий холестерин	5,3±0,3
триглицериды	1,47±0,1
Артериальное давление, мм рт.ст.:	
систолическое	136,7±8,6
диастолическое	85,0±4,1

Таблица 2. Динамика постпрандиальной гликемии у больных сахарным диабетом 2 типа при потреблении печени с модифицированным углеводным профилем и после стандартной пищевой нагрузки ($M \pm m$)

Временные интервалы	Уровень гликемии, ммоль/л	
	печень с модифицированным углеводным профилем	стандартная пищевая нагрузка (контроль)
Натощак	5,56±0,21	5,40±0,26
Через 30 мин после нагрузки	6,62±0,32*	7,69±0,45
Через 60 мин после нагрузки	7,39±0,47*	7,89±0,56
Через 120 мин после нагрузки	6,57±0,38	6,34±0,41
Через 180 мин после нагрузки	5,89±0,32	5,33±0,27

* – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

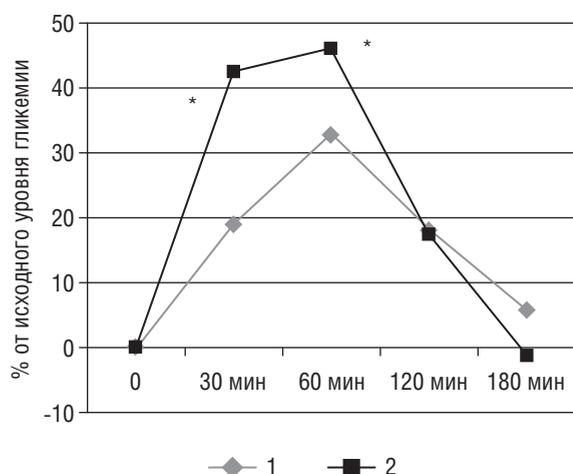


Рис. 1. Изменение постпрандиальной гликемии (в % от исходного уровня) при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем и после стандартной пищевой нагрузки

Здесь и на рис. 2: 1 – печенье с модифицированным углеводным профилем; 2 – стандартная пищевая нагрузка (контроль); * – достоверность различий ($p < 0,05$) по сравнению с контролем.

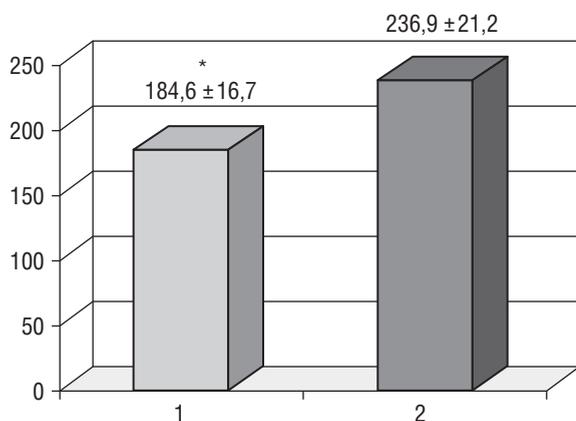


Рис. 2. Площадь (S) под гликемической кривой у больных сахарным диабетом 2 типа при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем и после стандартной пищевой нагрузки

30 мин от начала исследования по сравнению со стандартной пищевой нагрузкой. Через 60 мин после потребления печенья повышение уровня глюкозы в крови также было достоверно ($p < 0,05$) меньшим, чем после стандартной пищевой нагрузки. Через 120 и 180 мин после тестируемых

пищевых нагрузок уровень гликемии изменялся без достоверных различий между потребляемыми продуктами.

Сравнительная оценка площадей под гликемическими кривыми у больных СД 2 типа при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем и после стандартной пищевой нагрузки представлена на рис. 2.

Из рис. 2 следует, что площадь под гликемической кривой при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем была достоверно ($p < 0,05$) на 22,1% меньше, чем при стандартной пищевой нагрузке.

Таким образом, настоящим исследованием установлено, что потребление печенья с модифицированным углеводным профилем сопровождалось менее выраженной постпрандиальной гликемической реакцией по сравнению с таковой при стандартной пищевой нагрузке, содержащей 25 г усвояемых углеводов. Полученные данные согласуются с результатами исследований, свидетельствующими, что потребление специализированных пищевых продуктов, характеризующихся модифицированным углеводным профилем, сопровождается существенно меньшим повышением глюкозы в крови по сравнению с пищевой нагрузкой, содержащей стандартизированное количество углеводов [19, 20].

В целом оценка динамики постпрандиальной гликемии и площади под гликемической кривой у больных СД 2 типа показала меньшую постпрандиальную гликемическую реакцию при потреблении печенья с модифицированным углеводным профилем по сравнению со стандартной пищевой нагрузкой при одинаковом количестве усвояемых углеводов (25 г). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что целенаправленная модификация углеводного профиля печенья за счет включения в его ингредиентный состав гречневой, овсяной и ячменной муки вместо пшеничной, а также использования в качестве сахарозаменителя мальтита позволяет оказать благоприятное влияние на уровень постпрандиальной гликемии у больных СД 2 типа и, таким образом, снизить риск развития системных сосудистых осложнений при этом заболевании.

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

Сведения об авторах

ФГБНУ «НИИ питания» (Москва):
Шарафетдинов Хайдер Хамзярович – доктор медицинских наук, заведующий отделением болезней обмена веществ
E-mail: sharafandr@mail.ru

Плотникова Оксана Александровна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения болезней обмена веществ

E-mail: plot_oks@mail.ru

Пилипенко Виктория Владимировна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения болезней обмена веществ

E-mail: kushonok9@gmail.com

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

E-mail: kochetkova@ion.ru

Воробьева Валентина Матвеевна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: vorobiova_vm@ion.ru

Воробьева Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

E-mail: vorobiova@ion.ru

Тутельян Виктор Александрович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор

E-mail: tutelyan@ion.ru

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6 / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой; Минздрав России, РАЭ, ФГБУ «Эндокринологический научный центр». М., 2013. 120 с.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 1032 с.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Лечение сахарного диабета и его осложнений: учебно-методическое пособие. М.: Медицина, 2005. 512 с.
4. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция) // Сахарный диабет. 2010. № 3. С. 6–13.
5. Дедов И.И. Сахарный диабет – опаснейший вызов мировому сообществу // Вестн. РАМН. 2012. № 1. С. 7–13.
6. Carbohydrates in human nutrition. Report of joint FAO/WHO expert consultation. FAO Food and Nutrition paper 66. Rome, 1997.
7. Клинические рекомендации. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 7-й вып. / под ред. И.И. Дедова, М.В.Шестаковой. МЗ РФ, РАЭ, ФГБУ «Эндокринологический научный центр». 2015. 112 с.
8. Аметов А.С., Мельник А.В. Управление сахарным диабетом: роль постпрандиальной гипергликемии и возможности ее коррекции // РМЖ. 2007. Т. 15, № 27 (308). С. 2053–2058.
9. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T. et al. Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2005. Vol. 336, N 1. P. 339–345.
10. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals // Atherosclerosis. 1999. Vol. 144, N 1. P. 229–235.
11. Kawano H., Motoyama T., Hirashima O. et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery // J. Am. Coll. Cardiol. 1999. Vol. 34, N 1. P. 146–154.
12. Scognamiglio R., Negut C., De Kreutzenberg S.V. et al. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in Type 2 diabetic patients // Circulation. 2005. Vol. 112, N 2. P. 179–184.
13. Monnier L., Mas E., Ginet C. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with Type 2 diabetes // JAMA. 2006. Vol. 295, N 14. P. 1681–1687.
14. Кочеткова А.А. Функциональные продукты в концепции здорового питания // Пищ. пром-сть. 1999. № 3. С. 4–5.
15. Савенкова Т.В. Теоретические аспекты создания кондитерских изделий функционального назначения // Хранение и переработка сельхозсырья. 2006. № 7. С. 65–66.
16. Тутельян В.А., Шарафетдинов Х.Х., Лапик И.А., Воробьева И.С. и др. Приоритеты в разработке специализированных пищевых продуктов оптимизированного состава для больных сахарным диабетом 2 типа // Вопр. питания. 2014. Т. 83, № 6. С. 41–51.
17. Elia M., Ceriello A., Laube H. et al. enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, N 9. P. 2267–2279.
18. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications // Diabetes Care. 2002. Vol. 25, N 1. P. 148–198.
19. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Инновационные подходы в лечении сахарного диабета типа 2: роль специализированного продукта для энтерального питания «Глюцерна SR» // Фарматека. 2010. № 3 (197) Эндокринология. С. 73–78.
20. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. / International Diabetes Federation. 2013.

References

1. Algorithms of Specialized Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. 6th ed. / eds I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Ministry of Health, RDA, FSBI «Endocrinology Research Center», 2013: 120 p. (in Russian)
2. Ametov A.S. Type 2 Diabetes Mellitus. Problems and Solutions. 2nd ed., revised and ext. Moscow: GEOTAR-Media, 2013: 1032 p. (in Russian)
3. Balabolkin M.I., Klebanova E.M., Kreminskaya V.M. Treatment of Diabetes Mellitus and its Complications: Study Guide. Moscow: Medtsina, 2005: 512 p. (in Russian)
4. Dedov I.I. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnosis, treatment and prevention (plenary lecture). Sakharnyy Diabet [Diabetes Mellitus]. 2010; Vol. 3: 6–13. (in Russian)

5. Dedov I.I. Diabetes mellitus – a dangerous challenge to the world community. Vestnik Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk [Annals of the Russian Academy of Medical Sciences]. 2012; Vol. 1: 7–13. (in Russian)
6. Carbohydrates in human nutrition. Report of joint FAO/WHO expert consultation. FAO Food and Nutrition paper 66. Rome, 1997.
7. Clinical recommendations. Algorithms of Specialized Medical Care for Patients with Diabetes Mellitus. 7th ed. / eds I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Ministry of Health, RDA, FSBI «Endocrinology Research Center». 2015: 112 p. (in Russian)
8. Ametov A.S., Melnik A.V. Managing diabetes mellitus: role of postprandial hyperglycemia and ways of its correction. Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]. 2007; Vol. 15 (27 (308)): 2053–58. (in Russian)
9. Shiraiwa T., Kaneto H., Miyatsuka T. et al. Postprandial hyperglycemia is an important predictor of the incidence of diabetic microangiopathy in Japanese type 2 diabetic patients. Biochem Biophys Res Commun. 2005; Vol. 336 (1): 339–45.
10. Hanefeld M., Koehler C., Schaper F. et al. Postprandial plasma glucose is an independent risk factor for increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Atherosclerosis. 1999; Vol. 144 (1): 229–35.
11. Kawano H., Motoyama T., Hirashima O. et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol. 1999; Vol. 34 (1): 146–54.
12. Scognamiglio R., Negut C., De Kreutzenberg S.V. et al. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in Type 2 diabetic patients. Circulation. 2005; Vol. 112 (2): 179–84.
13. Monnier L., Mas E., Ginet C. et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with Type 2 diabetes. JAMA. 2006; Vol. 295 (14): 1681–87.
14. Kochetkova A.A. Functional foods in conception of health nutrition. Pishchevaya promyshlennost' [Food Processing Industry]. 1999; Vol. 3: 4–5. (in Russian)
15. Savenkova T.V. Theoretical aspects in creation of confectioneries of functional prescription. Khranenie i pererabotka sel'khozsyrya [Storage and Processing of Agriculture Raw Materials]. 2006; Vol. 7: 65–6. (in Russian)
16. Tutelyan V.A., Sharafetdinov Kh.Kh., Lapik I.F., Vorobyova V.M. et al. Priorities in the development of specialized food products with optimized composition for patients with type 2 diabetes mellitus. Vopr Pitan [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 83 (6): 41–51. (in Russian)
17. Elia M., Ceriello A., Laube H. et al. enteral nutritional support and use of diabetes-specific formulas for patients with diabetes. Diabetes Care. 2005; Vol. 28 (9): 2267–79.
18. Franz M.J., Bantle J.P., Beebe C.A. et al. Evidence-based nutrition principles and recommendations for the treatment and prevention of diabetes and related complications. Diabetes Care. 2002; Vol. 25 (1): 148–98.
19. Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A. Innovational approaches in treatment of type 2 diabetes: role of specialized product for enteral nutrition «Glucerna SR». Farmateka. 2010; Vol. 3 (197). Endocrinology: 73–8. (in Russian)
20. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. / International Diabetes Federation. 2013.

Для корреспонденции

Чехонина Юлия Геннадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания», ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
 Адрес: 115446, г. Москва, Каширское шоссе, д. 21
 Телефон: (499) 613-17-72
 E-mail: juliya_chehonina@mail.ru

Ю.Г. Чехонина^{1, 2}, К.М. Гаппарова¹, Х.Х. Шарифетдинов^{1, 3}, О.Н. Григорьян¹

Сравнительная оценка эффективности низкокалорийных рационов, модифицированных белковым и белково-витаминным коктейлями

Comparative assessment of efficiency of the low-calorie diets modified by proteinaceous and vitamin cocktails

Yu.G. Chekhonina^{1, 2}, K.M. Gapparova¹, Kh.Kh. Sharafetdinov^{1, 3}, O.N. Grigoryan¹

¹ ФГБНУ «НИИ питания», Москва

² ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

¹ Institute of Nutrition, Moscow

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

³ Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Цель работы – сравнительная оценка эффективности гипокалорийной диеты с включением белково-витаминных коктейлей при ожирении. 90 пациентов с ожирением II–III степени в возрасте 18–65 лет по принципу случайной выборки были разделены на 3 группы: группа сравнения (n=30) получала стандартную гипокалорийную диету с энергетической ценностью 1600 ккал/день. Диета 1-й группы (n=30) была модифицирована включением белково-витаминно-минерального коктейля (16 г сухой смеси с добавлением 250 мл кефира 1,0% жирности) 2 раза в день с заменой 2-го завтрака и полдника. Диета 2-й группы (n=30) – включением белкового коктейля (16 г сухой смеси с добавлением 250 мл кефира 1,0% жирности) при одновременном исключении из рациона равноценного по калорийности блюда. В 1-й группе пациентов отмечено снижение содержания жировой массы на 4,2±0,7 кг (p<0,02), общей жидкости – на 2,2±0,3 кг (p<0,02), активной тощей массы – на 1,1±0,1 кг. Во 2-й группе пациентов отмечено снижение жировой массы на 3,8±0,9 кг (p<0,01), тощей массы – на 1,4±0,3 кг, общей жидкости – на 2,9±0,5 л (p<0,02). В группе сравнения обращает внимание уменьшение тощей массы на 1,9±0,6 кг на фоне снижения жировой массы на 3,0±0,4 кг (p<0,02), общей жидкости – на 3,1±0,9 л (p<0,02). Оценка изменений биохимических показателей в сыворотке крови после лечения показала, что в 1-й группе пациентов отмечена достоверная благоприятная динамика по снижению содержания в сыворотке крови общего холестерина, мочевой кислоты и глюкозы (соответственно на 17,7, 28,2 и 18,3%), более выраженная по сравнению с динамикой в группе сравнения, где снижение данных показателей составило соответственно 17,7, 16,3 и 6,5%. У 2-й группы пациентов изменения были менее выра-

жены (снижение на 15, 19,2 и 8,2% соответственно). Более выраженная благоприятная динамика по биохимическим показателям и редукации массы тела пациентов в 1-й и 2-й группах по отношению к группе сравнения позволяет обоснованно применять белково-витаминные коктейли в диетотерапии при ожирении.

Ключевые слова: белково-витаминные коктейли, биоимпедансный анализ, диетотерапия, низкокалорийная диета, индекс массы тела, ожирение, состав тела

The aim of the work is comparative assessment of efficiency of a hypocaloric diet with inclusion of proteinaceous and vitamin cocktails at obesity. 90 patients with obesity of the II–III degree at the age of 18–65 years by the principle of casual selection were divided into three groups. Control group (30 patients) received a standard low-calorie diet with an energy value of 1600 kcal/day. The diet of the 1st group (30 patients) was modified by the inclusion of protein-vitamin-mineral cocktail (16 g of dry mixture with the addition of 250 ml of yogurt 1.0% fat) twice a day, diet of the 2nd group (30 patients) – the inclusion of a protein cocktail (16 g of dry mixture with the addition of 250 ml of yogurt 1.0% fat), while excluding from the diet equivalent caloric meals. The 1st group of patients had a decrease in fat mass by 4.2 ± 0.7 kg ($p < 0.02$), in active lean mass by 1.1 ± 0.1 kg, in total fluid volume by 2.2 ± 0.3 kg ($p < 0.02$). The 2nd group of patients had a decrease in fat mass by 3.8 ± 0.9 kg ($p < 0.01$), in lean mass by 1.4 ± 0.3 kg and in the total fluid volume by 3.1 ± 0.9 l ($p < 0.02$). In the control group attention should be paid to a decrease in lean mass by 1.9 ± 0.6 kg, while fat mass decreased by 3.0 ± 0.4 kg ($p < 0.02$) and the total fluid volume by 3.1 ± 0.9 l ($p < 0.02$). Evaluation of the changes of serum biochemical parameters after treatment demonstrated that the 1st group of patients had significant favorable dynamics of reduction of serum level of total cholesterol, uric acid and glucose (17.7, 28.2 and 18.3%, respectively), which was more pronounced compared with the dynamics in the control group (the decrease by 15, 19.2 and 8.2%, respectively). In the 2nd group of patients the decrease rate of the observed parameters was less pronounced (15, 19.2 and 8.2%, respectively). More appreciable favorable dynamics of biochemical parameters and reduction in body weight in the 1st and 2nd groups in relation to the control group allow to reasonably apply the protein-vitamin cocktails in a diet therapy at obesity.

Keywords: protein and vitamin cocktails, bioimpedance analysis, diet therapy, low-calorie diet, body mass index, obesity, body structure

По данным ВОЗ, около 1,7 млрд человек в мире имеют избыточную массу тела или ожирение, при этом количество людей, страдающих ожирением, постоянно увеличивается [1, 2]. Между тем ожирение является ведущим фактором риска развития таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2 типа, желчнокаменная болезнь и т.д. [1, 3]. Интенсивный рост числа больных ожирением обусловлен прежде всего образом жизни человека. Гиподинамия, питание с большой долей животных жиров с использованием рафинированных пищевых продуктов – основные причины развития ожирения [4, 5].

Общепризнано, что снижение массы тела является центральным звеном программы лечения ожирения, включающей диетотерапию, повыше-

ние физической активности, изменение образа жизни. Вместе с тем вопрос о долгосрочной эффективности гипокалорийных диет для контроля массы тела остается до настоящего времени нерешенным [2, 6, 7].

На первый план выдвигаются мероприятия по созданию системы реабилитации больных ожирением и сопряженных с ним сопутствующих заболеваний. Однако используемые в практической деятельности редуцированные по калорийности рационы в значительной мере являются несбалансированными по ряду макро- и микронутриентов, витаминов и могут нанести существенный ущерб здоровью при их длительном бесконтрольном применении.

В настоящее время продолжается разработка гипокалорийных рационов с включением сухих

белковых смесей, обогащенных витаминами, микроэлементами и пищевыми волокнами, для пациентов с ожирением [3, 6–8].

Накопленный опыт клинических дисциплин свидетельствует о том, что в стратегии лечебных и реабилитационных мероприятий у больных метаболического профиля одним из центральных направлений должна быть коррекция нарушений обмена веществ и адекватное обеспечение энергетических и пластических потребностей организма [3, 7, 8]. Энергетическая ценность суточных рационов наблюдаемых больных высока и составляет в среднем более 3500 ккал. На фоне выраженного избыточного питания отмечаются нарушения основных пропорциональных взаимоотношений макро- и микронутриентов в суточном рационе. В связи с этим обоснованно широкое использование в лечении больных ожирением специализированных пищевых продуктов, позволяющих восполнить дефицит нутриентов в редуцированных рационах тучных пациентов. Создание оптимальных режимов лечебного питания с включением таких продуктов позволит унифицировать объем и качество нутритивной поддержки при ожирении различной степени тяжести, в том числе и для амбулаторного применения.

В зависимости от степени выраженности алиментарного дисбаланса, обуславливающего метаболические нарушения, используются специализированные продукты различного состава в виде самостоятельного блюда с целью сохранения редуцированной диеты по калорийности.

На сегодняшний день в нашей стране имеются сухие белково-витаминные смеси, содержащие все незаменимые пищевые вещества в оптимальных соотношениях. Главное их преимущество заключается в том, что в состав этих смесей входят легкоусвояемые белки с высокой биологической ценностью (молочные, соевые), полиненасыщенные (ω -3, ω -6) жирные кислоты, жирно- и водорастворимые витамины, макро- и микроэлементы, включая йод, железо, молибден, медь, селен и другие [3, 6, 8].

В связи с высокой частотой аллергических реакций на компоненты сухих белково-витаминных смесей для данного исследования были выбраны продукты, различные по витаминно-минеральному составу, но со сходным количеством белка.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка эффективности гипокалорийной диеты с включением белкового и белково-витаминно-минерального коктейлей у больных ожирением.

Материал и методы

Под наблюдением в отделении профилактической и реабилитационной диетологии клиники

ФГБНУ «НИИ питания» находились 90 пациентов с ожирением II–III степени в возрасте от 25 до 60 лет.

Определение степени ожирения проводилось по индексу массы тела (ИМТ). Исходная масса тела у наблюдаемых пациентов колебалась от 96 до 120 кг. ИМТ до лечения составил $40 \pm 2,7 \text{ кг/м}^2$.

Оценивали анамнез заболевания пациентов, при этом учитывали предшествующий опыт лечения по снижению массы тела, пищевые привычки конкретного больного, изучали фактическое питание пациента в домашних условиях с целью выявления отклонений от формулы оптимального питания, также учитывали аллергоанамнез. Больные были разделены на 3 однотипные по возрасту, длительности, тяжести и выраженности ожирения группы:

1) группа сравнения ($n=30$), получающая стандартную гипокалорийную диету с энергетической ценностью 1600 ккал/день в течение 3 нед;

2) 1-я группа ($n=30$), диета которой была модифицирована включением специализированного продукта питания с заданным химическим составом «Сбалансированное питание WellnessPro™» («WellnessPro™», США) (коктейль № 1) в количестве 16 г сухой смеси с добавлением 250 мл кефира 1,0% жирности 2 раза в день с замещением 2-го завтрака и полдника в течение 3 нед;

3) 2-я группа ($n=30$), диета которой была модифицирована включением «Сухой смеси для коктейля "Нэчурал Баланс» Орифлэйм®» («B. Engelhardt & Co AB», Швеция) (коктейль № 2) в количестве 16 г сухой смеси с добавлением 250 мл кефира 1,0% жирности 2 раза в день с замещением 2-го завтрака и полдника в течение 3 нед.

Коктейли включали в диету при одновременном исключении из рациона равноценного по калорийности блюда.

Коктейль № 1 содержит ряд необходимых макро- и микронутриентов для коррекции метаболических нарушений при ожирении. Характеристика химического состава данного продукта представлена в табл. 1.

Характеристика химического состава коктейля № 2 представлена в табл. 2.

Наряду с диетотерапией пациенты всех групп получали по показаниям гипотензивные, антиагрегантные и другие симптоматические препараты.

Эффективность всех рационов оценивали при сравнительном анализе динамики антропометрических, клинико-биохимических показателей и показателей композиционного состава тела до и после 3 нед применения гипокалорийной диеты. Фактическое питание оценивали методом анализа частоты потребления пищи с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека», версия 1.2.4, а также детального изучения дневника по питанию в домашних условиях.

Таблица 1. Химический состав коктейля № 1

Показатель	Содержание в суточной дозе (16 г порошка)	% от РНП (МР2.3.1.2432-08)
Энергетическая ценность, ккал	65	2,5
Белок, г	10,0	10
Жиры, г	1,5	2
Углеводы, г	2,5	1
Витамин А, МЕ	775	25
Витамин D, МЕ	50	12,5
Витамин Е, МЕ	4,95	16,5
Рибофлавин, мг	0,3	17,5
Витамин С, мг	8,1	9
Тиамин, мг	0,25	17,5
Ниацин, мг	3,7	18,5
Витамин В ₆ , мг	0,1	5
Фолиевая кислота, мкг	30	7,5
Пантотеновая кислота, мг	1,5	15
Витамин В ₁₂ , мкг	1,2	40
Биотин, мкг	22,5	45
Фосфор, мг	125	12,5
Магний, мг	30	7,5
Йод, мкг	26,25	17,5
Медь, мг	0,3	30
Цинк, мг	2,65	17,5
Селен, мкг	17,5	25
Хром, мкг	24	48
Молибден, мкг	7,5	10
Марганец, мг	0,3	15

Таблица 2. Химический состав коктейля № 2

Показатель	Содержание в суточной дозе (16 г порошка)	% от РНП (МР2.3.1.2432-08)
Энергетическая ценность, ккал	59,2	2,3
Белок, г	6,7	8
Жиры, г	1,3	2
В том числе : насыщенные, г	0,3	
ненасыщенные, г	0,96	
Углеводы, г	5,1	2
Пищевые волокна, г	1,3	4
Натрий, г	0,096	7
Витамин С, мг	10,2	11

Оценку состава тела (количество жировой массы, тощей массы, массы скелетной мускулатуры, общей жидкости) проводили методом биоимпедансометрии с помощью анализатора «АВС-01» («МЕДАСС», РФ) [9]. Также оценивали антропометрические показатели пациентов (масса тела, ИМТ, окружность талии – ОТ, обхват бедер – ОБ, ОТ/ОБ).

Определение биохимических маркеров липидного, углеводного и белкового обмена [содержание в сыворотке крови глюкозы, общего холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, мочевой кислоты, инсулина, активность аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ)] проводили с помощью биохимического анализатора «Konelab30i» («Thermolabsystem», Финляндия).

Полученные результаты исследований обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ SPSS 13.0 для Windows. Результаты представлены в виде средних величин и стандартной ошибки средней величины ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивалась методом непараметрической статистики с использованием критерия Вилкоксона. Уровень значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Оценка фактического питания пациентов в домашних условиях выявила изменения структуры питания по потреблению общего жира и холестерина, превышающие нормальные величины более чем в 2–2,5 раза. Также отмечено увеличение квоты рафинированных углеводов. Расчет энергетической ценности рациона показал, что у всех больных ожирением наблюдается значительное ее превышение относительно рекомендуемых норм оптимального питания [10]. Так, в среднем калорийность суточного рациона больных ожирением составляла 3500–3800 ккал. Обращает на себя внимание дефицит пищевых волокон в рационе обследуемых, потребление которых не превышает 80% от рекомендуемой нормы [10]. Анализ минерального состава рациона показал повышенное содержание в нем натрия. У 90% пациентов потребление витаминов и минеральных веществ соответствует рекомендуемой норме потребления (РНП), либо превышает ее. Потребление пищевых волокон не достигает РНП у 69% 1-й группы пациентов, у 64% 2-й группы и у 62% пациентов группы сравнения. Результаты оценки фактического питания с учетом возможных погрешностей, характерных для данной методики, косвенно свидетельствуют о том, что в некоторых случаях применение сухих белково-витаминных смесей

Таблица 3. Пищевая ценность суточного рациона пациентов ($M \pm m$)

Показатель	Норма	1-я группа	2-я группа	Группа сравнения
Общая калорийность, ккал	2200–2600	3632±321	3670±434	3522±340
Белок, % (г)	12–15 (70–90)	12,0 (109±16)	11,4 (105±19)	11,4 (101±11)
Жиры, % (г)	25–30 (60–80)	33 (132±22)	35 (142±45)	34 (132±15)
Углеводы, % (г)	55–63 (330–400)	55,3 (502±61)	54 (493±55)	54,8 (483±39)
Пищевые волокна, г	20–30	18,3±2,5	19,1±3,1	17,2±1,8
Витамин А, мкг	1000	1233±118	1342±118	1217±113
Витамин С, мг	90	260±29	288±33	281±29
Витамин В ₁ , мг	1,5	2,14±0,20	2,10±0,18	2,01±0,22
Витамин В ₂ , мг	1,8	2,43±0,20	2,32±0,19	2,27±0,22
Ниацин, мг	20	26,5±2,9	25,7±2,6	22,1±1,3
Магний, мг	400	521±51	524±72	511±36
Натрий, мг	1300–1600	6800	7100	6900
Кальций (Са), мг	1000–1250	1350±102	1478±110	1347±98
Фосфор (Р), мг	800–1200	2235±231	2457±270	2011±160
Са/Р	≥1,0	0,60±0,04	0,60±0,07	0,66±0,10

Таблица 4. Динамика антропометрических показателей у пациентов в процессе лечения

Показатель	1-я группа, низкокалорийная диета + коктейль № 1		2-я группа, низкокалорийная диета + коктейль № 2		Группа сравнения, низкокалорийная диета	
	1	2	1	2	1	2
Масса тела, кг	109,6±11,3	102,4±12,1*	118,5±21,7	108,5±27,7*	104,05±14,5	97,7±9,6*
ИМТ, кг/м ²	40,1±5,5	38,9±5,9*	40,5±7,2	38,2±6,3*	39,2±5,1	38,3±4,3*
ОТ, см	105,2±8,4	99,6±8,5*	115,3±20,1	107,0±10,5*	109,4±8,9	105,1±5,3
ОБ, см	120,5±11,6	113,2±12,1	123,9±15,0	115,9±7,5	118,9±9,6	112±6,2
ОТ/ОБ	0,87±0,1	0,88±0,1	0,93±0,1	0,92±0,1	0,92±0,1	0,93±0,2

Примечание. Здесь и в табл. 5, 6: 1 – до лечения; 2 – после лечения; * – достоверность различий ($p < 0,01$) по сравнению с исходными значениями.

должно рассматриваться индивидуально для каждого пациента с учетом комплекса витаминов, входящих в состав продукта.

Обобщая результаты оценки фактического питания больных ожирением, можно сделать вывод о том, что питание тучного пациента несбалансировано по основным макро- и микронутриентам, что согласуется с данными предшествующих исследований [11].

Динамика антропометрических показателей у пациентов в процессе лечения представлена в табл. 4.

Как видно из табл. 4, более выраженная положительная динамика антропометрических показателей по изменению массы тела отмечалась в 1-й (7,2 кг) и 2-й (10 кг) группах. В группе сравнения редукция массы тела составила в среднем 6,3 кг. По показателям ИМТ, ОТ и ОБ отмечена более существенная динамика в двух опытных группах по сравнению с группой сравнения.

Изменение показателей состава тела под влиянием низкокалорийной диеты с включением коктейлей № 1 и № 2 представлено в табл. 5.

Как видно из табл. 5, изменение структуры состава тела в 1-й группе больных ожирением, получавших низкокалорийную диету с включением коктейля № 1, происходило за счет снижения содержания жировой массы на 4,2±0,7 кг ($p < 0,02$). Динамика активной тощей массы имела тенденцию к снижению на 1,1±0,1 кг. Количество общей жидкости снизилось в среднем по группе на 2,2±0,3 кг ($p < 0,02$).

Во 2-й группе пациентов, получавших низкокалорийную диету с включением коктейля № 2, отмечено снижение жировой массы на 3,8±0,9 кг ($p < 0,01$), тощей массы – на 1,4±0,3 кг, общей жидкости – на 2,9±0,5 л ($p < 0,02$).

В группе сравнения обращает внимание уменьшение тощей массы на 1,9±0,6 кг на фоне снижения жировой массы на 3,0±0,4 кг ($p < 0,02$), общей жидкости – на 3,1±0,9 л ($p < 0,02$) (см. табл. 5).

При анализе полученных данных обращает внимание более благоприятное соотношение между количеством потерянной жировой массы, активной клеточной массы и общей жидкости в 1-й группе по отношению к группе сравнения.

Во 2-й группе также отмечается благоприятная тенденция снижения массы тела за счет жировой массы и общей жидкости по сравнению с группой сравнения. В группе сравнения обращает внимание более выраженная потеря тощей массы.

Динамика биохимических показателей у пациентов в процессе лечения представлена в табл. 6.

Из табл. 6 следует, что во всех группах обследуемых пациентов до лечения отмечены повышенные показатели уровня глюкозы, общего холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, АЛТ в сыворотке крови.

Оценка изменений биохимических показателей в сыворотке крови после лечения показала, что в 1-й группе пациентов, получавших низкокалорийную диету с включением коктейля № 1, отмечена достоверная благоприятная динамика по снижению содержания в сыворотке крови общего холестерина, мочевой кислоты и глюкозы (соответственно на 17,7, 28,2 и 18,3%), более выраженная по сравнению с динамикой в группе сравнения, где снижение данных показателей составило 17,7, 16,3 и 6,5% соответственно. У 2-й группы пациентов, получавших низкокалорийную диету с включением коктейля № 2, положительные изменения были менее выражены (снижение на 15, 19,2, и 8,2% соответственно), что связано с незначи-

тельным превышением исходных показателей от нормы (табл. 6).

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о благоприятном влиянии низкокалорийной диеты с включением белково-витаминных коктейлей на показатели состава тела у больных ожирением. На фоне редукции жировой массы тела отмечена менее выраженная потеря тощей массы.

Анализируя полученные результаты по оценке эффективности применения белково-витаминных коктейлей в составе низкокалорийной диеты, отмечают благоприятное их воздействие на нарушенный метаболизм у тучных пациентов, что позволяет обоснованно применять белково-витаминные коктейли в комплексных программах по коррекции массы тела с учетом изменений в пищевом и метаболическом статусе у этого контингента больных.

Заключение

При изучении статуса питания обследованных больных у большинства выявлены различной степени выраженности алиментарные нарушения (превышение нормы ИМТ, тощей и жировой ее

Таблица 5. Динамика показателей состава тела у пациентов

Показатель	1-я группа, низкокалорийная диета + коктейль № 1		2-я группа, низкокалорийная диета + коктейль № 2		Группа сравнения, низкокалорийная диета	
	1	2	1	2	1	2
Жировая масса, кг	56,2±3,6	52,0±3,3*	54,8±4,0	51,0±3,0*	52,9±3,2	49,9±2,9
Активная клеточная масса, кг	40,2±2,6	39,1±2,4	39,6±3,0	38,2±3,0	38,1±2,4	36,2±2,8
Общая жидкость, л	50,0±3,2	47,8±3,0*	47,9±3,1	45,0±2,8*	43,7±2,8	40,6±2,4*

* – достоверность различий ($p < 0,02$) по сравнению с исходными значениями.

Таблица 6. Динамика биохимических показателей крови пациентов

Показатель	1-я группа, низкокалорийная диета + коктейль № 1		2-я группа, низкокалорийная диета + коктейль № 2		Группа сравнения, низкокалорийная диета	
	1	2	1	2	1	2
Общий холестерин, ммоль/л	5,96±0,96	4,9±0,78 *	5,68±1,22	4,82±1,21*	5,92±1,34	5,06±1,10*
ЛПНП, ммоль/л	3,86±0,53	3,52±0,47	3,66±1,29	3,08±1,03	3,90±1,61	3,73±1,12
ЛПВП, ммоль/л	1,06±0,23	1,10±0,15	1,36±0,28	1,23±0,29**	1,27±0,31	1,17±0,26*
Триглицериды, ммоль/л	2,16±0,47	1,82±0,50	1,86±0,74	1,38±0,63*	1,85±0,78	1,58±0,47**
Мочевая кислота, мкмоль/л	421±57	302±47**	384±26	310±23	336±50	281±69
Билирубин общий, мкмоль/л	17,1±4,7	13,7±5,43	15,3±3,5	11,6±2,7	18,0±4,3	12,9±3,2
Глюкоза, ммоль/л	5,88±0,67	4,80±0,70 **	5,34±0,60	4,9±0,58	6,1±0,45	5,7±0,34
АЛТ, ед/л	46,5±4,8	34,6±3,8	42,3±6,7	36,2±3,4	36,8±19,6	30,8±11,7
АСТ, ед/л	32,7±2,4	28,0±2,3	37,6±8,52	32,9±2,57	31,0±12,3	25,2±9,12
ЩФ, ед/л	76,3±11,92	79,6±13,26	66,3±2,54	61,4±3,19	68,3±14,5	59,8±7,81
Инсулин, мкМЕ/мл	23,3±7,39	21,7±6,34	15,3±6,6	12,9±4,1	28,8±13,7	22,5±11,50*

Примечание. * – $p < 0,01$; ** – $p < 0,003$; *** – $p < 0,02$ – по сравнению с исходным уровнем.

части, расстройство водного баланса, избыточное потребление жира, недостаточное потребление пищевых волокон).

Результаты исследований свидетельствуют о хорошей переносимости белково-витаминных коктейлей и отсутствии каких-либо побочных эффектов в процессе их применения.

На основании проведенных исследований показано, что включение сухих белковых и белково-витаминных смесей в виде коктейлей в стандартный вариант диеты оказало благоприятное воздействие на динамику показателей состава тела и ряда биохимических показателей сыворотки крови у больных ожирением.

Сведения об авторах

Чехонина Юлия Геннадьевна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения профилактической и реабилитационной диетологии клиники ФГБНУ «НИИ питания», ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

E-mail: juliya_chehonina@mail.ru

Гаппарова Камилат Минкаилловна – кандидат медицинских наук, заведующая отделением профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: kgapparova@mail.ru

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

E-mail: sharafandr@mail.ru

Григорьян Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения профилактической и реабилитационной диетологии ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: olgrigorian@mail.ru

Литература

1. Бутрова С.А. От эпидемии ожирения к эпидемии сахарного диабета // *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5, № 9. С. 524–528.
2. Гаппарова К.М., Пилипенко В.И., Чехонина Ю.Г., Григорьян О.Н. Влияние низкокалорийных диет с включением белковых заменителей пищи на антропометрические и клинико-биохимические показатели у больных ожирением // *Вопр. диетологии*. 2011. Т. 1, № 1. С. 24–30.
3. Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Опыт применения лечебного питания в клинической практике // *Материалы X Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье» 1–3 декабря. М., 2008. С. 43.*
4. Rohrer J. E., Takahashi P. Should overweight and obese primary care patients be offered a meal replacement diet? // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 2. P. 263–268.
5. Sumithran P., Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: a review of their principles, safety and efficacy // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2008. Vol. 2. P. 1–13.
6. Григорьян О.Н., Гаппарова К.М., Чехонина Ю.Г. Современные продукты питания в программах диетологической реабилитации и коррекции массы тела с целью повышения качества жизни населения // *Материалы Научно-технической конференции «МЕДТЕХ-2010»*, 25 сентября – 02 октября 2010 г., Кипр, Ларнака. 2010. С.179-180.
7. Pilipenko V., Chekhonina Y., Gapparova K., Zainudinov Z. et al. Modification of a low-calorie diet with protein and vitamin cocktails. Stockholm : IASO, 2010. P. 239.
8. Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., Погожева А.В., Плотникова О.А. К вопросу об оптимизации диетического (лечебного и профилактического) питания // *Материалы X Всероссийского конгресса диетологов и нутрициологов «Питание и здоровье» 1–3 декабря. М., 2008. С. 43.*
9. Русакова Д.С., Щербакова М.Ю., Гаппарова К.М., Зайнудинов З.М. и др. Современные методы оценки состава тела // *Экспер. и клин. гастроэнтерол.* 2012. № 8. С. 71–81.
10. Методические рекомендации 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах различных групп населения Российской Федерации. М., 2008. 45 с.
11. Вискунова А.А., Каганов Б.С., Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Погожева А.В., Ворожко И.В. Определение пищевого статуса пациентов с метаболическим синдромом с помощью современных методов нутриметабомики // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79, № 3. С. 30–35.

References

1. Butrova S.A. From the obesity epidemic to epidemic of diabetes. *Consilium Medicum*. 2003; Vol. 5 (9): 524–8. (in Russian)
2. Gapparova K.M., Pilipenko V.I., Chekhonina Y.G., Grigorian, O.N. The effect of low-calorie diets with inclusion of protein meal replacements on anthropometric, clinical and biochemical parameters in obese patients. *Voprosy dietologii [Questions of Dietology]*. 2011; Vol. 1 (1): 24–30. (in Russian)
3. Kaganov B.S., Sharafetdinov H.H., Plotnikova O.A. Experience of clinical nutrition in clinical practice. *Proceedings of X All-Russian Congress of Dietitians and Nutritionists «Nutrition and Health» on December 1–3. Moscow, 2008: 43.* (in Russian)
4. Rohrer J. E., Takahashi P. Should overweight and obese primary care patients be offered a meal replacement diet? *Obes Res Clin Pract.* 2008; Vol. 2: 263–8.

5. Sumithran P., Proietto J. Ketogenic diets for weight loss: a review of their principles, safety and efficacy. *Obes Res Clin Pract.* 2008; Vol. 2: 1–13.
6. Grigorian, O.N., Gapparova K.M., Chekhonina Y.G. Modern food programs in nutritional rehabilitation and correction of body weight in order to improve the quality of life of the population. Proceedings of the Scientific-Technical Conference «MedTech-2010», from 25 September to 2 October 2010, Cyprus, Larnaca, 2010: 179–80. (in Russian)
7. Pilipenko V., Chekhonina Y., Gapparova K., Zainudinov Z. et al. Modification of a low-calorie diet with protein and vitamin cocktails. Stockholm : IASO, 2010: 239.
8. Kaganov B.S., Sharafetdinov H.H., Pogozeva A.V., Plotnikova O.A. On the issue of optimization of dietary (medical) power. Proceedings of X All-Russian Congress of Dietitians and Nutritionists «Nutrition and Health». December 1–3. Moscow, 2008: 43. (in Russian)
9. Rusakova D.S., Shcherbakova M.Y., Gapparova K.M., Zainudinov Z.M. et al. Modern methods of assessing body composition. *Ekspierimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2012; Vol. 8: 71–81. (in Russian)
10. Guidelines 2.3.1.2432-08. Norms physiological needs for energy and nutrients of different population groups of the Russian Federation. Moscow, 2008: 45 p. (in Russian)
11. Viskunova A.A., Kaganov B.S., Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A. et al. Definite of nutritional status in patients with metabolic syndrome with the use of modern methods of nutrimetabolomica. *Vopr Pitan* [Problems of Nutrition]. 2010; Vol. 79 (3): 30–5.

Для корреспонденции

Савенкова Татьяна Валентиновна – доктор технических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма ФГБНУ «НИИ питания»
 Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-89
 E-mail: savtv@mail.ru

Т.В. Савенкова, Е.А. Солдатова, Т.Л. Киселева, И.В. Глазкова, Н.В. Жилинская

Роль пищевой промышленности в диетической терапии населения. Специализированные кондитерские изделия диабетического питания

The role of the food industry in dietetic therapy of the population. Specialized confectionery diabetic food

T.V. Savenkova, E.A. Soldatova,
 T.L. Kiseleva, I.V. Glazkova,
 N.V. Zhilinskaya

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
 Institute of Nutrition, Moscow

Сахарный диабет – острая медико-социальная проблема современности, масштабы которой в будущем будут увеличиваться, и по прогнозам специалистов количество больных к 2030 г. превысит 438,4 млн. Учитывая остроту проблемы, а также тот факт, что диабетом болеет все большее число лиц молодого возраста, остро стоит задача создания диабетических пищевых продуктов, позитивное действие которых на организм человека подтверждено экспериментальными и клиническими исследованиями. В обзоре кратко рассмотрены сведения о роли диетотерапии и способах модификации состава и рецептур кондитерских изделий промышленного производства. Обобщены результаты работы отрасли в направлении разработки диабетических кондитерских изделий в Российской Федерации и рассмотрены особенности их производства и реализации в рамках стран Таможенного союза. Проведен мониторинг сведений, занесенных в реестр специализированной пищевой продукции, выявлено отсутствие единых подходов и инструментов регламентации, предъявляемых к диабетической продукции в России, Беларуси и Казахстане. Установлена необходимость объективной оценки регулирующего воздействия, по результатам которой будет разработан единый подход к производству, обращению и идентификации диабетических кондитерских изделий, введен общий принцип в отношении доказательной силы данных, подтверждающих их качество и безопасность. Повысить качество жизни населения и снизить потери от социально значимых заболеваний возможно путем разработки персонализированных диет и их наполнения продуктами с привлекательными сенсорными свойствами. Приведенные данные указывают на необходимость подготовки специалистов высшей квалификации, обладающих междисциплинарными знаниями в области пищевой технологии, нутрициологии и медицины.

Ключевые слова: кондитерские изделия, сахарный диабет 2 типа, диетическая терапия, модификация состава, государственная регистрация, реестр специализированной пищевой продукции

Diabetes mellitus is a serious health and social problem of modernity, which in the future will increase and experts predict that the number of patients in 2030 will exceed 438,4 million. Taking into account the seriousness of the problem, and the fact that diabetes hurts an increasing number of young adults, the problem of creating diabetic food products, the positive effect of which on the organism is confirmed by experimental and clinical studies, is very relevant. The overview briefly covers information about the role of diet and ways to modify the composition and formulations of confectionery products of industrial production. The results of industry work towards the development of diabetic confectionery products in Russian Federation and peculiarities of their production and implementation in the framework of the Customs Union countries are summarized. Monitoring of the information entered in the register of specialized food products has been carried out, the lack of common approaches and tools in regulation imposed on the diabetic products in Russia, Belarus and Kazakhstan has been revealed. The necessity of objective regulatory impact assessment has been established. Its results will form the basis of the development of a unified approach to the production, handling and identification of diabetic confectionery and of the introduction of the General principle in relation to the probative value of the data, confirming their quality and safety. To improve the quality of population life and to reduce losses from socially significant diseases is possible through the development of personalized diets and their filling with products with attractive sensory properties. These data indicate the need for training highly qualified specialists with interdisciplinary knowledge in the field of food technology, nutrition and medicine.

Keywords: *confectionery, type 2 diabetes mellitus, diet therapy, modification of composition, state registration, the register of specialized food products*

Специалисты различных отраслей медицинской науки единодушны во мнении, что основной источник опасности для здоровья и жизни современного человека находится вне сферы прямого влияния медицины – в питании, привычках и стиле жизни [1–4]. Пищевые продукты оказывают постоянное и ежедневное влияние на здоровье человека в течение всей жизни, а значит, представляют наибольшую потенциальную опасность [5–7]. Данные ВОЗ свидетельствуют, что более 80% всех заболеваний взрослых и детей в той или иной степени связаны с нарушением питания [сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет (СД) 2 типа, остеопороз и т.д.] [8].

В современном обществе определяющее значение на качество питания оказывают не академическая наука и рекомендации специалистов, а индустриализация и глобализация производства пищевых продуктов, а также реклама в средствах массовой информации [9, 10].

Действенным и проверенным практикой способом коррекции рационов питания в общегосударственном масштабе является диетологическая помощь населению [10–13]. Роль диетической терапии, адаптированной к уровню и характеру метаболических нарушений, согласуется с положениями фундаментальной медицины, сформулированными Н.А. Семашко: «Профилактика заболе-

ваний – общегосударственная, а не медицинская проблема!» и заключается в формировании новых приспособительных реакций, улучшении адаптационных возможностей организма и активизации различных факторов гомеостаза [14, 15] (рис. 1).

Профилактика алиментарных заболеваний – это социальная работа, которая не может быть проведена только врачами. Большая часть ответственности в решении данного вопроса возлагается на пищевую промышленность, которая наряду с безопасностью должна гарантировать оптимальное качество продукции (с учетом пищевой ценности, сенсорных свойств и пользы для здоровья), руководствуясь тезисом «Пищевые продукты XXI века – это здоровье и вкус!» [16, 17].

Любые ограничения в питании должны опираться на научные доказательства. Современные медицинские рекомендации заключаются в модификации состава и рецептур пищевых продуктов, направленной на снижение содержания соли, добавленного сахара, насыщенных жиров и транс-изомеров жирных кислот (рис. 2) [13, 16].

Необходима государственная поддержка предприятий пищевой промышленности, направленная на стимулирование производства, маркетинга и доступности полезных продуктов, при одновременном контроле коммерческого продвижения высококалорийных продуктов с низкой пи-

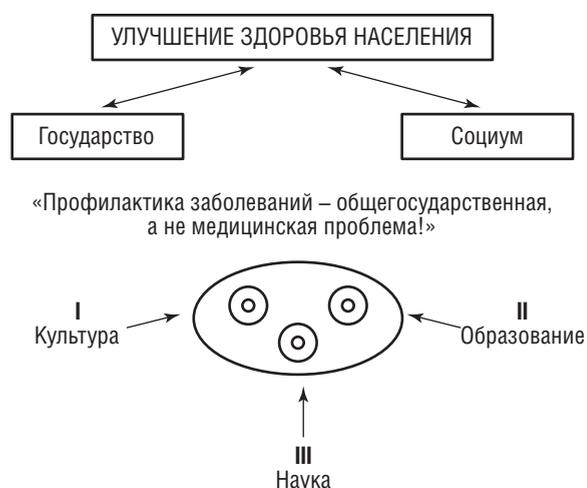


Рис. 1. Алгоритм профилактики алиментарно-зависимых заболеваний

Медицинский вызов пищевой промышленности

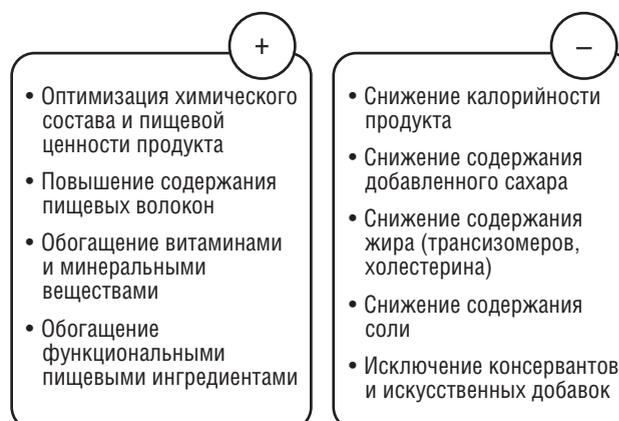


Рис. 2. Основные направления технологической модификации пищевых продуктов

щевой ценностью, в частности противодействие их активной рекламе, ориентированной на детей и подростков [11–19].

В России накоплен определенный положительный опыт реализации программ по укреплению здоровья населения путем изменения структуры питания [20–22], но программ по профилактике и лечению уже имеющихся алиментарных заболеваний явно недостаточно, наиболее остро стоит вопрос специализированного питания адресного назначения, в частности диабетического.

Диабет является глобальной медико-социальной проблемой XXI века. Значимость этого заболевания в мире неуклонно увеличивается, согласно прогнозам, к 2030 г. диабет станет седьмой ведущей причиной смерти, уже сегодня Россия входит в десятку стран с наибольшим числом больных данным заболеванием [23–25].

Болезнь цивилизации – СД 2 типа – на него приходится 90% всех случаев диабета в мире, и все чаще этот диагноз ставится подросткам младше 15 лет и детям раннего возраста. Растущая распространенность данного заболевания имеет комплекс причин, но в значительной мере объясняется быстрым увеличением избыточной массы тела населения и отсутствием физической активности (неправильное питание и, как следствие, ожирение повышают риск заболевания СД в 20 раз) [25–28].

Первостепенное значение в профилактике и лечении СД 2 типа, а также в предотвращении/замедлении прогрессирования диабетических осложнений принадлежит питанию (нутритивной терапии), направленному на достижение и поддержание целевого уровня глюкозы, холестерина, артериального давления, нормальной массы тела с учетом особенностей, потребностей и предпочтений конкретного пациента [24, 26–30].

Необходимо учитывать, что СД 2 типа во многом является следствием неадекватных пищевых предпочтений и неактивного образа жизни, изменить пищевое поведение человека крайне сложно, а отказ от привычных и любимых продуктов, в частности кондитерских изделий, оказывает негативное влияние на эмоциональный, психический статус, социальную адаптацию и существенно снижает качество жизни.

Востребованность кондитерских изделий потребителями всех возрастных групп объясняется не только особыми вкусовыми качествами продукции, но и ее положительным эмоциональным влиянием на человека (рис. 3). Между тем физиологическая ценность традиционных кондитерских изделий невелика: большое количество жиров (до 40%) и углеводов (до 70%), незначительное количество витаминов и минеральных веществ (рис. 4) [31–35].

Создание кондитерских изделий нового поколения с модифицированным углеводным профилем для персонализированной диетотерапии СД 2 типа своевременно, актуально и направлено на повышение качества жизни населения.

Производство диабетических кондитерских изделий в России имеет давнюю историю. Мониторинг нормативных документов, действующих в отрасли в разное время, показал, что до 2000 г. основополагающим документом являлся сборник рецептур на кондитерские изделия для диабетиков, разработанный Всесоюзным научно-исследовательским институтом кондитерской промышленности [36] и включающий 65 рецептур практически на все группы изделий (табл. 1).

Производство диабетических кондитерских изделий осуществлялось в соответствии со сборником рецептур [36] и требованиями ГОСТ на конкретный вид изделия [37–47], в соответствии

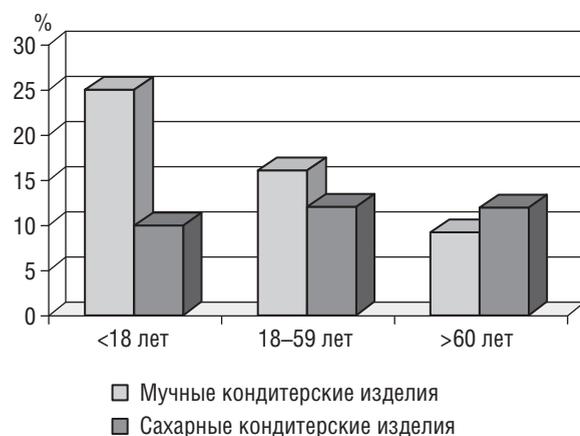


Рис. 3. Потребление кондитерских изделий детским и взрослым населением России



Рис. 4. Удовлетворение среднесуточной потребности организма человека в основных пищевых веществах и энергии при потреблении 100 г мучных кондитерских изделий

Таблица 1. Ассортимент диабетических кондитерских изделий

Сахарные кондитерские изделия		Мучные кондитерские изделия	
наименование	количество рецептур	наименование	количество рецептур
Конфеты	31	Вафли	4
Ирис	1	Печенье	5
Шоколадные наборы	2	Пирожные	2
Шоколад	5	Кексы	1
Драже	4	Пряники	1
Мармелад	5	Торты	4
Итого	48	Итого	17

с которыми к продукции предъявлялись следующие требования:

1. В качестве заменителя сахара применялись ксилит, сорбит или их сочетания [36]. Возможность использования других сахарозаменителей косвенно прописана в ОСТ 10-060-95 «Торты и пирожные. Технические условия» [45].

2. При разработке рецептур учитывался принцип модификации состава изделия в сторону уменьшения содержания жиров [36].

3. С целью обогащения изделия и повышения пищевых свойств в составе большинства рецептур предусмотрено использование различных видов фруктово-ягодного сырья, орехов, молочных продуктов и т.д.

4. Регламентировались внешний вид, форма и масса единичного изделия, изменять которые можно было только по согласованию с Минпищепромом.

5. С целью недопущения ошибок при маркировке продукции и предоставления покупателю возможности самостоятельного выбора на упаковке изделия указывались сведения о пищевой ценности:

содержание ксилита, сорбита, общего жира, общего сахара в пересчете на сахарозу, энергетическая ценность [36].

Из вышесказанного следует, что ассортимент диабетических кондитерских изделий разрабатывался планомерно в соответствии с принятыми представлениями о диабетическом питании.

С 1 апреля 2001 г. в Российской Федерации начала действовать система государственной регистрации продукции диабетического питания, которую осуществлял Минздрав России. В соответствии с Федеральным законом № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» [48] на продукцию диетического питания действует система государственной регистрации, предусматривающая проведение оценки клинической эффективности. Недостатком системы являлось отсутствие унифицированных методик, подходов и требований к оценке диабетической пищевой продукции и, в частности, отсутствие рекомендаций по доработке базовых требований [36–47] к диабетическим кондитерским изделиям.

В 2000–2010 гг. НИИ кондитерской промышленности был разработан ассортимент кондитерских изделий для диабетиков с использованием в качестве сахарозаменителя изомальта. Нормативная документация (технические условия, технологическая инструкция, рецептуры) включает дополнительные требования к изделиям и используемому сырью (табл. 2) [49–50].

С 1 июля 2010 г. вступил в действие Таможенный союз трех государств: России, Беларуси и Казахстана. Для формирования единого экономического пространства и устранения любых таможенных барьеров начали разрабатываться единые Технические регламенты Таможенного Союза. Требования к производству и реализации пищевых продуктов, в том числе диабетических, установлены в ТР ТС 021/2011 и ТР ТС 027/2012 [51, 52].

Таблица 2. Физико-химические показатели диабетических вафель

Показатель	В соответствии с [36, 43]	В соответствии с документацией НИИКП [49–50]
Массовая доля общего сахара	0–7%	Не более 0,2
Содержание жира в пересчете на сухое вещество	30–35%	Не более 30,0%
Массовая доля трансизомеров*, % не более	Не контролировалась	Отсутствуют (не допускается)*
Требования к используемым жирам*	Не контролировались	*Окислительная стабильность не менее 6 ч; перекисное число не более 4,0 мэкв/кг; содержание ненасыщенных жирных кислот не менее 45%
Суточная норма потребления продукта	–	Не более 60 г

* – вводятся впервые.

В соответствии с ТР ТС 027/2012 установлено: пищевые продукты диабетического питания – пищевая продукция диабетического лечебного и диабетического профилактического питания, в которой отсутствуют или снижено содержание легкоусвояемых углеводов (моносахаридов: глюкоза, фруктоза, галактоза и дисахаридов: сахароза, лактоза) относительно их содержания в аналогичной пищевой продукции и (или) изменен углеводный состав. Данная группа изделий относится к специализированным пищевым продуктам (рис. 5) и подлежит государственной регистрации, в процессе которой предоставляются документы, подтверждающие заявленные лечебные и (или) профилактические свойства [51, 52].

Фактом государственной регистрации диабетической продукции является включение сведений о продукции в единый реестр специализированной продукции [51].

Недостатком межгосударственных документов [51, 52] является регламентация диабетического продукта только в терминологическом аспекте, что является инцидентом к его двоякому или неверному толкованию. Отсутствует перечень контролируемых показателей, характеризующих диабетический продукт, не установлены допустимые нормы, не утверждена система подтверждения соответствия и система государственного контроля. Эти обстоятельства являются причиной существенных затруднений в разработке и принятии развернутых механизмов поддержки производства диабетических кондитерских изделий. Номенклатура нормативных документов должна быть гораздо шире, чем установленная действующим законодательством.

Мониторинг сведений, занесенных в реестр специализированной пищевой продукции (в рамках ТС ЕврАзЭС) за 2012–2014 гг., подтверждает отсутствие единых подходов и инструментов регламентации, предъявляемых к диабетической продукции в России, Беларуси и Казахстане. В результате, наравне с диетическими продуктами, эффективность которых подтверждена серьезными исследованиями, на потребительский рынок попадают продукты, в отношении которых

утверждения производителей о существовании у них определенных «диетических» свойств либо не имеют объективных оснований, либо эти основания недостаточно убедительны.

Сведения реестра относительно диабетических кондитерских изделий свидетельствуют о следующих нарушениях:

- основанием для отнесения продукции к диабетическим изделиям является замещение сахарозы на фруктозу (более 50% продукции), что противоречит определению диабетической продукции [52];
- при разработке рецептур производителями не осуществляется модификация состава изделий с учетом патогенеза заболеваний: уменьшение содержания жиров (в частности насыщенных жирных кислот и трансизомеров) и увеличение содержания пищевых волокон и т.д.;
- в составе изделий присутствуют сырьевые компоненты, увеличивающие риск обострения заболеваний, зачастую сопутствующих сахарному диабету: гидрогенизированные кондитерские жиры, красители, консерванты и т.д.;
- производителями не учитываются такие характеристики продукта, как гликемический индекс и/или хлебное число.

Отсутствие единых требований к методам подтверждения заявленных лечебных и/или профилактических свойств приводит к тому, что при получении свидетельства о государственной регистрации в Беларуси и Казахстане предъявляются менее жесткие требования к качеству продукции нежели российские, что объясняется в том числе разным уровнем производственной и испытательной базы во всех трех странах.

Очевидно, что привести имеющиеся различия к одному знаменателю непросто, влияют и отличия в законодательной базе и экономическое развитие стран. Необходима объективная оценка регулирующего воздействия, по результатам которой будет разработан единый подход к производству, обращению и идентификации диабетических кондитерских изделий, введен общий принцип в отношении



Рис. 5. Основные виды специализированных пищевых продуктов

доказательной силы данных, которыми подтверждается качество и безопасность.

Таким образом, при анализе современного состояния проблемы выявлены две основные группы вопросов, решение которых согласуется и с основными приоритетными задачами Глобальной стратегии ВОЗ в области питания, физической активности и здоровья и Глобальным планом борьбы с диабетом 2011–2021 гг. Международной федерации диабета [10, 12, 13, 28].

К первой группе относятся вопросы создания специализированных кондитерских изделий с модифицированным углеводным профилем, предназначенных для персонализированной диетотерапии СД 2 типа, отличительным признаком которых является научно обоснованный и подтвержденный лечебный или профилактический эффект.

Вторая группа вопросов определяется обеспечением подготовки специалистов высшей квалификации, обладающих междисциплинарными знаниями в области пищевой технологии, нутрициологии и медицины.

Такой подход позволит обеспечить возможность оперативного решения вопросов, связанных с формированием персонализированных диет, их наполнения продуктами с привлекательными сенсорными свойствами, что положительно отразится на качестве жизни населения и снизит потери от социально значимых заболеваний.

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

Сведения об авторах

ФГБНУ «НИИ питания» (Москва):

Савенкова Татьяна Валентиновна – доктор технических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма
E-mail: savtv@mail.ru

Солдатова Елена Александровна – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма
E-mail: confect@yandex.ru

Киселева Татьяна Леонидовна – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма
E-mail: kiselevatl@yandex.ru

Глазкова Ирина Владимировна – кандидат химических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма
E-mail: glazkova@ion.ru

Жилинская Наталья Викторовна – младший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма
E-mail: tashenka13@inbox.ru

Литература

1. Дмитриевская М.Н., Погожева А.В., Васильев А.В., Мальцев Г.Ю. и др. Использование диетотерапии, разработанной на основе комплексной оценки пищевого статуса, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением // *Вопр. питания*. 2007. № 3. С. 24–28.
2. Мальцева О.Д. Компьютерная программа ГУ НИИ питания РАМН. Анализ состояния питания человека // *Здравоохранение*. 2008. № 2. С. 161–165.
3. Сазонова О.В., Батурина А.К. Питание и пищевой статус работников умственного труда с низкой физической активностью // *Вопр. питания*. 2010. № 3. С. 46–50.
4. Roglic G., Unwin N., Bennett P.H., Mathers C. et al. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes. Realistic estimates for the year 2000 // *Diabetes Care*. 2005; Vol. 28 (9): 2130–2135.
5. Тутельян В.А., Онищенко Г.Г. Государственная политика здорового питания населения: задачи и пути реализации на региональном уровне : руководство для врачей. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. 288 с.
6. Neufeld L.M. // *Public Health Nutr*. 2007. Vol. 11, N 2. P. 159–167.
7. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: Clinical Summary of U.S. Preventive Services Task Force Recommendation // *ANRQ Pub. No. 08-05116-EF-3*, June 2008
8. Питание и здоровье в Европе: Новая основа для действий. ВОЗ, 2003. 38 с. (ISBN 9289043644).
9. Медведев Ж.А. Питание и долголетие. М. : Время, 2011. 528 с.
10. План действий в области пищевых продуктов и питания на 2015–2020 гг. Копенгаген, Дания : Европейский региональный комитет, 2014. 24 с. (EUR/RC64/14).
11. Улумбекова Г.Э. Научное обоснование стратегии развития здравоохранения РФ до 2020 года : автореф. дис. ... канд. мед. наук, М., 2011.
12. Доклад о состоянии здравоохранения в мире. Уменьшение риска, содействие здоровому образу жизни Женева : Всемирная организация здравоохранения, 2002. URL: <http://www.who.int/whr/2002/en/>.
13. Здоровье-2020: основы Европейской политики в поддержку действий всего государства и общества в интересах здоровья и благополучия. Мальта : Европейский региональный комитет ВОЗ, 2012 (EUR/RC62/9).
14. Орлова Г.Г. Практикум по здоровью и здоровому образу жизни «От Салерно до наших дней». Тверь : Альба Плюс, 2004. 48 с.
15. Орлова Г.Г. Теоретические и организационные вопросы стратегии улучшения Национального здоровья // *Тр. Междунар. конф. «Наследие Н.К. Рериха»*. СПб., 2005. С. 147–153
16. Тутельян В.А., Смирнова Е.А. Роль пищевых микроингредиентов в создании современных продуктов питания // *Сборник статей «Пищевые ингредиенты в создании современных продуктов питания»*. М. : ДеЛи, 2014. С. 10–24.
17. Краткий аналитический обзор: Как могут европейские системы здравоохранения помочь в инвестировании в стратегии охраны и укрепления здоровья населения и в их реализации? ВОЗ, 2008. 32 с. (ISSN 1998-4081).
18. Вишневская Е.Л., Полесский В.А., Барсукова Н.К., Широкова Т.И. Программа гигиенического обучения и воспитания школьников, формирование норм и навыков здорового образа жизни. М. : Грамотей, 2000. 24 с.
19. Аргументы в пользу инвестиций в общественное здоровье. Краткий доклад по вопросам общественного здравоохранения для ОФОЗ. Дания : ВОЗ, 2014. 32 с.
20. Концепция государственной политики РФ в области здорового питания населения на период до 2005 г.
21. Концепция государственной политики РФ в области здорового питания населения на период до 2020 г.
22. Национальный проект Минздравсоцразвития России «Здоровье».
23. Древаль А.В., Мисникова И.В., Барсуков И.А., Пончакова Г.В. и др. Распространенность сахарного диабета 2 типа и других нарушений углеводного обмена в зависимости от критериев диагностики // *Сахарный диабет*. 2010. № 1. С. 116–121.
24. Аметов А.С., Карпова Е.В., Иванова Е.В. Современные подходы к управлению сахарным диабетом 2-го типа (обзор) // *Тер. арх*. 2009. Т. 81, № 10. С. 20–27.
25. Рощин Д.О., Сабгайда Т.П., Евдоушкина Г.Н. Проблема учета наличия сахарного диабета при диагностики причин смерти // *Социальные аспекты здоровья населения*. 2012. № 5(27).
26. Gomez-Huelgas R., Mancera-Romero J., Bernal-Lopez M.R., Jansen-Chaparro S. Et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban adult population from southern Spain. IMAStudy // *Int. J. Clin. Pract*. 2011. Vol. 65, N 1. P. 35–40.
27. Rhodes E.T., Prosser L.A., Hoerger T.J., Lieu T. et al. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus // *Diabet. Med*. 2012. Vol. 29, N 4. P. 453–463.
28. The European health report 2015. Targets and beyond – reaching new frontiers in evidence. The European health report 2015. (ISBN 978 92 890 1430 4)
29. Sharma M., Majumdar P.K. // *Indian J. Occup. Environ. Med*. 2009. Vol. 13, Issue 3. P. 109–112.
30. Смирнова Е.А., Саркисян В.А., Кочеткова А.А. Проблемно-ориентированный персонализированный подход к разработке новых продуктов для коррекции нарушений пищевого статуса // *Пищ. пром-сть*. 2013. № 9. С. 8–12.
31. Савенкова Т.В., Талейсник М.А., Шатнюк Л.Н., Спиричев В.Б. и др. Обогащение кондитерских изделий витаминами и минеральными веществами. М. : Филиал ГМП «Первая Образовательная типография», 2003. 48 с.
32. Савенкова Т.В., Солдатова Е.А. Современные подходы к разработке обогащенных вафельных изделий // *Материалы науч.-практ. конф. Углич, 2003*. С. 401–404.
33. Солдатова Е.А., Савенкова Т.В. Практические основы получения изделий «здорового» питания на примере мучных кондитерских изделий // *Материалы IV междунар. конф. «Кондитерские изделия XXI века»*. М., 2003. С. 173–176.
34. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н. Обогащение хлебобулочных и мучных кондитерских изделий витаминами и минеральными веществами. М., 1999. 47 с.
35. Шатнюк Л.Н. Научные основы технологий диетических продуктов с использованием витаминов и минеральных веществ : автореф. дис. ... д-ра техн. наук. М., 2000.
36. Рецептуры «На кондитерские изделия для диабетиков». М. : Легкая и пищевая промышленность, 1984. 86 с.
37. ГОСТ 4570-93 «Конфеты. Общие технические условия».
38. ГОСТ 6478-89 «Ирис. Общие технические условия».
39. ГОСТ 6478-89 «Ирис. Общие технические условия».
40. ГОСТ 6534-89 «Шоколад. Общие технические условия».
41. ГОСТ 7960-79 «Драже. Технические условия».
42. ГОСТ 6442-89 «Мармелад. Технические условия».
43. ГОСТ 14031-68 «Вафли. Технические условия».
44. ГОСТ 2451-89 «Печенье. Общие технические условия».
45. ОСТ 10-060-95 «Торты и пирожные. Технические условия».
46. ГОСТ 150520-96 «Кексы. Общие технические условия».

47. ГОСТ 15810-96 «Изделия кондитерские пряничные. Общие технические условия».
48. ФЗ № 29-ФЗ от 02.01.00 «О качестве и безопасности пищевых продуктов» (с дополнениями и изменениями).
49. ТУ 9137-091-00334675-04 «Вафли диетические без сахара на изомальте. Технические условия».
50. ТУ 9125-085-00334675-03 «Шоколад для диетического лечебного и диетического профилактического питания без сахара на изомальте. Технические условия» (с изменением № 1, 2).
51. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».
52. Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания».

References

- Dmitrievskaya M.N., Pogozheva A.V., Vasiliev A.V., Maltsev G.Yu. et al. The use of dietary therapy, worked onto u the basis of complex assessment of food status in patient with cardiovascular. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2007; Vol. 3: 24–8. (in Russian)
- Maltseva O. D. Computer program Institute of nutrition. Analysis of the status of human nutrition. *Zdravookhranenie [Public Health]*. 2008; Vol. 2; 161–5. (in Russian)
- Sazonova O.V., Baturin A.K. A food and the food status of workers brainwork with low physical activity. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2010; Vol. 3: 45–50. (in Russian)
- Roglic G., Unwin N., Bennett P.H., Mathers C. et al. The Burden of Mortality Attributable to Diabetes. Realistic estimates for the year 2000. *Diabetes Care*. 2005; Vol. 28 (9): 2130–35.
- Tutelyan V. A., Onishchenko G. G. State policy of healthy nutrition of population: challenges and ways of implementation at the regional level: a Guide for physicians. Moscow : GEOTAR-Media, 2009: 288 p. (in Russian)
- Neufeld L.M. *Public Health Nutr.* 2007; Vol. 11 (2): P. 159–67.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Type 2 Diabetes Mellitus in Adults: Clinical Summary of U.S. Preventive Services Task Force Recommendation. ANRQ Pub. No. 08-05116-EF-3, June 2008
- Food and health in Europe: a new basis for action. World Health Organization, 2003. (ISBN 9289043644)
- Medvedev Z.A. Diet and longevity. Moscow : Time, 2011. 528 p. (in Russian)
- European Food and Nutrition Action Plan 2015–2020. Copenhagen, Denmark : Regional Committee for Europe, 2014 (EUR/RC64/14).
- Ulumbekova G.E. The scientific justification of strategy of development of health of the Russian Federation until 2020 : Diss. Moscow, 2011 (in Russian)
- Report on the world health. Reducing risk, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization, 2002. URL: <http://www.who.int/whr/2002/en/> (in Russian)
- Health 2020: a European policy framework supporting action across government and society for health and well-being. Regional Committee for Europe, 2012 (EUR/RC62/9) (in Russian)
- Orlova G.G. A Workshop on health and healthy lifestyle «From Salerno to the present day». Tver : Plus Alba, 200: 48 p. (in Russian)
- Orlova G.G. Theoretical and organizational issues strategy to improve National health. *Trudy Mezhdunarodnoy konferentsii «Nasledie N.K. Rerikha» [Proceedings of the International Conference «The Legacy of Nicholas Rerich»]*. St Petersburg, 2005: 147–53. (in Russian)
- Tutelyan V.A., Smirnova E.A. The Role of food microingredients in the creation of modern food products. Collection of articles «Food ingredients in the creation of modern food products». Moscow : Delhi, 2014: 10–24. (in Russian)
- Short analytical review: How can European health systems to help in investing in strategy for the protection and strengthening of population health and in their implementation? World Health Organization, 2008. (ISSN 1998-4081)
- Vishnevskaya E.V., Poleskiy V.A., Barsukova N.To., Shirokova T.I. Program of hygienic training and education of students, formation of norms and skills of a healthy lifestyle. Moscow : Gramoteia, 2000. 24 p. (in Russian)
- The case for investing in public health. A public health summary report for EPHO 8. World Health Organization, 2014.
- The concept of state policy in the field of healthy nutrition of the population for the period till 2005. (in Russian)
- The concept of state policy in the field of healthy nutrition of the population for the period till 2020. (in Russian)
- National project of Russia Minzdravsotsrazvitija «Health» (in Russian)
- Dreval A.V., Misnikova I.V., Barsukov I.A., Panakova G.V. et al. The Prevalence of diabetes mellitus type 2 and other abnormalities of carbohydrate metabolism depending on diagnostic criteria. *Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2010; Vol. 1: 116–21 (in Russian)
- Ametov A. S., Karpova E. V., Ivanova E. V. Current approaches to the management of diabetes mellitus of the 2nd type (review). *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2009; Vol. 81 (10): 20–7 (in Russian)
- Roshchin D.O., Sabgayda T.P., Evdokushkina G.N. The problem of accounting for the presence of diabetes diagnosis in causes of death. *Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social Aspects of Public Health]*. 2012; Vol. 5 (27). (in Russian)
- Gomez-Huelgas R., Mancera-Romero J., Bernal-Lopez M.R., Jansen-Chaparro S. Et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in an urban adult population from southern Spain. *IMAPStudy. Int J Clin Pract.* 2011; Vol. 65 (1): 35–40.
- Rhodes E.T., Prosser L.A., Hoerger T.J., Lieu T. et al. Estimated morbidity and mortality in adolescents and young adults diagnosed with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012; Vol. 29 (4): 453–63.
- The European health report 2015. Targets and beyond – reaching new frontiers in evidence. The European health report 2015. (ISBN 978 92 890 1430 4)
- Sharma M., Majumdar P.K. *Indian J Occup Environ Med.* 2009; Vol. 13 (3): 109–12.
- Smirnova E.A., Sarkisyan V.A., Kochetkova A.A. Problem-oriented personalized approach to developing new products for the correction of violations of food status. *Pishchevaya promyshlennost' [Food Industry]*. 2013; Vol. 9: 8–12. (in Russian)
- Savenkova T.V., Taleisnik M.A., Shatnyuk L.N., Spirichev B.V. et al. Enrichment of confectionery products with vitamins and minerals. Moscow : a Branch of the GMF «First Educational printing house», 2003: 48. (in Russian)
- Savenkova T. V., Soldatova E. A. Modern approaches to the development of enriched wafers. *Materials Science-Practical. Conf. Uglich*, 2003: 401–4. (in Russian)
- Soldatova E.A., Savenkova T.V. Practical basis of producing healthy food for example pastry. *Materials of IV Intern. Conf. «Confectioneries of XXI century»*. Moscow, 2003: 173–6. (in Russian)
- Tutelyan V.A., Spirichev V.B., Shatnyuk L.N. The enrichment of bread and flour confectionery products vitamins and minerals. Moscow, 1999: 47 p. (in Russian)
- Shatnyuk L.N. The scientific basis of the technology of dietary products with vitamins and mineral substances : author. Diss. Moscow, 2000. (in Russian)
- Of the formulation «At confections for diabetics». Moscow : Light and Food Industry, 1984: 86 p. (in Russian)
- GOST 4570-93 «Candy. General technical conditions». (in Russian)
- GOST 6478-89 «Iris. General technical conditions». (in Russian)
- GOST 6478-89 «Iris. General technical conditions». (in Russian)

40. GOST 6534-89 «Chocolate. General technical conditions».. (in Russian)
41. GOST 7960-79 «Jelly Beans. Technical conditions». (in Russian)
42. GOST 6442-89 «Marmalade. Technical conditions». (in Russian)
43. GOST 14031-68 «Waffles. Technical conditions». (in Russian)
44. GOST 2451-89 «Cookies. General technical conditions». (in Russian)
45. OST 10-060-95 «Cakes. Technical conditions». (in Russian)
46. GOST 150520-96 «Cupcakes. General technical conditions». (in Russian).
47. GOST 15810-96 «Gingerbread confectionery. General technical conditions». (in Russian).
48. The Federal law N 29-FZ of 02.01.00 «About the quality and safety of food products» (with changes and additions). (in Russian)
49. Specifications TY 9137-092-00334675-04 «Waffles sugar free diet on isomalt. Technical conditions». (in Russian)
50. Specifications TY 9125-085-00334675-03 «Chocolate for dietary therapeutic and dietary prophylactic food without sugar on isomalt. Technical conditions» (with changes N 1, 2). (in Russian).
51. Technical regulations of the Customs Union TR TS 021/2011 «On food safety». (in Russian).
52. Technical regulations of Customs Union TR TS 027/2012 «On safety of certain types of specialized food products, including dietary therapeutic and dietary preventive nutrition». (in Russian)

Для корреспонденции

Лобыкина Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гигиены, эпидемиологии и здорового образа жизни ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России
 Адрес: 654005, Кемеровская область, г. Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5
 Телефон: (3843) 45-13-44
 E-mail: LEN67@mail.ru

Е.Н. Лобыкина¹, И.С. Татарникова², Ю.В. Рузаев³, Н.Е. Найденнова¹, Т.П. Маклакова¹

Групповое профилактическое консультирование населения по вопросам питания. Опыт работы Школы рационального питания на базе центров здоровья

Group preventive consultation of the population concerning nutrition. Experience of School of the balanced nutrition founded on the basis of the Health centers

E.N. Lobykina¹, I.S. Tatarnikova², Yu.W. Rusaev³, N.E. Naydenova¹, T.P. Maklakova¹

- ¹ ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России
 - ² АНО «Центр новых медицинских технологий», Новосибирск
 - ³ МБУЗ ОТ «Центр медицинской профилактики», Новокузнецк
- ¹ Novokuznetsk State Institute of Postgraduate Medicine
² Center of New Medical Technologies, Novosibirsk
³ Center of Medical Prevention, Novokuznetsk

Цели работы – разработать программу группового профилактического консультирования посетителей центров здоровья по вопросам питания и оценить ее эффективность. В статье проведен анализ результатов обследования 2569 посетителей Центра здоровья в возрасте 18–78 лет и рандомизированного открытого поперечного исследования, в которое вошли 242 женщины в возрасте 27 лет – 72 года, прошедших групповое профилактическое консультирование в Центре здоровья в Школе рационального питания. Изучали антропометрические данные и фактическое питание с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека». Изучение пищевого статуса 242 женщин с различной массой тела выявило избыток потребления жиров, углеводов, энергетической ценности суточного рациона питания. На основании особенностей структуры питания разработана программа Школы рационального питания. При сопоставлении лабораторных, диагностических и ресурсных возможностей Центра здоровья с алгоритмом лечения пациентов с избыточной массой тела и ожирением показаны широкие возможности Центра здоровья не только в диагностике (изучение пищевого, метаболического статуса), но и комплексном лечении пациентов с различной массой тела. За счет группового профилактического консультирования в Школе рационального питания эффективность реализации такого

подхода способствовала за 1 мес снижению массы тела ($2,18 \pm 1,28$ кг) у 64,4% слушателей.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, структура питания, Центр здоровья, обучение пациентов, Школа рационального питания

The development of the program of group preventive consultation of visitors of the centers of health concerning nutrition and assessment of its efficiency was the purpose of the work. The analysis of the results of inspection of 2569 visitors of the Health center at the age of 18–78 years and randomized, open, cross research of 242 women (27–72 years old) who passed group preventive consultation in the Center of health at «School of a balanced nutrition» were carried out. Anthropometrical data and the actual nutrition with use of the computer program «Analysis of the Person Nutrition» were studied. The study of nutritional status of 242 women with different body mass revealed an excess consumption of fats and carbohydrates, dietary energy supply in obese. Basing on the structural features of patient's nutrition the School nutrition program was developed. Comparing of laboratory, diagnostic and resource capabilities of Health center with algorithm of overweight and obesity patients treatment has shown wide opportunities of Health center, not only in the diagnosis (the study of nutrient, metabolic status), but also in the complex treatment of patients with different body mass. Due to group preventive counseling in the School of a balanced nutrition the efficiency of such an approach contributed 1-month weight loss (2.18 ± 1.28 kg) in 64.4% of the participants.

Keywords: overweight, obesity; dietary patterns; Health center; patient education; School of a balanced nutrition

Известно, что правильное питание является одной из важнейших составляющих здорового образа жизни, а диетотерапия – основной частью лечебных мероприятий для многих социально значимых хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ) [1]. В связи с этим потребность населения в диетологической помощи в настоящее время возрастает. Приказ Минздрава России № 330 от 05.08.03 обозначил одним из направлений деятельности диетолога, кроме организации питания находящихся на стационарном лечении больных, и консультативную работу с пациентом. Между тем на практике работа диетолога по-прежнему ограничивается пищеблоком в рамках конкретной медицинской организации, а изданный в 2012 г. Приказ Минздрава России № 920н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «диетология» до сих пор не нашел своей широкой практической реализации. В амбулаторно-поликлинической службе диетологов нет, поэтому получить квалифицированную помощь по вопросам питания пациентам достаточно трудно. Эта функция по-прежнему возложена на узких специалистов, у которых проходят лечение пациенты с ХНИЗ. К сожалению, дефицит врачебных кадров и ограничение времени врачебного приема

(норма 12–15 мин) ставит задачу формирования рационального типа пищевого поведения у пациентов с ХНИЗ на амбулаторном приеме в разряд труднореализуемых [2].

В качестве решения проблемы на отдельных территориях (например, в Москве) организованы консультативно-диагностические центры «Здоровое питание» [3]. Достаточно широко в настоящее время развито групповое консультирование населения в Школах здоровья: в программах обучения больных, страдающих сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями, предусмотрены в том числе и занятия по питанию [4–8].

Между тем, учитывая важнейшую роль алиментарного фактора в развитии ХНИЗ, крайне важно обучение не только больного человека, но и населения с факторами риска развития ХНИЗ – в рамках первичной профилактики этих заболеваний.

С целью выявления и коррекции факторов риска ХНИЗ в 2009 г. на всей территории РФ было открыто более 500 Центров здоровья (ЦЗ) (приказы Минздравсоцразвития России от 10.06.09 № 302-н и от 29.07.09 № 597). Наличие в штате ЦЗ должности врача-диетолога расширило возможности населения в получении специализированной помощи в виде индивидуального и группового консуль-

тирования. Это и определило **цели** исследования: разработать программу группового профилактического консультирования населения в ЦЗ по вопросам питания и провести анализ ее эффективности.

Материал и методы

Проведена выкопировка данных из медицинских карт 2569 человек в возрасте 18–78 лет, обратившихся в ЦЗ МБЛПУ «ГКБ №1» г. Новокузнецка в 2014 г. (учетная форма № 0-25 ЦЗ/у), с последующим рандомизированным открытым поперечным исследованием, в которое вошли 242 женщины в возрасте 27–72 лет, прошедшие групповое профилактическое консультирование в ЦЗ в Школе рационального питания (далее – Школа). Проведена оценка антропометрических данных с помощью анализатора «АВС-01» («МЕДАСС», РФ). Степень ожирения оценивали на основании показателей индекса массы тела (ИМТ): масса тела (кг)/рост (м²). В зависимости от величины ИМТ сформировано 5 групп: 1-я группа – 35 человек с нормальной массой тела (ИМТ до 24,9 кг/м²); 2-я группа – 55 человек с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²); 3-я группа – 84 человека с ожирением I степени (ИМТ 30–34,5 кг/м²); 4-я группа – 35 человек с ожирением II степени (ИМТ 35–39,9 кг/м²); 5-я группа – 33 человека с ожирением III степени (ИМТ ≥ 40 кг/м²). Помимо биохимического исследования крови (общий холестерин, глюкоза), всем женщинам была проведена оценка фактического питания с использованием компьютерной программы «Анализ состояния питания человека» (версия 1.2 ГУ НИИ питания РАМН, 2003–2005 гг.). Изучение мотивации, частоты и структуры использования различных способов самолечения, пищевого поведения проводилось анкетным методом. Эффективность обучения в Школе оценивали через 1 мес по уровню информированности пациентов в вопросах питания и динамике антропометрических данных. Использованы следующие критерии оценки уровня знаний: менее 35% правильных ответов – неудовлетворительный, 35–75% – удовлетворительный и более 75% – хороший уровень.

Статистическая обработка проведена с помощью программы «Биостатистика» (версия 3.03). Результаты исследования представлены в виде средних величин параметров и стандартных ошибок средних. Проверка на нормальность распределения количественных признаков проведена путем оценки близости средних и медианы, определения критерия Колмогорова–Смирнова в пакете IBM SPSS Statistics 19.0. Для сравнения изучаемых показателей в независимых группах использовали непараметрический критерий Краскела–Уоллиса;

для попарного сравнения применены критерии Ньюмена–Кейлса и χ^2 . Для сравнения признаков в двух несвязанных группах, выраженных в относительных показателях (долях), использовали Z-критерий. Для выявления связи между признаками в группах применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Критическим уровнем значимости различия (p) принят $p=0,05$.

Результаты и обсуждение

Программа группового профилактического консультирования была разработана на основе полученных результатов обследования населения в ЦЗ. Так, из 2569 человек (642 мужчин, 1927 женщин), обратившихся в ЦЗ в 2014 г., нормальная масса тела была только у 34,2%, избыточная масса тела и ожирение – соответственно у 26,5 и 37,1% пациентов. В связи с этим было определено основное направление тематики занятий: нормализация массы тела. Правильность этого подтвердили и результаты обследования 242 женщин, которые прошли в 2014 г. групповое обучение в Школе: у 22,7% обратившихся была диагностирована избыточная масса тела и у 63,7% – ожирение различной степени. Кроме ожирения как фактора риска многих ХНИЗ, у 53,7% женщин, обратившихся в Школу, выявлен повышенный уровень холестерина (>5 ммоль/л). Повышенный уровень гликемии натощак (>6,0 ммоль/л) был выявлен реже – в 9,5% случаев. Таким образом, наличие у посетителей ЦЗ помимо избыточной массы тела и ожирения других факторов риска ХНИЗ определило необходимость обязательного включения в структуру занятий в Школе вопросов диетической профилактики и коррекции гиперхолестеринемии и гипергликемии.

Необходимость коррекции жировой и углеводной составляющей рациона трактуется и результатами оценки пищевого статуса пациентов. При изучении рационов питания слушателей Школы было установлено, что их рацион отличался повышенной энергетической ценностью: от 2400±150 ккал/сут в группе женщин с нормальной массой тела до 2990±260 ккал/сут при III степени ожирения. Повышенная калорийность была обусловлена избыточным потреблением жиров и углеводов (в том числе моно- и дисахаридов), с отчетливой тенденцией к их большему употреблению параллельно нарастанию массы тела. Установлены статистически значимые различия среднесуточного потребления жиров, белка и углеводов (критерии Краскела–Уоллиса, Ньюмена–Кейлса и Тьюки) в группах женщин с разной массой тела. Наименьшее потребление общего жира и углеводов наблюдалось у женщин с нормальной массой тела (108,1±4,6

и $249,6 \pm 9,4$ г/сут соответственно) и наибольшее – при ожирении III степени ($140,0 \pm 6,9$ и $304,3 \pm 13,5$ г/сут соответственно). Наибольшее потребление моно- и дисахаридов также было выявлено у женщин с ожирением III степени ($171,0 \pm 4,8$ г/сут) по сравнению таковым у лиц с нормальной массой тела ($147,2 \pm 2,3$ г/сут).

Известно, что пищевые привычки формируются годами – на протяжении многих лет, поэтому обучить пациента навыкам правильного питания, сформировать более здоровые пищевые привычки на длительное время можно только постепенно, за счет нескольких занятий. Это позволит врачу на основании дневников питания не только определить вклад тех или иных компонентов питания в калорийность рациона, но и обучить пациентов принципам замены высококалорийных продуктов на менее калорийные.

Было подготовлено положение о работе Школы, разработан план работы, журнал учета работы, определено место проведения занятий и их оснащение, определена численность пациентов в группе (12–14 человек).

Учитывая особенности пищевого и метаболического статуса обследованных пациентов в ЦЗ,

в программу Школы были включены 4 занятия (60 мин каждое, 1 раз в неделю, полный цикл – 1 мес) по рациональному питанию, диетической коррекции при избыточной массе тела, нарушениях жирового и углеводного обмена. Каждое занятие включало информационный блок (вступление, основную часть) и практическую часть (закрепление полученной информации и работа с дневником питания) (см. таблицу).

При работе в Школе использовали различные формы, методы и средства гигиенического воспитания населения. Их выбор зависел от задачи, которую ставил перед собой диетолог на каждом занятии.

При изложении информации в основной части каждого из 4 занятий использовался *информационно-рецептивный метод*, направленный на усвоение слушателями знаний на уровне восприятия и запоминания. На 1-м занятии это была информация о принципах рационального питания и значении белков в питании; на 2-м и 3-м занятиях – информация о значении соответственно жиров (продуктов со скрытыми жирами) и углеводов и методах снижения их количества в рационах питания; на 4-м занятии – информация о широко

Структура и содержание программы «Школа рационального питания»

Занятие	Содержание
1-е	<i>Информационный блок.</i> Принципы рационального питания. Понятие энергетического баланса. Потребность организма в энергии. Основные источники пищи. Белки (животного и растительного происхождения). Роль белка в питании. Пищевые продукты, содержащие белки
	<i>Практическая часть.</i> Диагностика избыточной массы тела и ожирения. Определение суточной калорийности рациона. Обучение ведению дневника питания
	<i>Домашнее задание.</i> Ведение дневника питания. Оценка дневников питания на предмет соблюдения принципов рационального питания (режима, разнообразия и количества основных групп продуктов)
2-е	<i>Информационный блок.</i> Жиры (животного и растительного происхождения). Значение жиров в питании. Пищевые продукты, содержащие жиры. Роль жиров в развитии избыточной массы тела и ожирения
	<i>Практическая часть.</i> Изучение калорийности пищевых продуктов с явными и скрытыми жирами (работа с таблицами калорийности продуктов и блюд). Способы снижения содержания жиров в рационе питания. Принцип альтернативных замен жиросодержащих продуктов
	<i>Домашнее задание.</i> Анализ количества продуктов с явными и скрытыми жирами в рационах питания
3-е	<i>Информационный блок.</i> Углеводы (быстро- и медленноусвояемые). Значение углеводов в питании. Пищевые продукты, содержащие углеводы. Роль углеводов в развитии избыточной массы тела и ожирения. Гликемический индекс пищевых продуктов и блюд
	<i>Практическая часть.</i> Изучение калорийности углеводсодержащих продуктов и блюд (работа с таблицами калорийности продуктов и блюд). Анализ и обсуждение дневников питания. Способы снижения в рационе питания количества пищевых продуктов, богатых быстроусвояемыми углеводами
	<i>Домашнее задание.</i> Анализ количества углеводсодержащих продуктов в рационах питания (продуктов, богатых сложными и простыми углеводами). Анализ питания во время перекусов
4-е	<i>Информационный блок.</i> Разгрузочные дни: сравнительная оценка наиболее часто применяемых разгрузочных дней, их структура. Критический анализ популярных среди населения видов питания
	<i>Практическая часть.</i> Питание в праздничные дни. Как сохранить массу тела. Проблема перекусов. Основы индивидуального выбора продуктов для рационального питания и принципы альтернативных замен. Особенности приготовления здоровой пищи
	<i>Домашнее задание.</i> Ведение дневника питания. Оценка содержания продуктов и блюд, богатых углеводами по дневникам питания пациентов: количество, время приема. Рекомендации по коррекции пищевых привычек

применяемых среди населения вариантах диет, структуры разгрузочных дней и их влиянии на этапах снижения и стабилизации массы тела.

На практической части каждого занятия применялся *репродуктивный метод*, предусматривающий воспроизведение знаний (действий), уже известных и осознанных слушателями благодаря применению информационно-рецептивного метода. На 1-м занятии – это определение ИМТ и суточной калорийности питания. На 2-м занятии (после информации о значении жиров в питании и прибавке массы тела) – определение доли продуктов со скрытыми жирами в рационе питания. На 3-м занятии проводится аналогичная работа по отношению к углеводному составу пищи, на 4-м занятии – составление индивидуального стиля питания и меню разгрузочного дня. Этот метод способствует усвоению слушателями знаний на другом уровне – уровне применения по образцу и в легко опознаваемых (т.е. привычных, жизненных) ситуациях.

На 2-м и 3-м занятиях использовался *метод проблемного изложения*, когда преподавателем не только обозначалась важность тех или иных диетологических проблем (замена привычных блюд и продуктов на менее калорийные и не менее вкусные), но и предлагались конкретные способы решения этих проблем.

При работе в Школе использовался широкий спектр средств гигиенического воспитания. В их основе – устные речевые средства (т.е. устное слово). Помимо этого применялись печатные средства: буклеты о калорийности наиболее часто используемых пищевых продуктов и блюд выдавались слушателям после 2-го занятия, а памятки (как вести себя в магазине, пример гипокалорийных рационов питания) выдавались по окончании работы в Школе (после 4-го занятия).

Известно, что эффективность обучения в Школе повышается, если задействовано несколько репрезентативных систем восприятия информации, поэтому, помимо устных речевых средств, на каждом занятии применялись изобразительные средства: плакаты с изображением продуктов, богатых теми или иными пищевыми веществами, формулами расчета энергетической ценности рациона. При ведении занятий активно использовались доска и малые наглядные средства (определитель индекса массы тела, упаковки от используемых пищевых продуктов, на которых фиксирована энергетическая ценность и состав). На 4-м занятии использовались устно-изобразительные средства – демонстрировался с разбором фильм «В супермаркет с диетологом».

Изучение уровня информированности слушателей перед занятиями в Школе о роли питания

в профилактике заболеваний, об основных принципах рационального питания, роли пищевых веществ в процессе нормализации массы тела показало, что только 10,7% слушателей обладают хорошими и 36,7% – удовлетворительными знаниями. У остальных (52,6%) выявлена крайне низкая информированность по исследуемому спектру вопросов. При этом все слушатели отмечали крайнюю заинтересованность в получении знаний, что являлось и мотивацией посещения занятий. После обучения в Школе в 87,2% случаев был отмечен удовлетворительный и хороший уровень знаний. После окончания работы в Школе (через 1 мес) у 146 (64,4%) слушателей отмечено снижение массы тела, которое в среднем составило $2,18 \pm 1,28$ кг.

Выводы

1. Высокая распространенность факторов риска хронических неинфекционных заболеваний (избыточная масса тела и ожирение – 63,5%, гиперхолестеринемия – 53,7%) среди посетителей Центра здоровья; диагностические (биоимпедансметрия, компьютерная программа по анализу питания) и ресурсные (в штате диетолог) возможности определяют необходимость более активного участия данного структурного подразделения муниципального здравоохранения в профилактике и лечении хронических неинфекционных заболеваний.

2. Избыток жиров и легкоусвояемых углеводов в рационах питания посетителей Центров здоровья показывает, что работа по изменению пищевого поведения среди населения должна быть направлена на коррекцию именно этих структурных компонентов питания.

3. Центр здоровья как подразделение муниципальной службы здравоохранения позволяет населению с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний получить диетологическую помощь, включающую не только диагностику, но и, в рамках Школы рационального питания, углубленное профилактическое консультирование по питанию.

4. Групповая форма консультирования пациентов Центров здоровья в виде работы Школы рационального питания эффективна, так как за счет нескольких встреч позволяет вовлечь пациента в процесс обучения, сформировать у него навыки и умения по внедрению принципов рационального питания в свой повседневный образ жизни, обучить составлению гипокалорийного рациона питания, т.е. выполнить одну из базовых функций Центра здоровья – создание программ индивидуальных профилактических мероприятий.

Сведения об авторах

Лобыкина Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой гигиены, эпидемиологии и здорового образа жизни ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

E-mail: LEN67@mail.ru

Татарникова Ирина Сергеевна – эндокринолог-диетолог АНО «Центр новых медицинских технологий» (Новосибирск)

E-mail: istatarnikova@gmail.com

Рузаев Юрий Васильевич – директор МБУЗ ОТ «Центр медицинской профилактики» (Новосибирск)

E-mail: ngiuv-ecolog@mail.ru

Найденова Надежда Евгеньевна – аспирант кафедры гигиены, эпидемиологии и здорового образа жизни ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

E-mail: nadiet@rambler.ru

Маклакова Татьяна Петровна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей» Минздрава России

E-mail: maklakovatat@yandex.ru

Литература

1. Рацион, питание и предупреждение хронических заболеваний // Серия технических докладов ВОЗ № 916. Женева, 2003. 186 с.
2. Лобыкина Е.Н. Организация профилактики и лечения ожирения и избыточной массы тела населения крупного промышленного центра (на примере г. Новокузнецка) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кемерово, 2009.
3. Погожева А.В., Сорокина Е.Ю., Батурин А.К. и др. Роль консультативно-диагностических центров «Здоровое питание» в диагностике и алиментарной профилактике неинфекционных заболеваний // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 6. С. 52–57.
4. Аметов А.С., Валитов Б.И., Черникова Н.А. Терапевтическое обучение больных: прошлое, настоящее, будущее // *Сахарный диабет*. 2012. № 1. С. 71–77.
5. Данилов Ю.А., Карташов В.Т., Бакшеев В.И. Обучение больных ишемической болезнью сердца, перенесших операции на коронарных артериях в «Школе коронарных больных» // *Клин. мед.* 2003. № 3. С. 47–50.
6. Еганян Р.А., Калинина А.М., Измайлова О.В. Влияние диетологического обучения в «Школе здоровья» на характер питания больных артериальной гипертензией I–II степени // *Профилактикт. мед.* 2010. № 2. С. 25–33.
7. Калинина А.М., Ощепкова Е.В., Позднякова Ю.М. Оценка эффективности школ здоровья для больных артериальной гипертензией в первичном звене здравоохранения // *Профилактика заболеваний и укрепление здоровья*. 2006. № 4. С. 41–47.
8. Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Роль программ обучения в лечении больных сахарным диабетом 2 типа // *Пробл. эндокринол.* 1995. № 6. С. 4–6.

References

1. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Technical Report Series, No. 916. Geneva, 2003: 186 p. (in Russian)
2. Lobykina E.N. Organization of prevention and treatment of obesity and excess body weight of the population of the large industrial center (on the example of Novokuznetsk) : Diss. Kemerovo, 2009. (in Russian)
3. Pogosheva A.V., Sorokina E.Ju., Baturin A.K. The role of the Consultative and Diagnostic Centre «Healthy Nutrition» in the diagnosis and nutritional prevention of non-communicable diseases. *Vopr Pitan* [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 83 (6): 52–7. (in Russian)
4. Ametov A.S., Valitov B.I., Chernikova N.A. Therapeutic training of patients: last, real, future. *Saharnyy Diabet* [Diabetes Mellitus]. 2012; Vol. 1: 71–7. (in Russian)
5. Danilov Yu.A., Kartashov V.T., Baksheev V.I. Training of the patients with coronary heart disease who underwent operations on coronary arteries at «School of coronary patients». *Klinicheskaja medicina* [Clinical Medicine] 2003; Vol. 3: 47–50. (in Russian)
6. Eganyan R.A., Kalinina A.M., Izmajlova O.V. Impact of nutrition education at Health School on the nutritional pattern in patients with grades I–II arterial hypertension. *Profilakticheskaja meditsina* (Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ya) [Preventive Medicine (Diseases Prevention and Health Promotion)]. 2010; Vol. 2: 25–33. (in Russian)
7. Kalinina A.M., Oshchepkova E.V., Pozdnyakova Yu.M. Assessment of efficiency of schools of health for patients with arterial hypertension in primary link of health care *Profilakticheskaja meditsina* (Profilaktika zabolevanij i ukreplenie zdorov'ya) [Preventive Medicine (Diseases Prevention and Health Promotion)]. 2006; Vol. 4: 41–47. (in Russian)
8. Surkova E.V., Anciferov M.B. Programs of training in treatment of patients with diabetes 2 types. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 1995; Vol. 6: 4–6. (in Russian)

Для корреспонденции

Кочеткова Алла Алексеевна – доктор технических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (495) 698-53-89

E-mail: kochetkova@ion.ru

А.А. Кочеткова, В.М. Воробьева, И.С. Воробьева, Х.Х. Шарифетдинов, В.А. Саркисян, М.О. Семин, Т.В. Савенкова, Е.А. Солдатова, М.В. Осипов

Теоретические и практические аспекты разработки печенья с модифицированным углеводным профилем для больных сахарным диабетом 2 типа

Theoretical and practical aspects of development of biscuits with a modified carbohydrate profile for patients with type 2 diabetes

A.A. Kochetkova, V.M. Vorobyova, I.S. Vorobyova, Kh.Kh. Sharafetdinov, V.A. Sarkisyan, M.O. Semin, T.V. Savenkova, E.A. Soldatova, M.V. Osipov

ФГБНУ «НИИ питания», Москва
Institute of Nutrition, Moscow

Цели настоящего исследования – разработка рецептуры и технологии мучного кондитерского изделия в виде печенья с модифицированным углеводным профилем, исследование физико-химических и структурно-механических свойств. Объектами исследования в работе являлись: базовый пищевой матрикс – прототип разрабатываемого продукта без модификации углеводного профиля, приготовленный по классической рецептуре и традиционной технологии; модельные образцы печенья с модифицированным углеводным профилем; экспериментальный образец печенья с модифицированным углеводным профилем и оптимизированными физико-химическими, структурно-механическими и органолептическими показателями. Физико-химические и органолептические показатели печенья определяли стандартными методами, активность воды – методом зеркально охлаждаемого датчика точки росы, структурно-механические свойства – на текстурометре с конической и цилиндрической насадками, имитирующими процессы разламывания и раскусывания, характеризуя твердость, хрупкость, ломкость и другие свойства пищевого продукта. Углеводный профиль печенья модифицировали, заменяя пшеничную муку, традиционно используемую в рецептуре мучных кондитерских изделий, на композицию, содержащую овсяную, ячменную и гречневую муку, а также исключая сахар и внося ингредиенты, не вызывающие гипергликемический эффект, – сахарозаменитель мальтит и β-глюканы, разработана технологическая схема производства нового вида печенья, отработаны параметры процесса его производства, оптимизированы физико-химические, структурно-механические и органолептические свойства нового вида печенья. Анализ химического состава печенья показал, что в 100 г содержится 9,3 г белка, 17,0 г жира, 44,5 г углеводов, в том числе 42,4 г крахмала, 2,1 г моно- и дисахаридов, 2,2 г пищевых волокон, 20 г мальтита; энергетическая ценность 420 ккал/1760 кДж. В соответствии с разработанной технологией выработана экспериментальная партия печенья с модифицированным углеводным профи-

лем для оценки его влияния на постпрандиальную гликемию у больных сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: печенье с модифицированным углеводным профилем, кондитерские изделия, пищевые ингредиенты, постпрандиальная гликемия, сахарный диабет 2 типа

The purpose of this research was to develop formulation and technology of flour confectionery products in the form of biscuits with a modified carbohydrate profile, a study of physico-chemical and structural-mechanical properties. The objects of this research were: basic food matrix, are the prototype of the designed product without modification of the carbohydrate profile prepared by the classic recipe and traditional technologies; model samples of cookies with a modified carbohydrate profile; the experimental sample cookie with a modified carbohydrate profile and optimized physic-chemical, structural-mechanical and organoleptic indicators. Determination of physic-chemical and organoleptic characteristics of biscuits was carried out by standard methods. The water activity was determined on the analyzer using a cooled mirror dew point sensor, structural-mechanical properties – on texture name with conical and cylindrical nozzles, imitating the processes of breakage and bite, describing the hardness, brittleness, breakage, and other properties of a food product. The modification of the carbohydrate profile of biscuit, consisting in the replacement of wheat flour traditionally used in the recipe of flour confectionery products, by the composition containing oat, barley and buckwheat flour, and in the exclusion of sugar and the introduction of ingredients that do not cause hyperglycemic effect: maltitol as a sweetener and beta-glucans. The technological scheme of production of new kinds of cookies has been developed, the parameters of the production process have been worked out, physical-chemical, structural-mechanical and organoleptic properties of a new type of cookie have been optimized. Analysis of the chemical composition of the cookies showed that 100 g contains 9.3 g of protein, 17.0 g of fat and 44.5 g of carbohydrates, including 42.4 g of starch, and 2.1 g mono- and disaccharides, 2.2 g dietary fiber, 20 g maltitol; caloric value of 420 kcal/1760 kJ. In accordance with the developed technology an experimental batch of cookies with a modified carbohydrate profile has been produced to evaluate its impact on postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes.

Keywords: cookies with a modified carbohydrate profile, confectionery, food ingredients, postprandial glycemia, diabetes mellitus type 2

Кондитерские изделия представляют собой большую группу высококалорийных пищевых продуктов, которые пользуются популярностью у детского и взрослого населения России. Анализ данных уровня потребления кондитерских изделий в России подтверждает, что практически все группы населения отдают предпочтение мучным кондитерским изделиям, включая их в свой ежедневный рацион, а также используя в составе рациона питания детей в организованных коллективах [1, 2]. Потребление мучных кондитерских изделий составляет около 10 кг в год на человека. Сегмент мучных кондитерских изделий в настоящее время представляет собой самую значительную часть кондитерского производства (более 50%), причем на долю печенья приходится более 40% от общего объема производства мучных кондитерских изделий [3–5].

Существенным недостатком мучных кондитерских изделий является высокая энергетическая ценность, значительное содержание жиров и углеводов, низкое содержание белка и таких важных биологически активных веществ, как витамины, минеральные вещества. Однако в силу своей потребительской привлекательности и относительно низкой стоимости эти кондитерские изделия пользуются значительным спросом у населения.

Анализ пищевой ценности основных видов мучных кондитерских изделий, представленной в табл. 1, свидетельствует, что содержание жиров составляет от 2 до 30%, углеводов 62–77%, основную часть которых составляют сахароза (15–67%) и крахмал (10–54%), и весьма незначительное количество белка – от 2,8 до 8,5%. Энергетическая ценность колеблется в пределах 346–542 ккал

[6, 7, 8]. Расчеты показывают, что 100 г мучных кондитерских изделий обеспечивают 1–8% суточной потребности человека в витаминах группы В, 1–5% в калии, кальции, магнии, 5–11% в фосфоре, 5–15% в железе, в то же время их вклад в общую энергетическую ценность рациона при этом уровне потребления составляет 18–25%.

В последние годы специалисты в области питания указывают на чрезмерное потребление сахара населением нашей страны, включая детей дошкольного и школьного возраста, а также взрослых и пожилых людей. Значительный вклад в эту проблему вносят кондитерские изделия, которые, хотя и не относятся к основным продуктам питания, тем не менее являются неотъемлемой частью суточного рациона практически всех возрастных групп населения [9]. В рецептуру всех групп кондитерских изделий входят углеводы в чистом виде: глюкоза, фруктоза, сахароза, мальтоза или в составе используемых ингредиентов: фрукты, фруктовые порошки, джемы и т.д. Углеводы обеспечивают энергетические потребности организма, служат пластическим материалом и определяют величину послепищевой (постпрандиальной) гликемии. Существенную роль в модуляции послепищевой гликемической реакции у больных сахарным диабетом (СД) 2 типа играют моно- и дисахариды, при этом различия в скорости всасывания и метаболизма простых сахаров обуславливают разную степень повышения послепищевой гликемии при их потреблении [10].

Среди комплекса мер, направленных на оптимизацию диетотерапии при СД 2 типа, важное значение придается разработке и производству кондитерских изделий, которые могли бы использоваться в питании пациентов, страдающих этим заболеванием, а также употребляться с целью его профилактики. Такие продукты относятся к категории специализированных, предназначенных для диетического лечебного или диетического профилактического питания больных СД.

Терминологические понятия и требования к специализированной пищевой продукции представлены в технических регламентах Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» и ТР ТС 027/2012 «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» [11, 12]. ТР ТС 027/2012 введен термин «пищевая продукция диетического питания». В соответствии с определением термина, к этой категории относится пищевая продукция диетического лечебного или диетического профилактического питания, в которой отсутствуют или снижено содержание легкоусвояемых углеводов (моносахаридов – глюкоза, фруктоза, галактоза и дисахаридов – сахароза, лактоза) относительно их содержания в аналогичной пищевой продукции и (или) изменен углеводный состав.

Следует констатировать, что на сайтах некоторых фирм-изготовителей и в торговой сети присутствует продукция, в том числе кондитерские изделия, в рецептуре которых сахар заменен фруктозой и которые позиционируются как диетические. В соответствии с ТР ТС 027/2012 кондитерские изделия на фруктозе не являются диетическими.

Существенное ограничение или исключение быстро всасываемых рафинированных углеводов из кондитерских изделий возможно путем их замены другими ингредиентами. Подбор ингредиентов с низким гликемическим индексом, потребление которых в составе пищевого продукта приводит к меньшему повышению постпрандиальной гликемии по сравнению с сахарозой и глюкозой, является непростой задачей: во-первых, ингредиенты по своим физико-химическим и технологическим свойствам должны заменить сахар; во-вторых, они не должны оказывать негативного влияния на структурно-механические, физико-химические и органолептические свойства продукта; в-третьих, не оказывать существенного влияния на изменение стоимости продукции [10, 13–17].

Таблица 1. Пищевая и энергетическая ценность основных видов мучных кондитерских изделий

Изделие	Массовая доля, %					пищевые волокна	Энергетическая ценность, ккал
	белок	жиры	углеводы				
			моно- и дисахариды	крахмал	сумма углеводов		
Печенье сахарное	7,5	9,8	23,6	50,8	74,7	2,3	417
Печенье затяжное	8,5	11,3	15,4	54,3	69,7	2,7	414
Печенье сдобное	6,4	16,8	34,1	34,4	68,5	1,8	451
Вафли с фруктово-ягодными начинками	2,8	3,3	67,1	10,2	77,3	3,1	354
Вафли с жировыми начинками	3,9	30,6	38,0	24,5	62,5	1,2	542
Пряники заварные	5,9	4,7	36,2	38,8	75,0	2,1	366
Пряники сырцовые	6,3	2,1	34,6	41,0	75,6	2,2	346

Модификация углеводного профиля предполагает частичную или полную замену моно- и дисахаридов ингредиентами, которые при употреблении пищевого продукта не оказывали бы гипергликемического эффекта и их можно было бы включить в рацион больных СД 2 типа.

В соответствии с ГОСТ Р 55577-2013 «Продукты пищевые функциональные. Информация об отличительных признаках и эффективности» потребление пищи, содержащей ксилит, сорбит, маннит, мальтит, лактит, эритрит, сукралозу, полидекстрозу, изомальтит, способствует снижению содержания глюкозы крови по сравнению с пищевыми продуктами, содержащими сахар [18].

Практический интерес при разработке рецептур кондитерских изделий со сниженным гликемическим индексом представляют сахарозаменители, по степени сладости приближенные к сахарозе. Сахарозаменители – это вещества со сладким вкусом, которые не преобразуются в организме в глюкозу или преобразуются медленнее, чем сахароза. Заменителями сахарозы являются многоатомные спирты (полиолы), которые часто называют сахароспиртами: сорбит, ксилит, маннит, мальтит, изомальтит, эритрит, лактит. Полиолы имеют низкую калорийность и коэффициент сладости ($K_{сл.}$) ниже, чем у сахарозы (за исключением ксилита), не вызывают значительного подъема уровня глюкозы в крови, для их усвоения не требуется инсулин, что позволяет использовать их как ингредиент для изготовления диетических низкокалорийных и диабетических продуктов. В соответствии с международной цифровой системой кодификации подсластители-сахароспирты имеют индекс E. Максимальный уровень содержания этих подсластителей в кондитерских изделиях не установлен, их содержание определяется технологической необходимостью и регламентируется технической документацией на продукцию [19], однако в соответствии с ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части ее маркировки» маркировка пищевой продукции, в состав которой входят подсластители-сахароспирты, должна дополняться надписью «содержит подсластитель. При чрезмерном употреблении может оказывать слабительное действие» [20].

Согласно нормативным документам Европейского союза, к веществам, употребление которых не повышает уровень глюкозы в крови после приема пищи, кроме сахарозаменителей, относятся β -глюканы, полученные из овса и ячменя, гидроксипропилметилцеллюлоза, резистентный крахмал, пектин [21–23].

Объем производства диабетических пищевых продуктов в России, включая хлеб и хлебобулочные изделия, молоко и молочные продукты, сахаристые кондитерские изделия, мясо и мясопродукты, безалкогольные напитки, мучные кондитерские

изделия, составляет 2–10% от общего объема производства. При этом в общем объеме производства диабетических продуктов мучные кондитерские изделия представлены в наименьшем объеме, несмотря на то что они пользуются большим спросом у потребителей. Маркетинговыми исследованиями потребительских мотиваций и предпочтений при выборе мучных кондитерских изделий показано, что среди респондентов наибольшей популярностью пользуется печенье, которому отдают предпочтение 40,3% респондентов, пряникам – 30,1%, вафли потребляет 21,5% респондентов, а кексы и рулеты – только 8,1% участников опроса. Почти 60% респондентов приобретают печенье хотя бы раз в неделю и считают его повседневным продуктом, что еще раз подтверждает актуальность разработки рецептур этого кондитерского изделия для диабетического питания [24].

Целями настоящего исследования являлись разработка рецептуры и технологии мучного кондитерского изделия в виде печенья с модифицированным углеводным профилем, исследование физико-химических и структурно-механических свойств.

Материал и методы

Объекты исследования в работе – базовый пищевой матрикс, модельные и экспериментальный образцы печенья с модифицированным углеводным профилем.

Базовый пищевой матрикс – прототип разрабатываемого продукта без модификации углеводного профиля, приготовленный по классической рецептуре и традиционной технологии.

Модельный образец печенья – специализированный пищевой продукт с модифицированным углеводным профилем.

Экспериментальный образец печенья – специализированный пищевой продукт с модифицированным углеводным профилем и оптимизированными физико-химическими, структурно-механическими и сенсорными показателями.

Органолептические и физико-химические показатели печенья определяли стандартными методами: органолептические показатели – по ГОСТ 24901-89 и ГОСТ 5897-90; массовую долю влаги – методом высушивания навески в сушильном шкафу по ГОСТ 5900-73; массовую долю жира – экстракционно-весовым методом по ГОСТ 31902-2012; намокаемость печенья – по увеличению массы изделия при погружении в воду при 20 °С на определенное время (2 мин) по ГОСТ 10114-80. Намокаемость зависит от пористости изделий, характеризуется отношением массы изделий после намокания к массе сухих изделий и выражается в процентах. Активность

воды (α_w) определяли на анализаторе «AquaLab 4TE» («Decagon Devices», США) методом зеркально охлаждаемого датчика точки росы.

Активность воды – это отношение давления паров воды над анализируемым продуктом к давлению паров над чистой водой при той же температуре. Значение этого показателя обуславливает микробиологическую, химическую и физическую стабильность пищевых продуктов.

Определение структурно-механических свойств осуществляли на текстурометре «Shimadzu EZ-SX test» («Shimadzu Corporation», Япония) с конической и цилиндрической насадками. Сущность метода заключается в тензометрическом измерении нагрузки, необходимой для разрушения образца при разных условиях. Использование различных насадок позволяет имитировать процесс разламывания и раскусывания, характеризуя твердость, хрупкость, ломкость и другие структурно-механические свойства пищевого продукта.

Результаты и обсуждение

В работе определены основные направления модификации углеводного профиля мучного кондитерского изделия в виде печенья, которые включают следующие этапы:

- обоснование и выбор инновационных пищевых ингредиентов, обладающих гипогликемическим действием;
- разработка рецептур модельных образцов печенья с модифицированным углеводным профилем, отработка технологических параметров их производства;
- исследование и оптимизация физико-химических, структурно-механических и органолептических свойств модельных образцов печенья;
- разработка и исследование экспериментального образца печенья с модифицированным углеводным профилем.

В качестве прототипа при разработке рецептуры и технологии печенья с модифицированным углеводным профилем был выбран базовый пищевой матрикс в виде сахарного печенья, который производится по классической рецептуре и традиционной технологии. Для проведения сравнительных исследований образцы базового пищевого матрикса были выработаны в лабораторных условиях, дана качественная и количественная характеристика их сенсорных, структурно-механических, физико-химических свойств. Выявлено, что определяющими показателями качества печенья являются содержание влаги, жира, углеводов, структурно-механические и органолептические свойства.

Модификация углеводного профиля печенья с целью снижения гликемического индекса осуществлялась путем замены пшеничной муки раз-

личными видами муки, которые позиционируются как ингредиенты для диетических, в частности, диабетических, продуктов: овсяная, ячменная, гречневая, льняная. В качестве заменителя сахара в рецептуры включен многоатомный спирт мальтит (E965), который получают путем гидрогенизации мальтозы, производимой из крахмала. Коэффициент сладости мальтита относительно сахарозы ($K_{сл.}$) равен 0,8, энергетическая ценность 2,4–3,0 ккал. [20, 25]. В рецептуре присутствуют ингредиенты, традиционно используемые в рецептурах печенья: масло сливочное или растительное, яичный порошок, молоко сухое цельное, измельченные грецкие орехи, миндаль. Для получения сбалансированного вкуса в рецептуры включены натуральный подсластитель – экстракт стевии, пряности (ванилин, корица, имбирь). В качестве источника β -глюканов использованы овсяные отруби «Oat bran» («DSM Nutritional Products Europe Ltd.», Швейцария). Овсяные отруби содержат 27–29% β -глюканов, внесены в рецептуру из расчета содержания в 100 г печенья 3 г β -глюканов.

β -Глюканы являются перспективным функциональным ингредиентом для разработки новых пищевых продуктов с заданными химическим составом и свойствами, представляют собой растворимые компоненты пищевых волокон зерновых культур. β -Глюканы – это обобщенный термин, который служит для обозначения высокомолекулярных полимеров глюкозы, связанной $\beta(1-3)$ и $\beta(1-4)$ гликозидными связями, т.е. являются по своей химической структуре полисахаридами. β -Глюканы содержатся в клеточных стенках ячменя, овса, пшеницы, ржи, кукурузы, риса, сорго [26].

Исследования показывают, что молекулярное строение и структурная организация β -глюканов зерна являются факторами, определяющими их физические свойства, такие как растворимость в воде, способность к гелеобразованию, вязкость, перевариваемость, и обуславливающими функциональность этих полисахаридов и их физиологические функции [27, 28]. Известно, что β -глюканы, замедляя процесс всасывания пищевых веществ, в первую очередь углеводов, могут способствовать снижению уровня глюкозы крови у больных СД 2 типа [29, 30].

С целью определения влияния выбранных инновационных ингредиентов на качество готового продукта разработаны рецептуры и выработаны модельные образцы печенья с модифицированным углеводным профилем. Технология приготовления печенья включает следующие стадии: подготовка смеси сыпучих компонентов; подготовка жирового компонента; приготовление эмульсии; замес теста; формование; выпечка; охлаждение; упаковка; хранение. Технологическая схема приготовления печенья с модифицированным углеводным профилем представлена на рисунке.

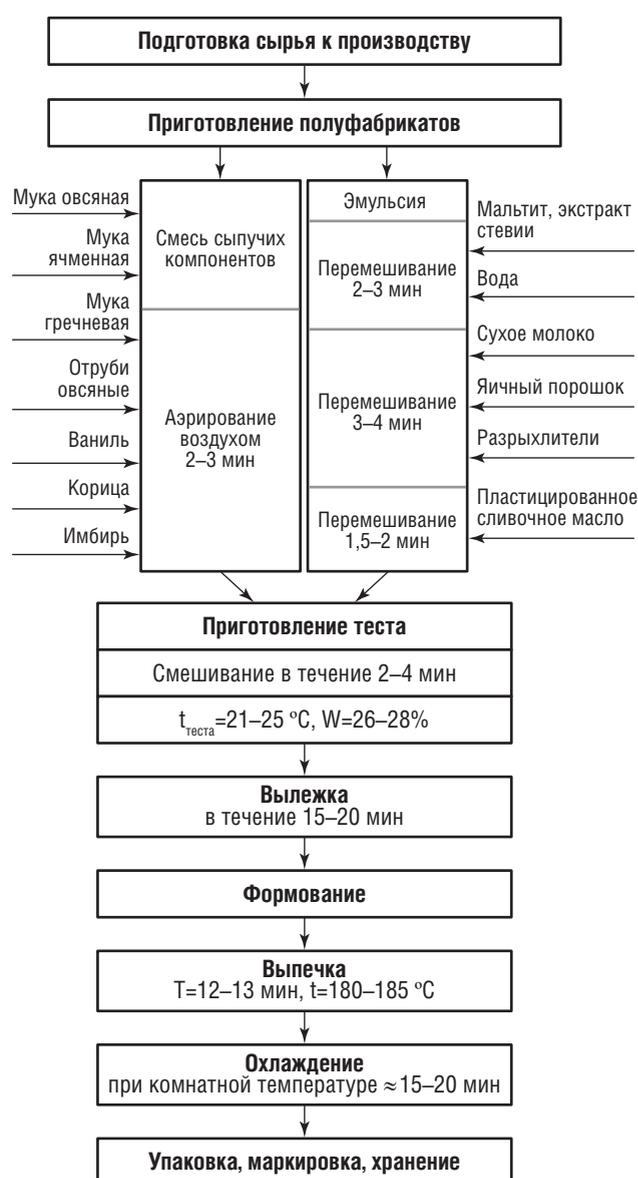
При разработке технологии печенья с модифицированным углеводным профилем руководствовались основными требованиями, предъявляемыми к мучным кондитерским изделиям: высокая дисперсность элементов структуры; однородность распределения различных фаз во всем объеме; требуемое соотношение рецептурных компонентов и вносимых функциональных ингредиентов в каждом единичном изделии и их высокая сохранность в течение всего срока годности.

Одним из основных критериев, определяющих условия выполнения данных требований, является дисперсность твердой фазы, которая достигается путем предварительного дезагрегирования смеси сыпучих компонентов, что обеспечивает контактирование максимального количества твердых частиц дисперсной фазы с дисперсионной средой в процессе приготовления теста за счет максимального увеличения удельной поверхности частиц твердой фазы. Введение технологического приема подготовки смеси сыпучих компонентов способствует их равномерному распределению, улучшению реологических характеристик теста, образованию более однородной структуры готовых изделий.

Важной технологической характеристикой жиров, используемых при производстве печенья, является размер кристаллов. Наличие крупных кристаллов приводит к снижению пластичности и однородности теста. С целью сохранения мелкокристаллической структуры жира использован способ предварительной пластикации сливочного масла, обеспечивающий равномерное распределение рецептурных компонентов в массе продукта.

Разработана трехстадийная технология приготовления эмульсии, предусматривающая смешивание мальтита и экстракта стевии с водой температурой 20–25 °С в течение 2–3 мин до достижения максимально возможного растворения кристаллов, последующее добавление дисперсной фазы, включающей сухое цельное молоко и яичный порошок, внесение химических разрыхлителей, пластицированного сливочного масла и перемешивание в течение 1,5–2 мин. В готовую эмульсию вносится смесь сухих компонентов и замешивается тесто в течение 2–4 мин.

Для равномерного протекания коллоидных процессов, таких как поглощение воды крахмалом и белками муки, образования однородной структуры готовых изделий, тесто подвергали вылежке в течение 15–20 мин при комнатной температуре. После вылежки тесто приобретало пластичную не мажущуюся консистенцию, легко формовалось фигурными металлическими формами. Печенье выпекали в электрическом духовом шкафу при температуре 180–185 °С в течение 12–13 мин.



Технологическая схема приготовления печенья с модифицированным углеводным профилем

Разрабатываемое печенье с модифицированным углеводным профилем по физико-химическим, структурно-механическим и органолептическим свойствам должно быть приближено к прототипу – традиционному сахарному печенью. С этой целью были проведены сравнительные аналитические исследования модельных образцов печенья с различным рецептурным составом и соотношением ингредиентов и базового пищевого матрикса, результаты которых приведены в табл. 2.

Исследования физико-химических свойств модельных образцов печенья показали, что у образцов, содержащих в рецептуре клейковину (образцы № 1, 2, 4), значения показателя «намокаемость» были ниже, чем у базового пищевого матрикса-прототипа, а это свидетельствует о недостаточной

Таблица 2. Физико-химические и структурно-механические показатели образцов печенья

Показатель	Норма по ГОСТ 24901-89	Результаты исследования						экспериментальный образец
		базовый пищевой матрикс	модельные образцы					
			№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	№ 1/2	
Массовая доля влаги, %	3,0–8,5	4,5	4,68	3,85	4,47	5,02	6,00	4,72
Массовая доля жира, %	7,0–26,0	17,8	16,0	21,4	22,6	21,4	17,0	17,7
Массовая доля углеводов, %	–	–	43,85	37,20	36,10	40,60	44,30	44,5
В том числе:								
крахмал, %	–	–	41,73	34,70	33,50	38,70	42,20	42,4
моно- и дисахариды, %	–	–	2,12	2,50	2,60	1,90	2,10	2,10
Намокаемость, %	Более 150	180	160	155	270	240	180	180
Активность воды	–	0,3406	0,4130	0,3014	0,3285	0,3535	0,4347	0,3028
Нагрузка на излом, Н	–	10,98	31,32	27,03	19,10	23,56	12,4	13,58
Нагрузка при раскусывании, Н	–	14,5	17,11	24,45	24,26	20,04	10,72	8,48

пористости этих образцов. Указанные образцы отличались большей твердостью, о чем свидетельствуют значения показателей, характеризующих структурно-механические свойства – нагрузка на излом, нагрузка при раскусывании.

Значения показателя α_w в модельных образцах печенья находились на уровне базового образца и варьировали от 0,3 до 0,43. Согласно современной классификации, исследуемые образцы печенья по этому показателю относятся к группе пищевых продуктов с низкой влажностью (α_w 0,0–0,6), что дает основание предполагать наличие микробиологической, химической и физической стабильности этих пищевых продуктов в процессе хранения [31].

На основании исследования органолептических показателей из рецептов модельных образцов была исключена льняная мука, придающая не свойственный печенью травяной привкус, а также грецкие орехи и миндаль, ухудшающие реологические свойства теста и затрудняющие его формование (образцы № 2, 3, 4). Кроме того, орехи содержат значительное количество жира, увеличивая калорийность мучных кондитерских изделий, что нежелательно в рационе больных СД 2 типа.

Наиболее приемлемым по органолептическим свойствам оказался модельный образец № 1, содержащий овсяную, ячменную, гречневую муку. По мнению дегустаторов, выраженный гречишный вкус этого печенья наиболее гармонично сочетается с используемыми ингредиентами, маскирует несколько специфические вкусовые особенности изделия и ассоциируется со здоровым питанием. При этом установлена целесообразность дальнейшей модификации рецептуры с целью оптимизации физико-химических и структурно-механических свойств печенья.

Модификация рецептуры образца № 1 (образец № 1/2) заключалась в исключении сухой клей-

ковины, потери сухих веществ компенсированы увеличением количества муки при одновременном уменьшении количества добавленной в тесто воды.

Результаты проведенных исследований стали основанием для выбора оптимальной рецептуры для выбора экспериментального образца и исследования его качества, пищевой ценности и безопасности. Рецепт экспериментального образца включает муку овсяную, ячменную и гречневую, овсяные отруби (источник β -глюканов), мальтит, масло сливочное, молоко сухое цельное, яичный порошок, разрыхлитель, ванилин, имбирь, корицу, экстракт стевии.

Экспериментальный образец печенья с модифицированным углеводным профилем имел равномерную, хорошо развитую пористость, плотную рассыпчатую структуру, по сравнению с базовым образцом был более хрупкий при раскусывании, при этом выдерживал большую нагрузку на излом, что является важным свойством, обеспечивающим целостность изделия при транспортировании.

Анализ химического состава экспериментального образца печенья показал, что в 100 г содержится 9,3 г белка, 17,0 г жира, 44,5 г углеводов, в том числе 42,4 г крахмала, 2,1 моно- и дисахаридов, 2,2 г пищевых волокон, 20 г мальтита; энергетическая ценность – 420 ккал/1760 кДж. По показателям безопасности печенье с модифицированным углеводным профилем соответствует требованиям ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

Таким образом, в результате проведенных исследований осуществлена модификация углеводного профиля печенья, заключающаяся в замене пшеничной муки, традиционно используемой в рецептуре мучных кондитерских изделий, на композицию, содержащую овсяную, ячменную и гречневую муку, а также в исключении сахара и внесении ингредиентов, не вызывающих гипергликемического эффекта, – сахарозаменителя мальтита

и β-глюканов, разработана технологическая схема производства нового вида печенья, отрабатаны параметры процесса его производства. На основании результатов проведенных аналитических исследований оптимизированы физико-химические, структурно-механические и органолептические свойства печенья. Следует отметить, что сенсорные характеристики нового вида печенья с модифицированным углеводным профилем не характерны для традиционных видов печенья, вырабатываемых по государственным и отраслевым стандартам. В связи с этим при разработке технической документации будут установлены идентификационные признаки, достоверно характеризующие новый вид печенья.

Исследования влияния печенья с модифицированным углеводным профилем на постпрандиальную гликемию у больных СД 2 типа были проведены в отделении болезней обмена веществ клиники ФГБНУ «НИИ питания». Отмечена хорошая переносимость продукта, отсутствие каких-либо побочных эффектов. Потребление печенья с модифицированным углеводным профилем сопровождалось менее выраженной постпрандиальной гликемической реакцией по сравнению с таковой при стандартной пищевой нагрузке.

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

Сведения об авторах

ФГБНУ «НИИ питания» (Москва):

Кочеткова Алла Алексеевна – доктор технических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: kochetkova@ion.ru

Воробьева Валентина Матвеевна – кандидат технических наук, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: vorobiova_vm@ion.ru

Воробьева Ирина Сергеевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: vorobiova@ion.ru

Шарафетдинов Хайдер Хамзорович – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: sharafandr@rambler.ru

Саркисян Варужан Амбарцумович – научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: sarkisyan@ion.ru

Семин Михаил Олегович – лаборант-исследователь лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: mailbox@ion.ru

Савенкова Татьяна Валентиновна – доктор технических наук, профессор, старший научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: savtv@mail.ru

Солдатова Елена Александровна – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: confect@yandex.ru

Осипов Максим Владимирович – кандидат технических наук, научный сотрудник лаборатории алиментарной коррекции нарушений метаболизма

E-mail: maxvosipov@yandex.ru

Литература

1. Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, содержанию и организации режима работы дошкольных образовательных организаций. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.4.1.3049-13 (утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 15 мая 2013 г. № 26).
2. Санитарно-эпидемиологические требования к организации питания обучающихся в общеобразовательных учреждениях, учреждениях начального и среднего профессионального образования. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.4.5.2409-08 (утверждены Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 23 июля 2008 г. № 45).
3. Российская кондитерская отрасль на современном этапе // Кондитер. производство. 2010. № 1. С. 6–7.
4. Аксенова Л.М., Савенкова Т.В. Основные направления развития производства мучных кондитерских изделий // Сборник статей «Пищевые ингредиенты в производстве хлебобулочных и мучных кондитерских изделий». М. : ДеЛи плюс, 2013. С. 14–20.

5. Шатнюк Л.Н., Савенкова Т.В. Мучные кондитерские изделия, обогащенные витаминами и минеральными веществами // Сборник статей «Пищевые ингредиенты в производстве хлебобулочных и мучных кондитерских изделий». М. : ДеЛи плюс, 2013. С. 190–220.
6. Тутельян В.А. Химический состав и калорийность российских продуктов питания : справочник. М. : ДеЛи плюс, 2012. 284 с.
7. Химический состав российских пищевых продуктов / под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. М. : ДеЛи Принт, 2002. 235 с.
8. Драгилев А.И., Сезанаев Я.М. Производство мучных кондитерских изделий. М. : ДеЛи Принт, 2000. 446 с.
9. Материалы Международной конференции «Торты и пирожные-2010». Хроника и информация // Кондитер. производство. 2011. № 1. С. 32–37.
10. Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А. Современная стратегия лечебного питания при сахарном диабете типа 2 // Вопр. питания. 2008. Т. 77, № 2. С. 23–31.
11. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011).
12. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности отдельных видов специализированной пищевой продукции, в том числе диетического лечебного и диетического профилактического питания» (ТР ТС 027/2012).
13. Баташова Н.В. Кондитерская паста как базовая основа для расширения ассортимента продуктов функционального назначения // Кондитер. и хлебопекар. производство. 2009. № 5. С. 26–28.
14. Корпачев В.В. Сахара и сахарозаменители. Киев : Книга плюс, 2004. 320 с.
15. Крылова Э.Н., Савенкова Т.В., Маврина Е.Н. Использование подсластителей при производстве молочных масс // Сборник научных трудов ГНУ НИИКП Россельхозакадемии «Научные основы развития технологий кондитерских изделий». М. : Интеллектуальный Центр. 2013. С. 230–233.
16. Штерман С.В. Новая альтернатива старым углеводам // Кондитер. производство. 2009. № 5. С. 10–11.
17. Воробьева В.М., Воробьева И.С., Кочеткова А.А., Шарафетдинов Х.Х. и др. Модификация углеводного состава кондитерских изделий для больных сахарным диабетом 2 типа // Вопр. питания. 2014. Т. 83, № 6. С. 66–73.
18. ГОСТ Р 55577-2013 «Продукты пищевые функциональные. Информация об отличительных признаках и эффективности».
19. Технический регламент Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012).
20. Технический регламент Таможенного союза «Пищевая продукция в части её маркировки» (ТР ТС 022/2011).
21. Regulation (EC) N1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods // Official Journal of the European Union. 2006. Vol. L.404. P. 9–25.
22. Commission Regulation (EU) No 536/2013 of 11 June 2013 amending Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health // Official Journal of the European Union. 2013. Vol. L.160. P. 4–8.
23. Commission Regulation (EU) № 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health // Official Journal of the European Union. 2012. Vol. L.136. P. 1–40.
24. Дамодаран Ш., Паркин К.Л., Феннема О.Р. Химия пищевых продуктов : пер. с англ. СПб. : Профессия, 2012. 1040 с.
25. Красина И.Б. Теоретическое и экспериментальное обоснование создания диабетических мучных кондитерских изделий с применением растительных биологически активных добавок : автореф. дис. ... д-ра техн. наук. Краснодар, 2008.
26. Справочник по гидроколлоидам / Филипс Г.О., Вильямс П.А. (ред.); пер. с англ.; под ред. А.А. Кочетковой, Л.А. Сарафановой. СПб. : ГИОРД, 2006. 536 с.
27. Woodward J.R., Phillips D.R., Fincher G.B. Water-soluble (1→3), (1→4)-β-d-glucans from barley (Hordeum vulgare) endosperm – I. Physicochemical properties // Carbohydr. Polymers. 1983. Vol. 3. P. 143–156.
28. Izydorczyk M.S., Macri L.J., MacGregor A.W. Structure and physicochemical properties of barley non-starch polysaccharides – I. Water-extractable β-glucans and arabinoxilans // Carbohydr. Polymers. 1998. Vol. 35. P. 249–258.
29. Behall K.M., Scholfield D.J., Hallfrisch J. Barley β-glucan reduces plasma glucose and insulin responses compared with resistant starch in men // Nutr. Res. 2006. Vol. 26. P. 644–650.
30. Wood P.J., Beer M.U., Butler G. Evaluation of role of concentration and molecular weight of oat β-glucan in determining effect of viscosity on plasma glucose and insulin following an oral glucose load // Br. J. Nutr. 2000. Vol. 84. P. 19–23.
31. Ермолаев В.А., Шушпанников А.Б. Исследование показателя активности воды сухих молочных продуктов // Техника и технология пищевых производств. 2010. № 2 (17). С. 84–88.

References

1. Sanitary and epidemiologic requirements to the device, contents and organization of working hours of the preschool educational organizations. Sanitary and epidemiologic rules and standards the SanPiN 2.4.1.3049-13 (are approved as the Resolution of the Chief state health officer of the Russian Federation of May 15, 2013 No. 26). (in Russian)
2. Sanitary and epidemiologic requirements to catering services trained in educational institutions, establishments of primary and secondary professional education. Sanitary and epidemiologic rules and standards the SanPiN 2.4.5.2409-08 (are approved as the Resolution of the Chief state health officer of the Russian Federation of July 23, 2008 No. 45). (in Russian)
3. The Russian confectionery branch at the present stage. Konditerskoe proizvodstvo [Confectionery production]. 2010; Vol. 1: 6–7. (in Russian)
4. Aksenova L.M., Savenkova T.V. Main directions of development of production of flour confectionery. Collection of the articles «Food Ingredients in Production of Bakery and Flour Confectionery». Moscow : Put plus, 2013: 14–20. (in Russian)
5. Shatnyuk L.N., Savenkova T.V. The flour confectionery enriched with vitamins and mineral substances. Collection of the articles «Food Ingredients in Production of Bakery and Flour Confectionery». Moscow : Put plus, 2013: 190–220. (in Russian)
6. Tutelyan V.A. Chemical composition and caloric content of the Russian food : reference book. Moscow : Put plus, 2012: 284 p.(in Russian)
7. Chemical composition of the Russian foodstuff / under the editorship of I.M. Skurikhin, V.A. Tutelyana. Moscow : Put the Print, 2002: 235 p. (in Russian)
8. Dragilev A.I., Sezanayev Ya.M. Production of flour confectionery. Moscow : Put the Print, 2000: 446 p. (in Russian)
9. Materials of the International conference «Pies and Cakes-2010». Chronicle and information. Konditerskoe proizvodstvo [Confectionery production]. 2011; Vol. 1: 32–7. (in Russian)
10. Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A. Modern strategy of medical foods at diabetes of type 2. Vopr. Pitan [Problems of Nutrition]. 2008; Vol. 77 (2): 23–31. (in Russian)
11. Technical regulations of the Customs union «About safety of food products» (HARDWARE 021/2011 TR). (in Russian)
12. Technical regulations of the Customs union «About safety of separate types of specialized food products, including dietary medical and dietary preventive foods» (HARDWARE 027/2012 TR). (in Russian)

13. Batashova N.V. Konditerskaya paste as basic basis for expansion of the range of products of a functional purpose. *Konditerskoe i khlebopekarnoe proizvodstvo [Confectionery and Baking Production]*. 2009; Vol. 5: 26–8. (in Russian)
14. Korpachev V.V. *Sakhar and sakharozamenitel*. Kiev : Book plus, 2004: 320 p. (in Russian)
15. Krylova E.N., Savenkova T.V., Mavrina E.N. By production of dairy masses. The Collection of scientific works I BEND use of sweeteners NIIKP Rosselkhozakademii «Scientific bases of development of technologies of confectionery». Moscow : Intelligence Center, 2013: 230–3. (in Russian)
16. Shterman S.V. New alternative to old carbohydrates. *Konditerskoe proizvodstvo [Confectionery Production]*. 2009; Vol. 5: 10–1. (in Russian)
17. Vorobyova V.M., Vorobyova I.S., Kochetkova A.A., Sharafetdinov Kh.Kh. et al. Modification of carbohydrate structure of confectionery for patients with diabetes 2 types *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2014; Vol. 83 (6): 66–73. (in Russian)
18. GOST P 55577-2013 «Functional foodstuff. Information on distinctive signs and efficiency» (in Russian)
19. Technical regulations of the Customs union «Safety requirements of food additives, fragrances and technological supportive applications» (HARDWARE 029/2012 TR). (in Russian)
20. Technical regulations of the Customs union «Food products regarding its marking» (HARDWARE 022/2011 TR). (in Russian)
21. Regulation (EC) N1924/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on nutrition and health claims made on foods. *Official Journal of the European Union*. 2006; Vol. L.404: 9–25.
22. Commission Regulation (EU) No 536/2013 of 11 June 2013 amending Regulation (EU) No 432/2012 establishing a list of permitted health claims made on foods other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Official Journal of the European Union*. 2013; Vol. L.160: 4–8.
23. Commission Regulation (EU) № 432/2012 of 16 May 2012 establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health. *Official Journal of the European Union*. 2012; Vol. L.136: 1–40.
24. Damodaran Sh., Parkin K.L., Fennema O.R. *Himiya of foodstuff / The translation with English*. Saint Petersburg : Profession, 2012: 1040 p. (in Russian)
25. Krasina I.B. Theoretical and experimental justification of creation of diabetic flour confectionery with use of vegetable dietary supplements : Author's abstract. Krasnodar, 2008. (in Russian)
26. Reference book on hydrocolloids / eds. G.O. Phillips, P.A. Williams. The lane with English, under the editorship of A.A. Kochetkova, L.A. Sarafanova. Saint Petersburg : GIOR, 2006: 536 p. (in Russian)
27. Woodward J.R., Phillips D.R., Fincher G.B. Water-soluble (1→3), (1→4)-β-d-glucans from barley (*Hordeum vulgare*) endosperm – I. Physicochemical properties. *Carbohydr Polymers*. 1983; Vol. 3: 143–56.
28. Lzydorczyk M.S., Macri L.J., MacGregor A.W. Structure and physicochemical properties of barley non-starch polysaccharides – I. Water-extractable β-glucans and arabinoxilans. *Carbohydr Polymers*. 1998; Vol. 35: 249–58.
29. Behall K.M., Scholfield D.J., Hallfrisch J. Barley β-glucan reduces plasma glucose and insulin responses compared with resistant starch in men. *Nutr Res*. 2006; Vol. 26: 644–50.
30. Wood P.J., Beer M.U., Butler G. Evaluation of role of concentration and molecular weight of oat β-glucan in determining effect of viscosity on plasma glucose and insulin following an oral glucose load. *Br J Nutr*. 2000; Vol. 84: 19–23.
31. Yermolaev V.A., Shushpannikov A.B. Research of an indicator of activity of water of dry dairy products. *Tekhnika i tekhnologiya pishchevykh proizvodstv [Equipment and Technology of Food Productions]*. 2010; Vol. 2 (17): 84–8. (in Russian)

Для корреспонденции

Степанов Константин Максимович – доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник НИИ здоровья ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»
 Адрес: 677010, г. Якутск, Сергеляхское шоссе, 4-й км, корп. С-2
 Телефон: (4112) 35-32-75
 E-mail: Stenko07@mail.ru

У.М. Лебедева¹, А.Ф. Абрамов², К.М. Степанов¹, В.Т. Васильева², А.А. Ефимова²

Пищевая ценность национальных молочных продуктов с добавлением лесных ягод и дикорастущих пищевых растений Якутии

Nutrition value of national milk products with the addition of wild berries and wild food plants of Yakutia

U.M. Lebedeva¹, A.F. Abramov², K.M. Stepanov¹, V.T. Vasilyeva², A.A. Efimova²

¹ НИИ здоровья ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», Якутск

² ФГБНУ «Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства»

¹ North-Eastern Federal University, Yakutsk

² Yakut Research Institute of Agriculture

Представлены результаты оценки фактического питания населения в различных медико-экономических зонах республики (промышленная, сельскохозяйственная, арктическая) методом частотного анализа потребления продуктов питания. Проведен анализ контроля за соответствием качества и безопасности пищевых продуктов в Республике Саха (Якутия). Выявлено недостаточное потребление таких продуктов питания, как молочные, рыбные, мясные продукты, в том числе продуктов, изготовленных из местного продовольственного сырья, и национальных блюд. Полученные результаты являются медико-биологическим обоснованием для поиска путей оптимизации структуры питания населения, создания специализированных продуктов функционального назначения и профилактики состояний и заболеваний, связанных с нарушением питания, они определяют инновационное развитие республики в вопросах разработки биотехнологий производства оздоровительных продуктов для различных групп населения. Приведены результаты исследования химического состава наиболее употребляемых дикорастущих пищевых растений Якутии. Обсуждаются вопросы, связанные с пищевой и биологической ценностью молочных продуктов с использованием дикорастущих пищевых трав и ягод Якутии.

Ключевые слова: фактическое питание, местное продовольственное сырье, национальные блюда, молочные продукты, пищевые травы, лесные ягоды

Results of an assessment of the actual food of the population in various medico-economic zones of the republic (industrial, agricultural, Arctic) by method of the frequency analysis of food consumption are presented in the article. The analysis of control of compliance of quality and safety of foodstuff in the Republic of

Sakha (Yakutia), according to requirements of the legislation of the Russian Federation, acts of the Customs union has been made. Decreased consumption of such foodstuff as milk, fish and meat products including products from local food staples and national dishes has been established. The data obtained are medic-biological justification for search of ways of optimization of population nutrition, creation of specialized products with a functional purpose and for the prevention of the states and diseases connected with nutrition violation. They also define innovative development of the republic in questions of biotechnologies of the production of specialized foods for various groups of the population. Results of chemical composition research of the most used wild-growing food plants of Yakutia are given. The questions connected with the nutrition and biological value of the dairy products of a functional purpose with use of wild-growing food herbs and berries of Yakutia are discussed.

Keywords: actual nutrition, food, local food staples, national dishes, dairy products, food herbs, wild berries

Существуют различия в типах питания населения, проживающего в разных географических широтах. Так, для коренного населения Якутии характерен белково-липидный тип питания, способствующий формированию полярного метаболического типа. Он характеризуется высоким содержанием в суточном рационе белка (15% и выше) и жира (35% и выше) при содержании углеводов 50% и ниже в отличие от европейского типа, в котором преобладают углеводы. Для детальной оценки состояния питания и его взаимосвязи со здоровьем, а также для повышения эффективности республиканских программ, направленных на улучшение состояния здоровья населения, необходимо проводить постоянный мониторинг питания различных слоев населения Республики Саха (Якутия) [1].

В настоящее время социально-экономические преобразования в Республике Саха (Якутия) сопряжены с обострением многих негативных явлений, в том числе с неудовлетворительным обеспечением различных групп населения рациональным питанием в соответствии с физиологическими нормами, ухудшением качества и безопасности пищевых продуктов, что может провоцировать развитие болезней и снижение качества жизни населения. В связи с особенностями региона проживания в республике сложилась сложная ситуация с обеспеченностью качественными пищевыми продуктами, особенно в отдаленных территориях. Это во многом связано с высоким удельным весом транспортных расходов и сложной многоступенчатой системой товарообеспечения, что значительно повышает стоимость пищевых продуктов [2].

Проведенный сотрудниками Центра питания НИИ здоровья СВФУ им. М.К. Аммосова мониторинг фактического питания взрослого населения республики методом суточного воспроизведения питания выявил неудовлетворительную

характеристику питания в динамике за 10 лет (2001–2012 гг.). Установлено недостаточное потребление отдельных групп пищевых продуктов, таких как молочные, кисломолочные, рыбные и мясные продукты и избыточное потребление хлебобулочных, кондитерских изделий, сахара и сладостей [3].

При изучении энергетической ценности и химического состава рационов выявлены низкие уровни потребления ряда пищевых веществ по сравнению с нормами физиологической потребности [2]. Наибольший вклад в энергетическую ценность рационов вносят насыщенные жиры и моно- и дисахариды. В рационах выявлен сочетанный дефицит отдельных макро- и микронутриентов, в том числе витаминов и эссенциальных микроэлементов. Установлена тесная связь неудовлетворительного питания с различными дефицитными состояниями, анемиями, остеопениями, патологией беременности, родов и плода, избыточным весом и ожирением [4].

Разработка эффективных технологий производства новой продукции на основе сохранения традиций приготовления якутских национальных кисломолочных продуктов с заданным химическим составом, соответствующим потребностям организма народов Севера, которые учитывают структуру населения, специфику и материально-техническое обеспечение перерабатывающих предприятий Республики Саха (Якутия), остается актуальной проблемой, к тому же она чрезвычайно важна и представляет обширное поле деятельности для дальнейшего усовершенствования и расширения ассортимента [5].

Цель исследования – медико-биологическое обоснование использования лесных ягод и дикорастущих пищевых растений Якутии при производстве пищевых продуктов и изучение пищевой ценности национальных молочных напитков с их добавлением.

Материал и методы

Оценка фактического питания проведена методом анализа частоты потребления пищевых продуктов по 51 группе продуктов, в том числе 12 национальных блюд. В исследовании участвовало взрослое население в возрасте от 18 до 75 лет, проживающее в трех медико-экономических зонах республики (сельскохозяйственной, промышленной и арктической). Выборка составила 2118 человек [1, 3].

Образцы готовой продукции разработаны, апробированы и внедрены в производство на перерабатывающих предприятиях Республики Саха (Якутия).

Биохимический состав сырья и готового продукта определен на инфракрасном анализаторе «NIR SCANNER» model 4250 (США).

Результаты и обсуждение

Оценка фактического питания с использованием частотного метода изучения потребления пищевых продуктов выявила недостаточное потребление молочных, рыбных и мясных продуктов питания. В среднем доля ежедневного потребления составляет от 11,3% по молоку и молочным продуктам до 37,1% по рыбным продуктам (в течение недели 1–2 раза). В зависимости от зоны проживания изменяется и частота потребления различных видов продуктов. Как правило, в арктической зоне население редко потребляет молоко и молочные продукты, овощи, фрукты и зелень, а также свою местную продукцию (6,3% – рыбу и 62,9% – оленину). Для населения арктической зоны отмечено повышенное потребление сахара и кондитерских изделий, 56,6 и 35,5% соответственно. При этом женщины несколько чаще, чем мужчины, потребляли сахаросодержащие продукты (соответственно 86,2 и 68,0%).

Вышеуказанные результаты позволяют с определенной степенью судить о возможном дефиците или избытке нутриентов, витаминов, минеральных веществ. Например, на основании редкого или недостаточного потребления мяса и мясных продуктов можно сделать предположение о недостаточном потреблении белка (некоторых незаменимых аминокислот), железа, что может приводить к развитию белково-энергетической недостаточности, железодефицитных состояний и анемии и других нарушений. Недостаточная частота потребления молока и молочных продуктов, рыбы и рыбных продуктов позволяет думать о возможном дефиците кальция и фосфора и развитии остеопороза, кисломолочных продуктов – о дефиците кисломолочных бактерий, способствующих формированию нормальной микрофлоры.

По данным проводимого Управлением Роспотребнадзора по Республике Саха (Якутия) мониторинга состояния продовольственного сырья и пищевых продуктов, на протяжении последних 18 лет удельный вес продукции, не отвечающей стандартам качества по санитарно-микробиологическим показателям, колеблется в пределах 11–12%. В 2014 г. показатель составил 9,5%, что превышает среднероссийский в 2 раза (в Российской Федерации в 2013 г. – 4,6%).

В республике установлена тенденция к снижению удельного веса проб пищевых продуктов, не соответствующих требованиям санитарного законодательства: от 5,8% в 1997 г. до 0,5% в 2014 г. В 2014 г. удельный вес проб продовольственного сырья и пищевых продуктов, превышающих гигиенические нормативы по содержанию химических загрязнителей, составил 0,5%, что находится на уровне среднероссийского показателя (в 2013 г. – 0,6%).

В системе правильного питания особое внимание должно уделяться уменьшению потребления продуктов промышленной переработки, содержащих различные пищевые добавки, красители, консерванты [6, 7]. Для профилактики алиментарно-зависимых заболеваний необходимо обратить особое внимание на обеспечение населения натуральными продуктами местного производства, особую роль должно играть внедрение разработок по производству продуктов специального назначения с добавлением дикорастущих пищевых трав и ягод Якутии.

Нами проведено исследование биохимического состава дикорастущих пищевых трав Якутии, наиболее часто используемых в производстве национальных молочных продуктов. Интерес к дикорастущим пищевым растениям оправдан тысячелетним народным опытом. Так, по данным А.А. Саввина [8], якуты употребляли в пищу более 70 видов дикорастущих растений. В среднем в одной семье в южных районах Якутии употребляли до 640 кг пищевых растений, до 70 кг корней, 50–60 кг заболони, 80 кг ягод.

В табл. 1 представлен химический состав листьев полыни обыкновенной (*Artemisia vulgaris* L.) и корневищ сукака зонтичного (*Butomus umbellatus* L.) – наиболее используемых пищевых трав Якутии [2, 9].

Включение пищевых растений в молочные продукты обогащает их некоторыми микронутриентами, а также улучшает их вкусовые качества [10, 11].

Пищевая ценность национальных молочных продуктов с природными пищевыми растениями Якутии. Национальные молочные продукты якутов являются традиционными продуктами питания: якуты за их счет обеспечивали более 50% потребности в пище. В старину в летние месяцы из молока готовили масло, творог, различные кис-

ломолочные продукты (суорат, быырпах), а осенью перерабатывали на чохон, хайах, тар, которые потребляли в зимнее время.

В настоящее время национальные кисломолочные продукты как часть рационального питания переживают у населения Якутии свое второе рождение, определяясь на продовольственном рынке не как деликатесы, а как повседневный продукт [2].

В рационе питания якутов до развития хлебопашества (80–90-х гг. XIX в.) важное место после молочных и мясных продуктов занимали продукты, изготовленные с использованием пищевых растений (стебли, листья и корни дикорастущих растений, ягоды), древесная заболонь. Якутия является одним из крупных регионов России по биологическим запасам дикорастущих ягод, причем используется не более 1,5%. Содержание микроэлементов и витаминов в лесных ягодах Якутии соответствует средним данным таблиц химического состава пищевых продуктов [2].

Учитывая это, а также современные требования к качеству молочных продуктов научными сотрудниками разработаны технологии производства национальных молочных продуктов с введением в их состав натуральных добавок из пищевых растений Якутии, способствующих не только повышению вкусовых качеств национальных молочных продуктов, но и их лечебно-профилактической направленности.

Пищевая ценность якутского хайаха. Хайах – якутское масло – это продукт кисловатого вкуса со сниженным по сравнению с обычным сливочным маслом содержанием жира [12], который изготавливают путем размешивания масла с водой и пресным или кислым молоком или путем сбивания сливок до образования пахты. Разработана технология производства хайаха нового поколения из сливочного масла, обезжиренного молока с добавлением пищевых трав и ягод ТУ 9220-001-06070207-99, патент РФ 2266009 [13].

Пищевая ценность якутского хайаха представлена в табл. 2.

Приведенные данные свидетельствуют о том, что якутский хайах нового поколения является животным маслом, содержащим меньшее количество жира и холестерина, чем сливочное масло. Все его виды содержат микронутриенты, присутствующие во вторичном сырье и в разных наполнителях из местного растительного сырья.

Пищевая и биологическая ценность якутского кисломолочного продукта «От уэрэтэ» с полынь-чернобыльником. Якутский национальный вид кисломолочного продукта «От уэрэтэ» вырабатывается на основе пахты, кефира или суората с добавлением высушенных, отваренных, выжатых и измельченных листьев полынь-чернобыльника путем сквашивания в соответствии с требованиями ТУ 9222-009-00670230-03, патент РФ 2270568.

Таблица 1. Химический состав листьев полыни обыкновенной и корневищ сусака зонтичного (в сухой массе)

Нутриент	Листья полыни обыкновенной	Корневища сусака зонтичного
Сухое вещество, %	22,3±0,25	29,6±0,60
Сырой протеин, %	17,2±1,32	13,6±1,28
В том числе белок, %	13,7±0,91	10,8±1,02
Сырой жир, %	4,1±0,28	5,1±0,03
Сырая клетчатка, %	24,6±1,54	7,5±0,24
Сырая зола, %	8,6±0,84	3,7±0,12
Безазотистые экстрактивные вещества, %	40,8±1,83	17,8±0,76
Водорастворимые углеводы, %	–	27,2±0,34
Энергетическая ценность, ккал/кг	377,5±2,40	660,38±14,60
Ca, г/100 г	1,53±0,06	–
P, г/100 г	0,60±0,03	–
Fe, мг/100 г	14,41±0,20	21,0±1,11
Cu, мг/100 г	0,46±0,06	0,66±0,51
Zn, мг/100 г	11,5±1,03	16,0±1,16
Se, мг/100 г	–	0,40±0,03
Витамины:		
C, мг/кг	21,7±4,35	7,4±1,05
E, мг/кг	95,7±12,48	12,8±0,73
B ₁ , мг/кг	3,4±0,35	0,40,02
B ₂ , мг/кг	17,8±2,17	2,3±0,13
B ₃ , мг/кг	36,4±5,16	5,0±0,30
B ₄ , мг/кг	105,7±12,48	13,8±0,73
B ₆ , мг/кг	23,6±2,86	3,1±0,16
PP, мг/кг	23,5±2,79	3,1±0,15

Пищевая ценность «От уэрэтэ» (в 100 г продукта) представлена в табл. 3.

Содержание туйона в «От уэрэтэ» на основе пахты и суората не превышает верхний допустимый уровень в соответствии с ТР ТС 029/2011 «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (не более 0,5 мг/кг на 1 л) для безалкогольных напитков, произведенных с использованием полыни.

Пищевая ценность кисломолочного продукта «Унньуула» с корневищем сусака зонтичного. Якутский национальный вид кисломолочного продукта «Унньуула» вырабатывается из нормализованного пастеризованного молока или обезжиренного молока путем заквашивания кефиром или суоратом с добавлением корневищ дикорастущего пищевого растения сусака зонтичного (ТУ 9222-012-00670203-2004, патент РФ 2355175). Этот вид кисломолочного продукта может быть отнесен к разряду диетических, так как длительное упот-

Таблица 2. Пищевая ценность якутского хайаха (в 100 г) с добавлением пищевых растений

Компонент	Виды якутского хайаха			
	1	2	3	4
<i>Химический состав и энергетическая ценность</i>				
Вода, %	55,69±1,70	55,66±1,80	55,45 ±1,85	55,22±0,12
Белок, %	1,64±0,03	1,67±0,02	1,91±0,01	1,97±0,05
В том числе:				
казеин, %	1,26±0,02	1,26±0,02	1,25±0,03	1,17±0,03
сывороточные белки, %	0,23±0,01	0,23±0,008	0,23±0,01	0,20±0,013
Жир, %	35,18±0,27	35,18±0,35	41,65±0,39	38,85±0,43
Холестерин, мг	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01	0,10±0,01
Лактоза, %	3,35±0,20	3,37±0,10	2,21±0,13	3,79±0,40
Зола, %	0,38±0,05	0,33±0,02	0,43±0,01	0,41±0,07
Энергетическая ценность, ккал	379±5	377±6	380±5	367±5
<i>Аминокислоты, мг</i>				
Лизин	133,3±4,9	133,3±5,1	137,4±4,8	137,1±5,9
Лейцин	165,9±5,7	165,9±6,2	170,0±5,3	169,57±6,9
Метионин	129,8±6,5	129,8±5,1	47,4±4,2	82,35±7,6
Глицин	5,5±0,3	5,5±0,3	11,6±0,2	8,7±0,7
<i>Жирные кислоты, г</i>				
Насыщенные	25,1±0,9	25,1±1,1	25,2±0,8	22,75±1,0
Мононенасыщенные	12,3±0,2	12,3±0,1	12,3±0,2	11,2±0,3
Полиненасыщенные	0,57±0,07	0,57±0,03	0,61±0,04	0,59±0,05
<i>Макроэлементы, мг</i>				
Кальций	58,1±0,9	86,4±2,0*	86,0±2,5*	74,0±0,9
Фосфор	47,6±0,8	47,1±0,8	54,3±0,7	52,6±1,0
Калий	68,2±3,0	58,9±3,2	76,9±2,3	73,3±3,0
Магний	5,3±0,1	7,0±0,2	7,8±0,1	7,5±0,2
Натрий	45,3±0,5	48,8±0,6	48,7±0,8	45,4±0,9
<i>Микроэлементы, мкг</i>				
Железо	137,2±2,4	137,3±2,7	141,2±3,2	143,8±1,4
Марганец	3,0±0,2	3,6±0,1*	3,8±0,1*	3,0±0,2
Цинк	242,3±5,1	242,3±6,2	251,4±5,8	247,4±3,9
Медь	18,6±0,1	18,6±0,1	18,5±0,1	18,7±0,1
Кобальт	0,80±0,02*	0,80±0,02*	0,60±0,01	0,64±0,03
Йод	6,3±0,3	6,3±0,2	6,9±0,2	6,6±0,3
Селен	2,18±0,10*	2,18±0,10*	2,23±0,11*	1,88±0,11
<i>Витамины</i>				
А, мкг	0,28±0,09*	0,28±0,10*	0,24±0,08*	0,22±0,14
β-Каротин, мг	3,6±0,4*	7,2±0,3*	0,2±0,1	1,6±0,5
D, мкг	0,71±0,05*	0,71±0,03*	0,71±0,04*	0,62±0,03
E, мг ТЭ	1,31±0,08*	1,31±0,10*	1,29±0,09*	1,15±0,14
C, мг	0,24±0,25	7,20±0,32	0,35±0,02	1,38±0,42
B ₁ , мг	0,09±0,03	0,002±0,001	0,01±0,01	0,57±0,11
B ₂ , мг	0,05±0,03	0,003±0,001	0,07±0,01	0,06±0,01
B ₃ , мг	0,16±0,01	0,16±0,01	0,19±0,01	0,15±0,08
B ₅ , мг	0,10±0,01	0,02±0,01	0,11±0,01	0,09±0,01
B ₆ , мг	0,01±0,01	0,01±0,01	0,02±0,01	0,01±0,01
<i>Биологически активные вещества</i>				
Антоцианы, мг%	–	251	–	–
Флавоноиды, %	0,162	–	–	–

Примечание. 1 – хайах из сливочного масла + кефир (суорат) + обезжиренное молоко; 2 – хайах из сливочного масла + кефир (или суорат) + обезжиренное молоко + брусника; 3 – хайах из сливочного масла + кефир (или суорат) + обезжиренное молоко + черная смородина; 4 – хайах из сливочного масла + кефир (или суорат) + обезжиренное молоко + корневище колеечника Гмелина (*Hedysarum gmelinii* L.); * – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) от образца № 4.

Таблица 3. Пищевая ценность якутского кисломолочного продукта «От уэрэтэ» (в 100 г продукта) [9]

Компонент	Пахта	«От уэрэтэ» на основе пахты	Суорат с м.д.ж. 3,2% без добавления полины	«От уэрэтэ» на основе суората
Вода, %	90,2±3,0	89,8±3,0	88,3±4,1	88,0±2,9
Белок, %	3,3±0,1	3,3±0,1	2,9±0,1	2,9±0,1
Жир, %	1,0±0,1	1,0±0,1	3,2±0,1	3,1±0,1
Углеводы, %	4,7±0,2	4,9±0,2	4,0±0,1	4,2±0,1*
Зола, %	0,70±0,02	0,93±0,03*	0,70±0,02	0,93±0,02*
Энергетическая ценность, ккал	41±1	41±1	59±3	58±2
<i>Макро- и микроэлементы</i>				
Фосфор, мг	88,0±0,9	87,2±0,9	95,0±3,8	94,0±0,98
Кальций, мг	120,0±2,3	121,0±2,7	120,0±3,7	121,0±2,48
Натрий, мг	30,0±0,7	30,0±0,7	50,0±2,3	50,0±1,22
Калий, мг	50,0±1,4	50,0±1,4	146,0±4,3	146,0±2,01
Магний, мг	18,0±0,3	18,0±0,3	14,0±0,6	13,6±0,18
Железо, мг	0,10±0,01	0,44±0,01*	0,10±0,01	0,44±0,01*
Медь, мкг	17,0±0,1	30,4±0,1*	10,0±0,4	23,6±0,09*
Цинк, мкг	263,0±1,7	258,6±1,7	400,0±5,1	391,5±2,17
<i>Витамины, мг</i>				
β-Каротин	–	0,30±0,01	0,03±0,01	0,33±0,01
С	0,30±0,01	0,94±0,04*	0,70±0,03*	1,64±0,07*
Е	0,01±0,01	0,30±0,01*	0,07±0,01	0,37±0,01*
В ₁	0,03±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01	0,07±0,01*
В ₂	0,15±0,01	0,15±0,01	0,17±0,01	0,17±0,01
В ₃	0,42±0,01	0,52±0,01*	0,32±0,01	0,42±0,01*
В ₄	–	0,32±0,01	–	0,32±0,01
В ₆	0,02±0,01	0,09±0,01*	0,06±0,01	0,13±0,01*
РР	0,14±0,01	0,21±0,01*	0,14±0,01	0,21±0,01*
<i>Биологически активные вещества</i>				
Туйон, мг/кг (л)	0,23	–	0,33	–

* – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) от пахты или суората.

ребление в пищу сусака зонтичного положительно влияет на здоровье человека, особенно при расстройствах желудочно-кишечного тракта. В зависимости от массовой доли жира «Унньуула» выпускается в следующем ассортименте:

- «Унньуула» классический с м.д.ж. 3,0, 3,2, 3,5, 4,0;
- «Унньуула» маложирный с м.д.ж. 1,5, 2,0, 2,5;
- «Унньуула» обезжиренный с м.д.ж. 0,1.

Пищевая и биологическая ценность «Унньуула» представлена в табл. 4.

Пищевая и энергетическая ценность кисломолочного продукта «Унньуула» меняется в зависимости от вида продукта. Из данных табл. 4 видно, что «Унньуула» классического вида, производимая на основе цельного молока, имеет более высокую энергетическую ценность из-за большего содержания жира. Содержание углеводов у всех видов одинаковое, а содержание белка выше у обезжиренного вида «Унньуула». При добавлении порошка корневищ сусака в продукте увеличилось содержание углеводов, йода, селена и витамина С.

Пищевая ценность якутского кисломолочного продукта тар.

Якутский национальный кисломолочный продукт производится из цельного или обезжиренного молока путем заквашивания для употребления в зимние месяцы. В зависимости от содержания жира производят тар обезжиренный, тар жирностью 1,0; 1,2; 1,5; 2,0; 2,5%. Тар «зрелый» обычно готовят с августа и заквашивают до наступления холодов. В замороженном виде он может храниться в течение зимы, из него готовят различные каши с добавлением муки. Тар может быть произведен и с добавлением дикорастущих ягод, пищевых трав, гольяна и костей животных или рыб.

В настоящее время разработана технология производства продукта «Тар» с использованием бактериальных заквасок, содержащих штаммы молочных бактерий *Lactobacillus acidophilus* СЕтар-09, *Lactobacillus acidophilus* СЕяк-65, полученных из якутского национального кисломолочного продукта тар [14]. Использование этой закваски обеспечивает быстрое (за 10–12 ч) заквашивание мо-

Таблица 4. Пищевая и биологическая ценность «Унньуула», приготовленного на основе суората (в 100 г продукта) [9]

Компоненты	Суорат с м.д.ж. 3,2%	«Унньуула»		
		классический	маложирный	обезжиренный
Вода, %	88,3±4,1	88,4±4,1	89,9±4,2	91,0±4,3
Белок, %	2,9±0,1	2,9±0,1	3,0±0,1	3,0±0,1
Жир, %	3,2±0,1	3,2±0,1	1,7±0,1	0,2±0,1
Углеводы, %	4,0±0,1	4,7±0,1*	4,7±0,6*	4,7±0,1*
Зола, %	0,70±0,02	0,71±0,03	0,71±0,02	0,71±0,01
Энергетическая ценность, ккал	59±2	67±2	44±2	33±1
<i>Макро- и микроэлементы</i>				
Фосфор, мг	95,0±3,8	90,0±3,7	92,5±3,8	94,9±3,8
Кальций, мг	120,0±3,7	119,2±3,5	122,8±4,0	125,7±4,3
Натрий, мг	50,0±2,3	48,4±2,1	50,9±2,3	51,8±2,2
Калий, мг	146,0±4,3	146,0±3,9	148,5±4,1	151,4±4,5
Магний, мг	14,0±0,6	14,0±0,5	14,5±0,6	14,9±0,6
Железо, мг	0,10±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01
Медь, мкг	10,0±0,4	13,2±0,4	13,2±0,4	13,2±0,4
Цинк, мкг	400,0±5,1	454,1±6,1*	441,2±5,9*	428,3±5,0*
Йод, мкг	14,0±0,6	15,6±0,1*	15,1±0,11*	14,1±0,5
Селен, мкг	2,0±0,1	2,7±0,1*	2,6±0,1*	2,5±0,1*
<i>Витамины, мг</i>				
С	0,7±0,03	1,48±0,02*	1,38±0,02*	1,29±0,02*
Е	0,07±0,01	0,09±0,01	0,06±0,01	0,03±0,01
В ₁	0,03±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01	0,04±0,01
В ₂	0,17±0,01	0,15±0,01	0,15±0,01	0,15±0,01
В ₃	0,32±0,01	0,38±0,01	0,32±0,01	0,26±0,01
В ₄	–	0,003±0,001	0,003±0,001	0,003±0,001
В ₆	0,06±0,01	0,05±0,01	0,04±0,01	0,03±0,01
РР	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01	0,1±0,01

* – достоверность отличий ($p \leq 0,05$) от суората.

Таблица 5. Пищевая и энергетическая ценность молочного продукта тар

Продукт	Массовая доля макронутриентов в 100 г продукта			Энергетическая ценность 100 г продукта	
	жир	белок	углеводы	ккал	кДж
Тар маложирный	1,5	2,8	4,1	40	169
Тар маложирный	1,0	2,9	4,5	38	158
Тар нежирный	0,05–0,5	3,0	3,8	29	121
Тар маложирный с брусникой	1,5	3,5	12,7	76	317
Тар маложирный со смородиной	1,0	3,7	12,5	72	298
Тар нежирный с голубикой	0,05–0,5	4,0	7,9	49	203
Биотар маложирный	1,5	2,9	3,9	40	167
	1,0	3,0	4,0	36	152
Биотар нежирный	0,05–0,5	3,1	3,8	29	123

лочно сырью. В качестве растительной добавки используют измельченные сухие листья полыни обыкновенной, ягоды брусники, черной смородины, голубики. Новизна технологии защищена патентом РФ 201200610, 20.07.2013 г. Пищевая

и энергетическая ценность молочного продукта тар представлена в табл. 5.

Добавление дикорастущих ягод и листьев полыни обыкновенной (чернобыльника) повышает энергетическую ценность 100 г кисломолочного

продукта тар с 29–40 до 49–76 ккал, содержание углеводов – с 3,8 до 12,7%.

Таким образом, перспективы использования дикорастущих растений и ягод Якутии огромны, их использование в производстве пищевых продуктов позволит сделать рацион питания местного населения более полноценным

и адекватным за счет существенного расширения источников пищевого сырья из природных ресурсов.

Работа проведена в рамках выполнения НИР по базовой части государственного задания Минобрнауки России № 3048.

Сведения об авторах

Лебедева Ульяна Михайловна – кандидат медицинских наук, руководитель Центра лечебного и профилактического питания НИИ здоровья ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова», главный внештатный диетолог Минздрава Республики Саха (Якутия)

E-mail: ulev@bk.ru

Абрамов Алексей Федорович – доктор биологических наук, профессор лаборатории переработки сельскохозяйственной продукции и биохимических анализов ФГБНУ «Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства»

E-mail: abramov1929@mail.ru

Степанов Константин Максимович – доктор сельскохозяйственных наук, главный научный сотрудник НИИ здоровья ФГАОУ ВПО «Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова»

E-mail: stenko07@mail.ru

Васильева Валентина Тихоновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории переработки сельскохозяйственной продукции и биохимических анализов, ФГБНУ «Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства»

E-mail: vasvalt@mail.ru

Ефимова Александра Аркадьевна – кандидат сельскохозяйственных наук, старший научный сотрудник лаборатории переработки сельскохозяйственной продукции и биохимических анализов, ФГБНУ «Якутский научно-исследовательский институт сельского хозяйства»

E-mail: agronii@mail.ru

Литература

- Stepanov K.M., Lebedeva U.M., Dyachkovskaya M.P., Dokhunaeva A.M. et al. Role of products from local raw materials in a food allowance of the population of the North // *News of Science and Education*. 2014. Vol. 10. N 10. P. 29–33 .
- Лебедева У.М., Абрамов А.Ф. Основы рационального питания населения Якутии. Якутск, 2015. 248 с.
- Лебедева У.М. и др. Эпидемиологическая оценка фактического питания и пищевых привычек среди различных групп населения Республики Саха (Якутия) // *Питание и здоровье : сб. статей Международного конгресса; Международной конференции детских диетологов и гастроэнтерологов*. М. : Династия, 2013. С. 60.
- Лебедева У.М. и др. Научно-методическое и инновационное обеспечение оптимизации питания населения Республики Саха (Якутия) // *Вопр. питания*. 2014. № 3. С. 25–27.
- Степанов К.М., Лебедева У.М., Дохунаева А.М., Захарова Л.С., Дьячковская М.П. Основы создания комбинированных и функциональных продуктов из местного сырья // *Вопр. питания*. 2014. Т. 83, № 3. С. 199–200.
- Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. М. : «Грантъ», 2002. 295 с.
- Кочеткова А.А., Тужилкин В.И., Нестерова И.Н., Колеснов А.Ю. и др. Функциональное питание // *Вопр. питания*. 2000. № 4.
- Саввин А.А. Пища якутов до развития земледелия. Якутск : ИТИ АН РС (Я), 2005. 275 с.
- Васильева В.Т. Обогащение кисломолочных продуктов дикорастущими растениями // *Наука и техника*. 2005. № 2 (9). С. 95–98.
- Егорова Е.Ю., Школьникова М.Н. Продукты функционального назначения и БАД к пище на основе дикорастущего сырья // *Пищ. пром-сть*. 2007. № 11. С. 12–14.
- Клиндухов В.П. и др. Пищевые функциональные продукты на основе композиций растительных биологически активных добавок : монография / Кубанский государственный технологический университет. Краснодар : Изд. КубГУ, 2006.
- Серошевский В.Л. Якуты (опыт этнографического исследования) М. : РОССПЭН, 1993. 303 с.
- Ефимова А.А. Низкожирное животное масло «Якутский хайах» // *Наука и техника*. 2006. № 1 (10). С. 86–89.
- Степанов К.М. Потенциальные возможности развития пищевой биотехнологии и создания разнообразных экологически безопасных продуктов питания из местного сырья // *НПК Научные и инновационные основы Стратегии социально-экономического развития городского округа «город Якутск» на период до 2030 г., 19–20 декабря 2012 г., г. Якутск*. Якутск : КнигоГрад, 2013. С. 144–147.

References

- Stepanov K.M., Lebedeva U.M., Dyachkovskaya M.P., Dokhunaeva A.M. et al. Role of products from local raw materials in a food allowance of the population of the North. *News of Science and Education*. 2014; Vol. 10 (10): 29–33 .

2. Lebedeva U.M., Abramov A.F. Basics of nutrition of the population of Yakutia . Yakutsk, 2015. 248 p. (in Russian)
3. Lebedeva U.M. et al. Epidemiologicheskaya otsenka fakticheskogo pitaniya i pischevyih privyichek sredi razlichnyih grupp naseleniya Respubliki Sakha (Yakutiya) [Epidemiological assessment of the actual nutrition and food habits among various groups of the population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. Pitanie i zdorove : sb. statey Mezhdunarodnogo kongressa; Mezhdunarodnoy konferentsii detskikh dietologov i gastroenterologov [Food and health: articles of the International congress; International conference of children's nutritionists and gastroenterologists]. Moscow : Dinastiya, 2013: 124 p. (in Russian)
4. Lebedeva U.M. et al. Nauchno-metodicheskoe i innovatsionnoe obespechenie optimizatsii pitaniya naseleniya Respubliki Saha (Yakutiya) [Scientific and methodical and innovative ensuring optimization of food of the population of the Republic of Sakha (Yakutia)]. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 3: 25–7. (in Russian)
5. Stepanov K.M., Lebedeva U.M., Dohunaeva A.M., Zaharova L.S. et al. Osnovyi sozdaniya kombinirovannyih i funktsionalnyih produktov iz mestnogo syirya [Bases of creation of the combined and functional products from local raw materials]. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2014; Vol. 83 (3): 199–200. (in Russian)
6. Doronin A.F., Shenderov B.A. Funktsionalnoe pitanie [Functional food]. Moscow : Grantb [Grant publishing house], 2002: 295 p. (in Russian)
7. Kochetkova A.A., Tuzhilkin V.I., Nesterova I.N., Kolesnov A.Yu. et al. Functional food. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2000; Vol. 4. (in Russian)
8. Savvin A.A. Foods of Yakuts before the development of agriculture. Yakutsk : ITI Academy of Sakha (Yakutia), 2005: 275 p. (in Russian)
9. Vasilyeva V.T. Enrichment of dairy products with wild plants / VT Vasilyeva. Science and Technology. 2005; 2 (9): 95–8. (in Russian)
10. Egorova, E.Yu., Shkolnikova M.N. Produktyi funktsionalnogo naznacheniya i BAD k pische na osnove dikorastuschego syirya [Products of a functional purpose and dietary supplement to food on the basis of wild-growing raw materials] // Pischevaya promyshlennost. [Food Industry]. 2007; Vol. 11: 12–4. (in Russian)
11. Klinduhov V.P. et al. Pischevyie funktsionalnyie produktyi na osnove kompozitsiy rastitelnyih biologicheski aktivnyih dobavok [Food functional products on the basis of compositions of vegetable dietary supplements] : Monografiya. Kubanskiy gosudarstvenniy tehnologicheskiiy universitet [Monograph. Kuban state technological university]. Krasnodar : Izd. KubGTU, 2006. (in Russian)
12. Seroshevsky V.L. Yakut (experience of ethnographic research). Moscow : ROSSPEN, 1993: 303 p. (in Russian)
13. Efimova A.A. Low-fat animal oil "Yakut hayah". Science and Technology. 2006; 1 (10): 86–9. (in Russian)
14. Stepanov K.M. Potential opportunities of development of food biotechnology and creation of various ecologically safe food from local raw materials. In: NPK Nauchnyie i innovatsionnyie osnovyi Strategii sotsialno-ekonomicheskogo razvitiya gorodskogo okruga «gorod Yakutsk» na period do 2030 goda, 19–20 dekabrya 2012, Yakutsk [NPK Scientific and innovative bases of Strategy of social and economic development of the city district «city of Yakutsk» for the period till 2030, on December 19–20, 2012, Yakutsk] Yakutsk : KnigoGrad, 2013: 144–7. (in Russian)

Для корреспонденции

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «НИИ питания»

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

Телефон: (495) 698-53-30

E-mail: kodentsova@ion.ru

В.М. Коденцова¹, А.В. Погожева¹, О.А. Громова², Е.В. Ших³

Витаминно-минеральные комплексы в питании взрослого населения

Vitamin-mineral supplements
in nutrition of adults

V.M. Kodentsova¹, A.V. Pogozeva¹,
O.A. Gromova², E.V. Shikh³

¹ ФГБНУ «НИИ питания», Москва

² ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»
Минздрава России

³ Институт профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый
Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России

¹ Institute of Nutrition, Moscow

² Ivanovo State Medical Academy

³ Institute of Professional Education of I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University

Рацион питания населения, состоящий из натуральных продуктов, вполне адекватный энергозатратам и даже избыточный по калорийности, не в состоянии полностью обеспечить потребность организма в целом ряде микронутриентов. Вследствие недостаточного пребывания на солнце и длительного пребывания в помещении эндогенный синтез витамина D в коже под действием ультрафиолетового излучения также не обеспечивает потребность организма в этом витамине. Поскольку обычно встречается сочетанный дефицит витаминов и минеральных веществ, целесообразен прием витаминно-минеральных комплексов (ВМК). Высокая частота встречаемости среди взрослого населения именно полигиповитаминозных состояний, особенности действия витаминов, существование межвитаминных взаимодействий служат основанием для применения именно комбинированных форм витаминов. Одновременное поступление витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с раздельным или изолированным назначением каждого из них. Профилактические дозы, т.е. дозы, близкие к физиологической потребности организма в витаминах, обеспечивают витаминную полноценность рациона, снижают риск дефицита витаминов и его последствий. Эффективность применения ВМК показана как в лечении, так и в профилактике ряда заболеваний. Основными требованиями к ВМК являются полный набор витаминов и минеральных веществ, дефицит которых обнаруживается наиболее часто, в дозах, покрывающих потребность организма. Для здоровья беременной женщины и ее будущего ребенка необходимо отдавать предпочтение ВМК, содержащим наряду с витаминами докозагексаеновую кислоту

и/или пробиотики. Принципы выбора композиционного состава и доз витаминов в ВМК при различных патологиях должны основываться на данных об обеспеченности витаминами конкретной категории больных, на знании роли недостаточности того или иного витамина в патогенезе заболевания, а также исходя из состава рациона или его модификации.

Ключевые слова: витамины, витаминно-минеральные комплексы, дефицит витаминов, полигиповитаминоз, беременные, пациенты

The diet of population consisting of natural products is quite adequate and even excessive of energy consumption, but is not able to meet fully the need of organism in a number of micronutrients. Due to lack of sun exposure and long presence indoors endogenous synthesis of vitamin D in the skin by ultraviolet radiation does not provide the body's need for this vitamin. Intake of vitamin-mineral supplements (VMS) is appropriate because combined deficiency of vitamins and minerals takes place in population. Prophylactic doses (equal to physiological needs) provide a diet completeness and reduce the risk of vitamin deficiency and its consequences. The high incidence of combined deficiency of vitamins among population and the existence of vitamin interactions are the basis for the application of the multivitamins. The simultaneous intake of vitamins is more physiological, their combination is more effective than a separate or isolated destination of each of them. Efficacy of the VMS has been shown in the treatment and prevention of some diseases. The main requirements for the VMS are full list of vitamins and minerals, the lack of which is detected most frequently, in doses covering the needs of organism. For the health of the pregnant woman and her unborn child preference should be given for complexes, containing DHA and/or probiotics along with vitamins. The principles of the selection of the composition and vitamin doses in the VMS for using patients suffering from various pathologies should be based on data on the patient's sufficiency with vitamins, the understanding of the role of vitamin deficiency in the pathogenesis of the disease, as well as on the composition of the diet and its modifications.

Keywords: vitamins, vitamin-mineral complexes, vitamin deficiency, polyhypovitaminosis, pregnant women, patients

В основу этой статьи положены результаты работы и основные выводы Экспертного совета, проведенного 22 апреля 2015 г. при поддержке бренда Мульти-табс® и компании «Пфайзер».

Потребность человека в витаминах и минеральных веществах (физиологическая потребность) – объективная величина, которая сформировалась в ходе эволюции. На основании научных данных по изучению физиологической потребности устанавливается возрастная рекомендуемая норма потребления (РНП) витаминов и минеральных веществ [1]. Недостаточная величина потребления витаминов – величина, ниже которой у большинства здоровых людей через определенный отрезок времени будут возникать симптомы недостаточности. Гиповитаминоз – выраженное снижение запасов витамина в организме, вызывающее появление неспецифических и слабовыраженных клинических симптомов, полигиповитаминоз – сочетанная недостаточность сразу нескольких витаминов.

Потребление витаминов и минеральных веществ

Организм получает витамины естественным образом из пищевых продуктов и нуждается в постоянном ежедневном их поступлении для поддержания на необходимом уровне. Однако сегодня получить необходимое их количество с пищей затруднительно.

В овощах и фруктах содержатся в основном каротин (предшественник витамина А), другие каротиноиды, аскорбиновая, фолиевая кислота и витамин К. Растительные масла богаты витамином Е и К₁. Мясо и мясные продукты являются исключительно важным источником витамина В₁₂ и вносят немалый вклад в обеспечение человека витаминами В₁, В₂ и В₆. Молоко и молочные продукты поставляют в организм витамины А, до 50% от суточной потребности витамина В₂, растительные масла – витамин Е, животные жиры – витамины А и D [2].

Причиной неадекватной обеспеченности витаминами и минеральными веществами являются как несбалансированные рационы питания, так и качество самих продуктов, пищевая ценность которых при использовании современных технологий производства значительно снижена. В соответствии с рекомендациями оптимального питания в сутки рекомендуется потреблять 3–6 порций овощей, от 2 до 4 порций молока и молочных продуктов, 2–3 раза мясо и/или рыбу [3]. По данным Федеральной службы государственной статистики, значительная часть населения потребляет эти продукты в недостаточном количестве [4].

В ходе исследований, проведенных в последние годы, выяснилось, что продолжительность жизни в значительной мере обусловлена уровнем употребления овощей и фруктов. По данным ВОЗ, в ежедневном рационе человека овощи и фрукты должны составлять в среднем 400 г, однако население России употребляет примерно половину от этого количества. Недостаточное потребление морской рыбы жирных сортов приводит к недостаточному поступлению витамина D, йода, эссенциальных полиненасыщенных жирных кислот (докозагексаеновой кислоты). Этим обусловлены нарушения пищевого поведения, недостаточное (белково-энергетическая и микронутриентная недостаточность) или избыточное питание. Применение низкокалорийных диет также значительно сказывается на пищевой ценности рациона. В настоящее время существенное влияние на здоровье людей в нашем обществе оказывают гиподинамия и общее снижение калорийности питания (по сравнению с прошедшими веками). Расчеты показывают, что даже идеально построенный рацион взрослых, рассчитанный на 2500 ккал в день, дефицитен по большинству витаминов и минеральных веществ по крайней мере на 20%.

В результате к основным нарушениям полноты и сбалансированности питания населения нашей страны относятся превышение калорийности рациона над уровнем энергозатрат, что приводит к избыточной массе тела и ожирению почти у 25% взрослых; избыточное потребление жира (более 35% калорийности); избыточное потребление добавленного сахара и соли; недостаточное потребление большинства витаминов группы В, D, С, Е, каротиноидов, некоторых минеральных веществ, в том числе в условиях природного йоддефицита [5]. В целом рацион россиян характеризуется избыточным потреблением животных жиров и недостаточным потреблением полноценных (животных) белков.

Среди причин недостаточной обеспеченности витаминами выделяют алиментарную недостаточность витаминов (недостаточное поступление с пищей, низкое содержание в рационе, разру-

шение в процессе технологической обработки пищи, наличие в продуктах витаминов в малосвояемой форме и др.), снижение эндогенного синтеза витаминов в кишечнике при дисбактериозе, заболевания органов желудочно-кишечного тракта. Значимой причиной является нарушение ассимиляции витаминов – ухудшение всасывания в желудочно-кишечном тракте (заболевания желудка, кишечника, гепатобилиарной системы, врожденные дефекты транспорта), утилизация витаминов и микроэлементов кишечными паразитами и патогенной микрофлорой, нарушение обмена вследствие наследственных аномалий, приобретенных заболеваний, токсических и инфекционных факторов, наследственные и приобретенные нарушения транспортных форм, антивитаминозное действие лекарственных препаратов. Повышенная потребность в витаминах обусловлена рядом факторов: особыми физиологическими состояниями организма (интенсивный рост, беременность, лактация), определенными климатическими условиями, интенсивными физическими и нервно-психическими нагрузками, частыми стрессовыми состояниями, инфекционными заболеваниями и интоксикациями, влиянием вредных производственных факторов и т.д.

Проблема несбалансированного питания стоит так остро, что в последние годы был принят ряд нормативных документов в этой области, в частности «Основы государственной политики Российской Федерации в области здорового питания населения на период до 2020 года» (распоряжение Правительства РФ от 25.10.201 № 1873-р). План реализации этой политики предусматривает обогащение витаминами и минеральными веществами пищевых продуктов массового потребления, обучение населения принципам рационального питания и разработку специализированного, в том числе лечебного, питания, обогащенного микронутриентами. Ведущая роль в реализации программ принадлежит центрам здоровья и профилактики, в которых работают специалисты-диетологи. В настоящее время ведется существенная нормативно-правовая работа по корректировке суточных рационов взрослого и детского населения с учетом, в частности, обеспечения витаминами и минеральными веществами.

Обеспеченность витаминами взрослого населения

Оценка витаминного статуса населения показывает, что недостаточность витаминов группы В (сниженный уровень в сыворотке крови) обнаруживается примерно у 60% обследованных, витамина Е – у 30–40%, витамина А – у 17%, витамина С – у 8%. У значительного количества взрослых и детей наблюдается недостаточная обеспеченность витамином D [6–8]. У подавляющего

большинства обследованных (70–80%) наблюдается сочетанный дефицит 3 витаминов и более, т.е. полигиповитаминозные состояния независимо от возраста, времени года, места проживания.

Витамин D является витамином, синтез которого при достаточном облучении открытой поверхности кожи ультрафиолетовым излучением спектра В (длина волны 290–315 нм) может осуществляться в коже. Однако в силу недостаточного пребывания на солнце и, наоборот, длительного – в помещении эндогенный синтез витамина D в коже под действием ультрафиолетового излучения не обеспечивает потребность организма в этом витамине. Вклад эндогенного синтеза уменьшается при использовании солнцезащитных кремов и закрытой одежды, а также в атмосфере городского смога или пыли. Сейчас повсеместно, и особенно в странах, в которых естественная инсоляция солнечными лучами спектра В очень мала, идет ориентация не только на формирование «солнцеулавливающего» поведения (если выдался солнечный день — прогулка обязательна), но и на «рыбоулавливающую» и «витамин D-улавливающую» диету [9, 10]. При сочетании неблагоприятных факторов (недостаточная интенсивность ультрафиолетового излучения спектра В, темный цвет кожи, интенсивный загар, высокая облачность, смог, использование солнцезащитных кремов, гиподинамия и т.д.) количество витамина D, синтезируемого в коже под действием солнечного излучения, значительно снижается [11]. В климатогеографических условиях РФ значительно повышается роль витамин D-ориентированного питания, так как невозможно достичь адекватной обеспеченности витамином D без обогащения им рациона [12].

Таким образом, неоптимальная обеспеченность витаминами населения стала повсеместным массовым явлением.

Последствия дефицита витаминов и минеральных веществ

Нарушения пищевого статуса напрямую коррелируют с развитием алиментарно-зависимых заболеваний: атеросклероза, гипертонической болезни, гиперлипидемии, ожирения, сахарного диабета, остеопороза, подагры, злокачественных новообразований. Белково-энергетическая недостаточность отмечается почти у 40% пациентов стационаров, нарушение углеводного обмена – у 30%, нарушения липидного обмена и иммунного статуса – у 50%, гиповитаминозы – почти у 90%. Наиболее часто эти патологии встречаются у представителей старшей возрастной группы. По некоторым данным, именно алиментарно-зависимые заболевания становятся причиной до 75–80% смертей, повышают расходы службы здра-

воохранения. На алиментарно-зависимые заболевания приходится около 30% расходов национальной системы здравоохранения. По данным федеральной статистики, расходы на лечение заболеваний, обусловленных ожирением, составляют около 7% суммарного бюджета здравоохранения. Ожирение является важной медико-социальной проблемой в России, поскольку до 25% населения испытывают проблемы, обусловленные избыточной массой тела.

В эпидемиологических исследованиях установлена ассоциация между недостаточной обеспеченностью организма витамином D и возникновением трех взаимовлияющих друг на друга процессов: окислительного стресса, воспаления, эндотелиальной дисфункции. В свою очередь воспаление является патологическим звеном ожирения, гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности, причем дефицит витамина D сам по себе обнаруживает выраженную коррелятивную связь с этими же процессами [13, 14]. С дефицитом витамина D ассоциировано снижение иммунитета [15]. Недостаток других витаминов (С, В₆, В₂, ФК, Е) вызывает функциональную недостаточность витамина D, нарушая превращения этого витамина в его метаболически активные гормональные формы [16, 17]. Помимо этого обеспеченность отдельными витаминами (В₁, Е, С, В₆) оказывает влияние на антиоксидантный статус организма. Из этого становится ясно, насколько опасен сочетанный дефицит витамина D и ряда других витаминов. Адекватное потребление витамина К₂ (менахинонов) ассоциировано со сниженным риском сердечно-сосудистых заболеваний [18].

Пути коррекции дефицита микронутриентов

Мировая практика показывает, что восполнить недостаточное поступление витаминов с пищей можно путем обогащения рациона этими незаменимыми пищевыми веществами. Одним из путей является технологическая модификация пищевых продуктов – обогащение сырья, используемого при производстве пищевых продуктов (например, хлебопекарная мука), или обогащение витамином пищевых продуктов массового потребления, т.е. непосредственное добавление в пищевой продукт витамина или их смеси в процессе производства [19]. Еще один способ – использование витаминно-минеральных комплексов (ВМК).

Требования к витаминно-минеральным комплексам

Дозы витаминов в составе витаминно-минеральных комплексов

Витамины – это компоненты пищи, они не относятся к лекарственным средствам. Витамины

применяют как специфические средства для предупреждения и лечения гипо- и авитаминозов, вызванных их дефицитом в питании. Вместе с тем в отношении витаминов существует определенная путаница, обусловленная в первую очередь использованием в питании разных доз витаминов, а также их применением в качестве неспецифических средств в лечении некоторых заболеваний. Прием витаминов в лекарственных дозах может приводить к нежелательным побочным эффектам. Именно поэтому витамины в терапевтических дозах принимают только по назначению и под наблюдением врача. Поступая в очень высоких концентрациях, микронутриенты начинают вести себя как ксенобиотики: наряду со специфическим транспортом посредством переносчиков происходит пассивный транспорт в кишечнике, при этом их метаболизм осуществляется уже не только с помощью специфических ферментов, обладающих высоким сродством, но и неспецифических ферментов с низким сродством к микронутриентам.

В соответствии с действующей в Российской Федерации законодательной базой, минимальное содержание витаминов и минеральных веществ в ВМК должно быть не менее 15% от рекомендуемого суточного потребления.

Максимальная суточная доза витаминов в составе ВМК биологически активных добавок (БАД) к пище для взрослых – 300% от суточной физиологической потребности в указанных веществах, установленной национальным законодательством государств – членов Таможенного союза [Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Таможенного союза ЕврАзЭС], а витаминов С и Е – 1000%. Некоторые ВМК зарегистрированы в качестве лекарственных средств, хотя дозы микронутриентов в них соответствуют требованиям, предъявляемым к БАД к пище, и могут также использоваться для восполнения недостаточного потребления витаминов с обычным рационом.

Представленные в аптечной сети ВМК для взрослых различаются по композиционному составу (набор витаминов и минеральных веществ) и дозам и бывают весьма несбалансированными (содержание одного из витаминов может составлять около 300% от рекомендуемого суточного потребления, тогда как другого – едва достигать 15% от рекомендуемой возрастной нормы).

Между дозой витамина и сроком достоверного повышения его уровня в крови существует обратная зависимость: чем меньше доза витамина, тем более длительный срок требуется для ликвидации витаминной недостаточности, и, наоборот, чем более высокая доза, тем более короткий срок необходим для оптимизации витаминной обеспеченности [20, 21]. При этом продолжительность

приема, необходимая для достоверного повышения концентрации конкретного витамина в крови, весьма отличается для разных витаминов. Дозы, составляющие 30–50% от физиологической потребности организма в витаминах, не могут ликвидировать существующий дефицит в короткие сроки, они пригодны лишь для предотвращения ухудшения витаминной обеспеченности [21, 22]. Учитывая распространенность недостаточности витаминов группы В и витамина D, это означает, что в ВМК дозы этих микронутриентов должны приближаться к 100% от РНП.

Функциональное взаимодействие витаминов и композиционный состав витаминно-минеральных комплексов

Прием не отдельных витаминов, а их комплексов (сочетание микронутриентов в составе ВМК) целесообразен не только потому, что в обычном рационе витамины присутствуют одновременно и у людей обнаруживается дефицит не какого-то одного витамина, а полигиповитаминозные состояния (одновременный недостаток нескольких витаминов), но и вследствие существования межвитаминных функциональных связей этих эссенциальных микронутриентов в организме.

Недостаточность витамина В₂ приводит к снижению активности витамин В₂-зависимых ферментов, участвующих в превращении в организме витамина В₆ в его активные коферментные формы, в свою очередь недостаток витамина В₆ приводит к нарушению синтеза никотинамидных коферментов – биологически активных форм ниацина (витамина РР). Это послужило основанием для введения понятия вторичного эндогенного или сопутствующего дефицита витаминов группы В. Улучшение обеспеченности одним витамином может способствовать эффективному превращению другого витамина в его биологически активную коферментную форму. Так, невозможно ликвидировать нарушения, обусловленные дефицитом витамина В₆, если существует недостаток витамина В₂, поскольку в превращениях витамина В₆ принимают участие витамин В₂-зависимые ферменты, активность которых снижается при недостаточной обеспеченности организма рибофлавином. Другими словами, ликвидировать недостаточность витамина В₆ приемом этого витамина без оптимизации рибофлавинового статуса невозможно.

Во многих случаях витамины взаимно усиливают оказываемые ими физиологические эффекты (влияние на кроветворение фолиевой кислоты и цианокобаламина). Синергичными, т.е. усиливающими действие друг друга, являются все витамины группы В. Совместное действие витаминов группы В приводит к эффекту, которого невозможно достичь применением каждого из них.

Необходимым условием выполнения витамином D своих функций является достаточная обеспеченность организма всеми витаминами, участвующими в образовании гормонально активной формы витамина D и осуществления контролируемых ею многочисленных физиологических процессов, включая обмен кальция и остеогенез. Витамин D не может превратиться в свои активные формы и эффективно взаимодействовать с рецептором при дефиците витаминов B₂, B₆, C, K [16]. Коферментная форма витамина B₆ играет важную роль в модификации структуры рецепторов (VDR) гормонально-активной формы витамина D [17]. Витамин K участвует в посттрансляционной модификации кальций-связывающих белков, в том числе кальций-связывающего белка, синтез которого на генетическом уровне индуцирует гормонально-активная форма витамина D.

Таким образом, необходимым условием реализации витамином D его функции по поддержанию гомеостаза кальция и ремоделированию скелета является оптимальное обеспечение организма другими витаминами, принимающими непосредственное участие в образовании активных форм витамина D. Недостаток этих витаминов, даже при нормальном снабжении организма витамином D, тормозит реализацию его функции. Ликвидировать недостаток витамина D невозможно без устранения недостаточности других витаминов (C, E, K, группы B) [16, 17], т.е. при недостаточной обеспеченности организма другими витаминами прием витамина D не всегда может скорректировать нарушения, причиной которых является недостаток активных форм витамина D. В связи с этим становится ясно, для того чтобы эффективно использовать витамин D для снижения риска болезней недостаточности этого витамина, необходимо применять его в сочетании с полным набором всех необходимых для реализации его биологических свойств витаминов в дозах, соответствующих возрастной физиологической потребности организма.

Последствия дефицита витаминов и минеральных веществ у беременных и его предотвращение

Недостаток тех или иных витаминов и микронутриентов приводит к различным патологиям течения беременности и развития плода. Так, при А-витаминной недостаточности во время внутриутробного периода повышается риск нарушения формирования мозга, развития гортани, челюстно-лицевых пороков, дыхательного дистресс-синдрома новорожденных, пороков развития сердечно-сосудистой системы, внутриутробного перинатального инфицирования, гипотрофии плода и перинатальной смертности. Недостаток витамина D повышает риск преждевременных родов и преэкламп-

сии, развития рахита, снижения костной массы во взрослом состоянии, нарушения иммунитета, патологий развития и функций дыхательных путей, высокого риска бронхиальной астмы, аллергических реакций, частых ОРВИ, ожирения и нарушений пищевого поведения у детей и взрослых. Адекватное потребление матерью витаминов E и D влияет на развитие эпителия дыхательных путей, снижает риск развития заболеваний респираторной системы. Низкий E-витаминный статус у беременных может провоцировать выкидыш, преждевременные роды, преэклампсию, остановку внутриутробного развития плода, увеличивает риск бронхиальной астмы в первые 10 лет жизни ребенка. К возникновению дефекта нервной трубки приводит недостаток витаминов C, PP и фолата. Дефицит фолиевой кислоты, принимающей участие в метаболизме гомоцистеина и переводе его в метионин, становится причиной развития гипергомоцистеинемии. К различным патологиям приводит и недостаток минеральных веществ: кальция, марганца, цинка, железа, магния и др.

Именно совместное воздействие микронутриентов всегда более эффективно, чем действие одного компонента. Было доказано, что вероятность преждевременных родов при приеме только фолиевой кислоты снижается на 36%, а ВМК с фолиевой кислотой в той же дозировке позволял уменьшить этот риск на 59%. Аналогичные данные получены по целому ряду патологий у беременных, в частности по железодефицитной анемии. Лечить это состояние очень сложно, поэтому в Европе всем беременным назначаются профилактические суточные дозы железа в составе ВМК.

Сегодня развеяны ложные представления о том, что в результате приема ВМК на свет появляются дети с макросомией. В ходе исследования в перинатальном центре Твери выяснилось, что количество новорожденных с массой тела, превышающей 4,5 кг, фиксировалось у тех женщин, которые не получали ВМК во II триместре беременности. У этих же женщин был наиболее высок процент кесаревых сечений в связи с крупным размером плода. У беременных с крупным плодом также чаще отмечался дефицит цинка (53%), витаминов B₁₂ (около 33%) и B₁ (22%) [23]. Восполнение дефицита микронутриентов у беременных женщин не увеличивает массу тела плода, а снижает риск рождения недоношенных и маловесных детей [23]. Метаанализ данных за 2000–2012 гг. свидетельствует, что дополнительное потребление полиненасыщенных жирных кислот семейства ω-3 – докозагексаеновой кислоты – во время беременности и/или кормления грудью может продлить продолжительность беременности высокого риска, сопровождается увеличением массы тела ребенка при рождении, увеличением окружности головы и длины тела ребенка и может увеличить остроту зрения, координацию движения рук и глаз, внимание [23].

Среди явных преимуществ приема ВМК во время беременности отмечается профилактика железодефицитной анемии у беременных. По данным ВОЗ, анемия в развитых странах диагностируется у 18% беременных. В 75% случаев причиной анемии является дефицит железа и фолиевой кислоты. Согласно рекомендациям ВОЗ, профилактическое применение железа необходимо всем беременным женщинам, при этом прием железа необходимо начинать как можно раньше (не позднее 3-го месяца беременности) и продолжать на протяжении всей беременности.

Сегодня общемировой практикой является назначение ВМК в составе комплексной терапии достаточно большого количества патологических состояний у беременных – угрозы прерывания беременности, фетоплацентарной недостаточности и др. Для здоровья беременной женщины и ее будущего ребенка необходимо отдавать предпочтение ВМК, содержащим наряду с витаминами докозагексаеновую кислоту и/или пробиотики.

Польза от дополнительного приема витаминно-минеральных комплексов

Витамины в дозах, близких к физиологической потребности организма, обеспечивают витаминную полноценность рациона и снижают риск нехватки витаминов. Положительный эффект систематического потребления обогащенных витаминами пищевых продуктов или ВМК проявляется в снижении частоты полигиповитаминозных состояний, увеличении количества адекватно обеспеченных всеми витаминами людей, смягчении клинических проявлений недостаточности микронутриентов, улучшении клинического состояния больных, уменьшении длительности пребывания в стационаре. Длительный срок приема таких доз вплоть до 1–3 лет сопровождается снижением заболеваемости, сокращением продолжительности заболевания, повышением физической и умственной работоспособности, улучшением когнитивных функций.

В двойном слепом плацебо-контролируемом наблюдении было установлено, что прием ВМК женщинами с ожирением в течение 26 нед сопровождался уменьшением массы тела, массы жировой ткани [24].

Крупное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (Physicians' Health Study II) показало интересные результаты ежедневного длительного приема ВМК. В исследовании участвовало 14 641 мужчина старше 50 лет (средний возраст 64 года), при этом в выборке участвовало 1312 мужчин с раком в анамнезе на дату рандомизации. У мужчин, принимающих мультивитамины в среднем в течение 11,2 года, наблюдалось снижение частоты всех

видов рака на 8% (ОР 0,92; 95% ДИ 0,86–0,998; $p=0,04$). Результаты у мужчин с исходным анамнезом рака были лучше (ОР 0,73; 95% ДИ 0,56–0,96; $p=0,02$) [25]. При этом было показано, что ежедневный прием ВМК не влиял на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний [26]. Подобные длительные исследования, кроме полученных эффектов, дополнительно подтверждают безопасность приема ВМК в течение длительного времени.

Заключение

Профилактика витаминной недостаточности у населения нацелена на обеспечение полного соответствия между потребностями организма в витаминах и их поступлением с пищей. Перечисленные выше особенности действия витаминов, существование межвитаминных взаимодействий, а также высокая частота встречаемости среди населения именно полигиповитаминозных состояний служат основанием для применения комбинированных форм витаминов. Одновременное поступление витаминов более физиологично, их сочетание более эффективно по сравнению с отдельным или изолированным назначением каждого из них.

Не вызывает сомнения, что при выборе ВМК следует отдавать предпочтение комплексам, содержащим полный набор витаминов, причем в количестве, сопоставимом с РНП, и ряд минеральных веществ, дефицит которых наиболее часто обнаруживается у населения России (йод, кальций, железо, магний и цинк).

Рациональная схема использования ВМК для взрослых должна состоять в краткосрочном (курс 3–4 нед) приеме витаминов в дозе до 300% РНП для вывода обеспеченности организма на оптимальный уровень и затем в переходе на длительный прием более низких доз для поддержания адекватной обеспеченности организма [22]. ВМК, содержащие витамины в дозах, составляющих 30–50% от РНП, можно принимать постоянно, в течение всего года, так как они предназначены для приведения потребления витаминов в соответствие с физиологической потребностью организма.

Учитывая, что недостаточная обеспеченность витаминами организма нарушает многие витаминзависимые метаболические процессы, при лечении любого заболевания следует иметь в виду, что большинство взрослого населения неадекватно обеспечены витаминами. В то же время следует понимать, что назначение витаминов может скорректировать только те нарушения обмена веществ, причиной которых является недостаток этих пищевых веществ. Назначение ВМК создаст благоприятный фон для лечения. В соответствии с приказом Минздрава России от 21.06.2013 № 395н «Об утверждении норм лечебного питания»

в нормы лечебного питания на фоне диет включены ВМК в дозе 50–100% от физиологической нормы потребления. В перспективе необходимо создание ВМК целенаправленного действия для решения различных клинических задач: лечебных и профилактических, а также ВМК, ориентированных на разные категории больных.

Принципы выбора композиционного состава и доз витаминов в ВМК при различных патологиях должны основываться на данных об обеспеченности витаминами конкретной категории больных, на знании роли недостаточности того или иного витамина в патогенезе заболевания, а также исходя из состава рациона или его модификации. При включении в рацион, особенно в значительных количествах, в качестве источника пищевых волокон отрубей злаковых, пектина, обладающих сорбирующими способностями, или в качестве источника полиненасыщенных жирных кислот рыбьего жира или растительных масел (льняное), способных усиливать процессы перекисного окисления, может ухудшаться обеспеченность организма витаминами-антиоксидантами, что нивелируется дополнительным приемом соответствующих витаминов [27]. Редуцированная по калорийности диета должна быть дополнена всеми витаминами, а низкожировую диету целесообразно сочетать с приемом жирорастворимых витаминов. Элиминационные диеты должны дополняться теми витаминами, пищевые продукты-источники которых исключены из рациона. Использование ВМК с различным набором и содержанием витаминов обеспечивает персонализацию, т.е. индивидуальный подход к лечению больного.

Существует необходимость разработки определенных образовательных мероприятий, повышающих осведомленность как медицинских работников, так и населения о пользе витаминов и правильном выборе ВМК. Выбор ВМК может быть в первую очередь обоснован составом ВМК, сбалансированным по содержанию и комбинации основных витаминов и минеральных веществ. Примером таких комплексов могут быть ВМК Мульти-табс®. Полноценная линейка ВМК Мульти-табс® для всей семьи учитывает потребности всех возрастных групп и предлагает возможность выбора удобной формы выпуска, дозировки компонентов соответствуют требованиям Российской Федерации и Евросоюза, гарантия качества и отсутствие в составе искусственных красителей и консервантов – это актуальный подход к производству безопасных ВМК для всей семьи.

В процессе обсуждения докладов на экспертном совете были сформулированы следующие **выводы**:

1. Витамины взаимодействуют между собой, поэтому необходимо применять витамины не индивидуально, а именно в форме ВМК для их синергического действия.
2. Для устранения или профилактики полигиповитаминоза необходим круглогодичный прием ВМК, содержащих витамины и минеральные вещества в количествах, близких к физиологической потребности; важно применять ВМК во время беременности.
3. Длительный срок применения витаминов приводит к снижению заболеваемости, сокращению продолжительности болезни, повышению физической и умственной работоспособности.

Сведения об авторах

Коденцова Вера Митрофановна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией витаминов и минеральных веществ ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: kodentsova@ion.ru

Погожева Алла Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ питания» (Москва)

E-mail: allapogozheva@yandex.ru

Громова Ольга Алексеевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, научный консультант Российского сотрудничающего центра Института микроэлементов ЮНЕСКО

E-mail: unesco.gromova@gmail.com

Ших Евгения Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

E-mail: decanat_fppv@mail.ru

Литература

1. Тутельян В.А. О нормах физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации // *Вопр. питания*. 2009. Т. 78, № 1. С. 4–15.

2. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Сокольников А.А. Витаминизация пищевых продуктов массового потребления: история и перспективы // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 5. С. 66–78.
3. Батурин А.К., Погожева А.В., Сазонова О.В. Основы здорового питания: образовательная программа для студентов медицинских вузов и врачей Центров здоровья : Методическое пособие / Минздравсоцразвития РФ, ГОУ ВПО «СамГМУ». М. : ИПК Право, 2011. 80 с.
4. Лайкам К.Э. Государственная система наблюдения за состоянием питания населения / Федеральная служба государственной статистики. 2014. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf
5. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.06. 2013 № 31 «О мерах по профилактике заболеваний, обусловленных дефицитом микронутриентов, развитию производства пищевых продуктов функционального и специализированного назначения».
6. Батурин А.К., Погожева А.В., Акользина С.Е., Коденцова В.М. и др. Особенности витаминного статуса у мужчин и женщин с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ожирением // *Вопр. питания*. 2012. Т. 81, № 4. С. 58–64.
7. Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Коденцова В.М. и др. Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных женщин // *Вопр. питания*. 2015. Т. 84, № 3. С. 70–76.
8. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Спиричев В.Б. Изменение обеспеченности витаминами взрослого населения Российской Федерации за период 1987–2009 гг. (к 40-летию лаборатории витаминов и минеральных веществ НИИ питания РАМН) // *Вопр. питания*. 2010. Т. 79, № 3. С. 68–72.
9. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы между Сциллой и Харибдой / под ред. Е.И. Гусева, В.Б. Спиричева. М. : МЦНМО, 2013. 693 с.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D. Смена парадигмы / под ред. Е.И. Гусева, И.Н. Захаровой. М.: Торус Пресс. 2015, 464 с.
11. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противои инфекционного иммунитета. *Инфекционные болезни*. 2014. № 12. С. 65–74.
12. Hollick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, N 7. P. 1911–1930.
13. Strange R.C., Shipman K.E., Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome // *World J. Diabetes*. 2015. Vol. 6, N 7. P. 896–911.
14. Bonakdaran S., Rokni H. Diabetic CVD – focus on vitamin D // *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.* 2012 Sep. Vol. 10, N 3. P. 241–250.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю., Учайкин В.Ф., Лиманова О.А. Роль витамина D в поддержании противотуберкулезного, антивирусного и общего противои инфекционного иммунитета // *Инфекц. болезни*. 2014. № 12. С. 65–74.
16. Спиричев В.Б., Громова О.А. Витамин D и его синергисты // *Зем. врач*. 2012. № 2. С. 33–38.
17. Спиричев В.Б. О биологических эффектах витамина D // *Педиатрия*. 2011. Т. 90, № 6. С. 113–119.
18. Walther B., Karl J.P., Booth S.L., Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements // *Adv. Nutr.* 2013. Vol. 4, N 4. P. 463–473.
19. Спиричев В.Б., Трихина В.В., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов микронутриентами – надежный путь оптимизации их потребления // *Ползунов. вестн.* 2012. № 2/2. С. 9–15.
20. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы: соотношение доза–эффект // *Вопр. питания*. 2006. № 1. С. 30–39.
21. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Типы витаминно-минеральных комплексов, способы их приема и эффективность // *Микроэлементы в медицине*. 2006. Т. 7, № 3. С. 1–15.
22. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Научно обоснованные подходы к выбору и дозированию витаминно-минеральных комплексов // *Традиционная медицина*. 2011. № 5. С. 351–357.
23. Коденцова В.М., Гмошинская М.В., Вржесинская О.А. Витаминно-минеральные комплексы для беременных и кормящих женщин: обоснование состава и доз // *Репродуктив. здоровье детей и подростков*. 2015. № 3. С. 73–96.
24. Li Y., Wang C., Zhu K., Feng R.N. et al. Effects of multivitamin and mineral supplementation on adiposity, energy expenditure and lipid profiles in obese Chinese women // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2010. Vol. 34, N 6. P. 1070–1077.
25. Gaziano J.M., Sesso H.D., Christen W.G., Bubes V. et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial // *JAMA*. 2012 Nov 14. Vol. 308, N 18. P. 1871–1880. Erratum in: *JAMA*. 2014 Aug 6. Vol. 312, N 5. P. 560.
26. Sesso H.D., Christen W.G., Bubes V., Smith J.P. et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial // *JAMA*. 2012 Nov 7. Vol. 308, N 17. P. 1751–1760.
27. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Практические рекомендации по выбору витаминно-минеральных комплексов при различных типах питания // *Вопр. диетологии*. 2012. Т. 2, № 4. С. 12–16.

References

1. Tutelyan V.A. On norms of physiological needs for energy and nutrients for different population groups of the Russian Federation. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2009; Vol. 78 (1): 4–15. (in Russian)
2. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Sokol'nikov A.A. Food fortification: the history and perspectives. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (5): 66–78. (in Russian)
3. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Sazonova O.V. Basics of a healthy diet: educational program for medical students and doctors health centers: Study Guide / *Minzdravsotsrazvitiya RF, SamGMU*. Moscow : IPK Pravo, 2011: 80 p. (in Russian)
4. Laykam K.E. State system for monitoring the nutritional status of the population / *Federal'naya sluzhba gosudarstvennoy statistiki RF*. 2014. URL: http://www.gks.ru/free_doc/new_site/rosstat/smi/food_1-06_2.pdf (in Russian)
5. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 14.06.2013 N 31 «On measures for the prevention of diseases caused by micronutrient deficiencies, the development of functional food production and special purpose». URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_152028/ (in Russian)
6. Baturin A.K., Pogozheva A.V., Akol'zina S.E., Kodentsova V.M. et al. Especially vitamin status of men and women with cardiovascular disease and obesity. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2012; Vol. 81 (4): 58–64. (in Russian)
7. Vrzhesinskaya O.A., Pereverzeva O.G., Gmoshinskaya M.V., Kodentsova V.M. et al. Sufficiency with water-soluble vitamins and bone health in pregnant women. *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2015; Vol. 84 (3): 70–6. (in Russian)
8. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Spirichev V.B. Change of the vitamins supply of the adult population in the Russian Federation 1987–2009. (To the 40th anniversary of the Laboratory of vitamins and minerals of Institute of Nutrition). *Vopr Pitan [Problems of Nutrition]*. 2010; Vol. 79 (3): 68–72. (in Russian)
9. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamins and minerals between Scylla and Charybdis / eds. E.I. Gusev, V.B. Spirichev. Moscow : MTsNMO, 2013: 693 p. (in Russian)

10. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D. Paradigm shift / eds. E.I. Gusev, I.N. Zakharova. Moscow: Torus Press. 2015, 464 p. (in Russian)
11. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uchaykin V.F., Limanova O.A. Role of Vitamin D in maintenance of anti-tuberculosis, antiviral and systemic anti-infection immunity. *Infektsionnye bolezni* [Infectious diseases]. 2014; 12: 65–74. (in Russian)
12. Holick M.F., Binkley N.C., Bischoff-Ferrari H.A. Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011. Vol. 96 (7): 1911–30.
13. Strange R.C., Shipman K.E., Ramachandran S. Metabolic syndrome: A review of the role of vitamin D in mediating susceptibility and outcome. *World J Diabetes.* 2015; Vol. 6 (7): 896–911.
14. Bonakdaran S., Rokni H. Diabetic CVD – focus on vitamin D. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2012 Sep. Vol. 10 (3): 241–50.
15. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Uchaykin V.F., Limanova O.A. The role of vitamin D in maintaining TB, antiviral and general anti-infectious immunity. *Infektsionnye bolezni*. [Infectious diseases]. 2014; Vol. 12: 65–74. (in Russian)
16. Spirichev V.B., Gromova O.A. Vitamin D and its synergists. *Zemskiy vrach* [Country Doctor]. 2012; Vol. 2: 33–8. (in Russian)
17. Spirichev V.B. On the biological effects of vitamin D. *Pediatrics* [Pediatrics]. 2011; Vol. 90 (6): 113–9. (in Russian)
18. Walther B., Karl J.P., Booth S.L., Boyaval P. Menaquinones, bacteria, and the food supply: the relevance of dairy and fermented food products to vitamin K requirements. *Adv Nutr.* 2013; Vol. 4 (4): 463–73.
19. Spirichev V.B., Trikhina V.V., Poznyakovskiy V.M. Food fortification with micronutrients – a reliable way to optimize their consumption. *Polzunovskiy vestnik.* 2012; Vol. 2/2: 9–15. (in Russian)
20. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin-mineral complex: the ratio of dose – response. *Vopr Pitan* [Problems of Nutrition]. 2006; Vol. 1: 30–9. (in Russian)
21. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. The types of vitamin-mineral complexes, methods for their acceptance and effectiveness. *Mikroelementy v meditsine* [Trace Elements in Medicine]. 2006; Vol. 7 (3): 1–15. (in Russian)
22. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Science-based approaches to the selection and dosage of vitamin and mineral complexes. *Traditsionnaya meditsina* [Traditional medicine]. 2011; Vol. 5: 351–7. (in Russian)
23. Kodentsova V.M., Gmoshinskaya M.V., Vrzhesinskaya O.A. Vitamin and mineral supplements for pregnant and lactating women: study composition and dosage. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov* [Pediatric and Adolescent Reproductive Health]. 2015; Vol. 3: 73–96. (in Russian)
24. Li Y., Wang C., Zhu K., Feng R.N., Sun C.H. Effects of multivitamin and mineral supplementation on adiposity, energy expenditure and lipid profiles in obese Chinese women. *Int J Obes (Lond).* 2010; Vol. 34 (6): 1070–77.
25. Gaziano J.M., Sesso H.D., Christen W.G., Bubes V. et al. Multivitamins in the prevention of cancer in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2012; Vol. 308 (18): 1871–80. Erratum in: *JAMA.* 2014; Vol. 312 (5): 560.
26. Sesso H.D., Christen W.G., Bubes V., Smith J.P. et al. Multivitamins in the prevention of cardiovascular disease in men: the Physicians' Health Study II randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Nov 7; Vol. 308 (17): 1751–60.
27. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Practical advice on choosing of vitamin-mineral complexes for different types of diets. *Voprosy dietologii* [Questions of Dietology]. 2012; Vol. 2 (4): 12–6. (in Russian)

Указатель статей, опубликованных в журнале «Вопросы питания» за 2015 год

№ 1

ОБЗОРЫ

Жминченко В.М., Гаппаров М.М.Г.

Современные тенденции исследований в нутрициологии и гигиене питания

Титов В.Н.

Становление в филогенезе биологической функции питания. Функциональное различие висцеральных жировых клеток и подкожных адипоцитов

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Фефелова В.В., Колоскова Т.П., Казакова Т.В., Фефелова Ю.А.

Изменение липидного спектра сыворотки крови у молодых мужчин разных соматотипов после пищевой нагрузки

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Бекетова Н.А., Переверзева О.Г., Кошелева О.В., Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Мазо В.К.

Влияние полигиповитаминоза на проявление безусловного рефлекса и обучаемость у растущих крыс

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Неповинных Н.В., Лямина Н.П., Птичкина Н.М.

Оценка эффективности применения функционального питания в основном варианте диеты в условиях кардиологического стационара

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

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

Изучение ассоциации полиморфизма rs659366 гена *UCP2* с ожирением и сахарным диабетом 2 типа у жителей Московского региона

Карелин А.О., Павлова Д.В., Бабалян А.В.

Гигиеническая оценка питания студентов продуктами из автоматов быстрого питания

Маркова Ю.М., Сидорова Ю.С.

Состояние защитных популяций микробиоты кишечника при воздействии стресса у крыс, получающих различные рационы с биологически активными компонентами пищи

НОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ: ТЕХНОЛОГИИ, СОСТАВЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Табакаева О.В., Каленик Т.К., Табакаев А.В.

Антирадикальная активность продуктов переработки голотурии *Siscotaria jaropisa* и их практическое применение для стабилизации липидов

Кузнецова Т.А., Макаренкова И.Д., Конева Е.Л., Аминина Н.М., Якуш Е.В.

Влияние пробиотического продукта, содержащего бифидобактерии и биогель из бурых водорослей, на кишечную микрофлору и показатели врожденного иммунитета у мышей с экспериментальным лекарственным дисбактериозом кишечника

Горлов И.Ф., Сложенкина М.И., Карпенко Е.В., Гиро Т.М., Андреева С.В.

Влияние нового низкохолестеринового мясо-растительного продукта на коррекцию моделированных нарушений липидного обмена у крыс

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Якуба Ю.Ф., Марковский М.Г.

Определение глюкозы, сахарозы и фруктозы методом капиллярного электрофореза

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Корнен Н.Н., Викторова Е.П., Евдокимова О.В.

Методологические подходы к созданию продуктов здорового питания

№ 2

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

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

Изучение ассоциации полиморфизма rs5219 гена *KCNJ11* с ожирением и риском развития сахарного диабета 2 типа у жителей Московского региона

Шумакова А.А., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Гошинский И.В., Хотимченко С.А.

Токсичность свинца при его совместном введении с наноструктурным диоксидом кремния

Застрожин М.С., Дрожжина Н.А.

Эпидемиологические аспекты потребления энергетических напитков на территории Российской Федерации

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Таюпова И.М.

К вопросу рационального питания, коррекции микронутриентного статуса, профилактики и лечения дефицита железа у беременных

Бушуева Т.В., Боровик Т.Э., Ладодо К.С., Кузенкова Л.М., Маслова О.И., Геворкян А.К.

Оценка физического развития у детей с классической фенилкетонурией

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Луговая Е.А., Степанова Е.М.

Оценка нутриентной обеспеченности жителей Севера с учетом содержания макро- и микроэлементов в пищевых продуктах

Даниленко А.Л., Камилов Ф.Х., Мамцев А.Н., Козлов В.Н., Пономарев Е.Е.

Эффективность реализации программы «Школьное молоко» в профилактике йодной недостаточности

Бахмулаева З.К., Магадова С.А.

Микронутриентный состав винограда, произрастающего в Дагестане

Агеева Н.М., Маркосов В.А., Музыченко Г.Ф., Бессонов В.В., Ханферьян Р.А.

Антиоксидантные и антирадикальные свойства красных виноградных вин

МЕТОДЫ КОНТРОЛЯ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Воробьева И.С., Кочеткова А.А., Воробьева В.М.

Стандартизация метода определения осмоляльности специализированных пищевых продуктов

Бедных Б.С., Евдокимов И.А., Соколов А.И.

Неферментативное гликозилирование пищевых белков *in vitro*

ЛЕКЦИИ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

Скидан И.Н., Гуляев А.Е., Казначеев К.С.

Жировые глобулы как детерминанты пищевой и биологической ценности козьего молока

РЕЦЕНЗИЯ

Истомин А.В., Клепиков О.В.

Рецензия на монографию «Фактор питания и здоровье беременных женщин: проблемы гигиенической и эпидемиологической безопасности»

ЮБИЛЕЙ

Владимир Борисович Спиричев
(к 85-летию со дня рождения)

№ 3

ОБЗОРЫ

Раджабканиев Р.М., Коростелева М.М., Евстратова В.С., Никитюк Д.Б., Ханферьян Р.А.

L-карнитин: свойства и перспективы применения в спортивной практике

Мартинчик А.Н., Шариков А.Ю.

Влияние экстрезии на сохранность аминокислот и пищевую ценность белка

БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

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

Изучение влияния рутина на защитный потенциал крыс

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Суханов Б.П., Керимова М.Г., Елизарова Е.В., Петренко А.С.

Актуальные санитарно-эпидемиологические и гигиенические аспекты деятельности врача-диетолога в медицинских организациях стационарного типа

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Шумакова А.А., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото С.Х., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А.

Токсичность свинца при его совместном введении с наночастицами оксида алюминия крысам

Мартинчик А.Н., Батуринов А.К., Кешабянц Э.Э., Пескова Е.В.

Гендерные и возрастные особенности и тенденции распространения ожирения среди взрослого населения России в 1994–2012 гг.

Доценко В.А., Кононенко И.А., Мосийчук Л.В., Долотов С.А., Хоритоненко О.В.

Мониторинг режима питания жителей Санкт-Петербурга

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Радченко Е.Н., Низов А.А., Иванова А.Ю., Сидорова Ю.С.

Содержание селена в сыворотке крови у больных острым инфарктом миокарда с зубцом Q

Вржесинская О.А., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Коденцова В.М., Сафронова А.И., Коростелева М.М., Алешина И.В., Фандеева Т.А.

Обеспеченность водорастворимыми витаминами и состояние костной ткани у беременных

Корячкина С.Я., Ладнова О.Л., Люблинский С.Л., Холодова Е.Н.

Эффективность применения обогащенных хлебобулочных изделий в питании детей

Ювс Г.Г., Игнатова Т.Н., Анучин А.М., Лебедева В.Л., Шилов В.В., Хапалюк А.В.

Динамика распределения химических элементов в крови в зависимости от возраста человека на примере жителей Московской области

Баженова Б.А., Аслалиев А.Д., Данилов М.Б., Бадмаева Т.М., Вторушина И.А.

Оценка эффективности применения разработанной селеносодержащей добавки на лабораторных животных

ЮБИЛЕИ

Андрей Валериевич Васильев
(к 65-летию со дня рождения)

Минкаил Магомед Гаджиевич Гаппаров
(к 75-летию со дня рождения)

ИНФОРМАЦИЯ

Дополнение к материалам Научно-практической конференции с международным участием «Спортивное питание и спортивная медицина» (1–2 июня 2015 г., Москва), опубликованным в Приложении к журналу «Вопросы питания» № 3, 2015

№ 4

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Пучкова Л.В.

Пищевая роль церулоплазмينا молока

БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Черняк О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Тутельян В.А., Гаппарова К.М., Исаков В.А.

Геномные, протеомные и метаболомные предикторы развития неалкогольной жировой болезни печени у больных ожирением. Сообщение I

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Павлюк Н.Б., Шарафетдинов Х.Х.

Особенности диетотерапии больных с ишемической болезнью сердца

Богданов А.Р., Дербенева С.А., Богданова А.А., Феофанова Т.Б., Панфилова Н.В., Нестерова В.Е.

Оптимизация влияния низкокалорийной диеты на композиционный состав тела больных с ожирением и вторичной диастолической сердечной недостаточностью

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Никитюк Д.Б., Николенко В.Н., Клочкова С.В., Миннибаев Т.Ш.

Индекс массы тела и другие антропометрические показатели физического статуса с учетом возраста и индивидуально-типологических особенностей конституции женщин

Шумакова А.А., Ефимочкина Н.Р., Минаева Л.П., Быкова И.Б., Батищева С.Ю., Маркова Ю.М., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Шаранова Н.Э., Гмошинский И.В., Ханферьян Р.А., Хотимченко С.А., Шевелева С.А., Тутельян В.А.

Токсикологическая оценка наноструктурного диоксида кремния. III. Микроэкологические, гематологические показатели, состояние системы иммунитета

Колесникова Л.И., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Осипова Е.В., Долгих М.И., Семенова Н.В.

Анализ антиоксидантного статуса и фактического питания студентов

Шилина Н.М., Сорокина Е.Ю., Иванушкина Т.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В., Конь И.Я.

Изучение полиморфизма rs1800012 гена alpha1-цепи коллагена 1-го типа у женщин и детей г. Москвы с различным уровнем костной прочности

Ахметова С.В., Терехин С.П.

Особенности пищевых приоритетов городского населения Казахстана в отношении потребления пищевых продуктов с высоким гликемическим индексом и значительным содержанием жира

Быков М.И., Джимаков С.С., Басов А.А., Арцыбашева О.М., Шашков Д.И., Барышев М.Г.

Сравнительная характеристика изотопного D/H состава и антиоксидантной активности свежесжатых соков из овощей и фруктов, выращенных в различных географических регионах

Егоренкова Н.П., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина О.Н., Левин Л.Г., Аристархова Т.В., Соколов А.И., Батуринов А.К.

Изучение особенностей метаболизма у лиц с полиморфизмом rs9939609 гена FTO

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Вржесинская О.А., Коденцова В.М., Переверзева О.Г., Гмошинская М.В., Пустограев Н.Н.

Оценка обеспеченности витаминами С, В₁ и В₂ новорожденных детей, находящихся на различных видах вскармливания, по экскреции с мочой

НОВЫЕ ИСТОЧНИКИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Табакаева О.В., Табакаев А.В.

Пищевая и биологическая ценность пищевых частей промышленного двустворчатого моллюска *Anadara broughtoni*

ДИСКУССИЯ

Бессонов В.В., Ханферьян Р.А.

Кофеин в питании. Сообщение I. Поступление с питанием и регулирование

ЮБИЛЕЙ

Погожева Алла Владимировна
(к 60-летию со дня рождения)

ИНФОРМАЦИЯ

Резолюция Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Питание и здоровье населения на территориях с экстремальными условиями» (Якутск, 25–26 июня 2015 г.)

№ 5

Лукоянова О.Л., Боровик Т.Э.

Нутритивная эпигенетика и эпигенетические эффекты грудного молока

Коденцова В.М., Кочеткова А.А., Рисник Д.В., Саркисян В.А., Бессонов В.В.

Влияние нагрева в микроволновой печи на жировой компонент и сохранность витаминов в пищевых продуктах

БИОХИМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПИТАНИЯ

Быков М.И., Басов А.А., Есауленко Е.Е., Курзанов А.Н.

Экспериментальное обоснование влияния липофильных продуктов растительного происхождения на показатели липидного обмена у крыс

Черняк О.О., Сенцова Т.Б., Ворожко И.В., Тутельян В.А., Гаппарова К.М., Бородин С.В.

Геномные, протеомные и метаболомные предикторы атеросклероза у больных ожирением. Сообщение II

Сидорова Ю.С., Зорин С.Н., Петров Н.А., Макаренко М.А., Саркисян В.А., Мазо В.К., Коденцова В.М., Бессонов В.В., Кочеткова А.А.

Физиолого-биохимическая оценка обогащения рациона крыс докозагексаеновой кислотой и астаксантином

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Харитонов В.Д., Агаркова Е.Ю., Кручинин А.Г., Рязанцева К.А., Королева О.В., Федорова Т.В., Зверева Е.А., Тяжелова Т.В., Малошенок Л.Г., Ревякина В.А., Георгиева О.В., Пономарева Н.В., Мельникова Е.И., Лаптев Г.Ю., Ильина Л.А.

Влияние нового кисломолочного продукта с гидролизатом сывороточных белков на переносимость и динамику проявлений атопического дерматита у детей с аллергией на белки коровьего молока

ВИТАМИНОЛОГИЯ

Бекетова Н.А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Кошелева О.В., Переверзева О.Г., Солнцева Т.Н., Погожева А.В., Ханферьян Р.А., Беркетова Л.В., Липатова Л.П.

Оценка витаминного статуса студентов московского вуза по данным о поступлении витаминов с пищей и их уровню в крови

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Аксенов И.В., Седова И.Б., Тутельян В.А.

Загрязнение продуктов детского питания охратоксином А

Волощук О.Н., Копыльчук Г.П.

Соотношение редокс-форм убихинона в митохондриях печени при токсическом гепатите, индуцированном на фоне алиментарной белковой недостаточности

Матосян К.А., Оранская А.Н., Пустовалов Д.А., Черепкова Е.В., Скотникова Ю.В., Бурдюкова Е.В., Анищенко А.П., Гуревич К.Г., Ханферьян Р.А.

Особенности качественного состава жировой ткани в организме в пубертатном и постпубертатном возрасте с учетом возраста, пола, уровня физической активности и характера питания

Сазонова О.В., Погожева А.В., Гинзбург М.М., Галицкая А.В., Якунова Е.М., Бородин Л.М.

Зависимость макронутриентного состава и энергетической ценности суточного рациона человека от фазы недельного цикла – будние/выходные дни

Шумакова А.А., Шипелин В.А., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Гмошинский И.В., Ханферьян Р.А., Хотимченко С.А., Тутельян В.А.

Токсикологическая оценка наноструктурного диоксида кремния. IV. Иммунологические и аллергологические показатели у животных, сенсibilизированных пищевым аллергеном, и заключительное обсуждение

ДИСКУССИЯ

Симакова И.В., Перкель Р.Л., Куткина М.Н., Воловей А.Г.

Проблемы обеспечения безопасности продукции быстрого питания, жаренной во фритюре

ЮБИЛЕЙ

Торегельды Шарманович Шарманов
(к 85-летию со дня рождения)

ИНФОРМАЦИЯ

Информация о XIX Международном съезде «Фитофарм–2015»

Памяти Анастасии Павловны Шицковой

Памяти Александра Леопольдовича Позднякова

№ 6

ОБЗОРЫ

Ефимочкина Н.Р.

Оценка роли бактерий рода *Campylobacter* в возникновении пищевых токсикоинфекций и современные методы обнаружения возбудителя

БИОХИМИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ПИТАНИЯ

Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Кравченко Л.В., Балакина А.С., Алексеева И.А., Ригер Н.А.

Влияние минорных биологически активных веществ пищи (рутина и гесперидина) при их разделном и сочтенном алиментарном поступлении на состояние иммунной системы крыс и активность ядерного фактора NF-κB клеток печени

Маркова Ю.М., Шевелева С.А.

Оценка влияния содержания витаминов и пищевых волокон в рационе на характеристики защитных популяций микробиоты толстой кишки крыс

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

Влияние индуцированной стрептозотоцином гипергликемии на уровень тревожности и физическую выносливость у крыс линии Вистар

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Шумакова А.А., Шипелин В.А., Сидорова Ю.С., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Придворова С.М., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А.

Токсикологическая оценка наноразмерного коллоидного серебра, стабилизированного поливинилпирролидоном. I. Характеристика наноматериала, интегральные, гематологические показатели, уровень тиоловых соединений и апоптоз клеток печени

Хасанова Г.М., Тутельян В.А., Хасанова А.Н.

Фактическое питание пациентов, перенесших геморрагическую лихорадку с почечным синдромом

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

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

Генетические модели сахарного диабета 2 типа на мышах для оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи

Венгеровский А.И., Якимова Т.В., Насанова О.Н.

Влияние экстрактов крапивы и лопуха в сочетании с различными режимами питания на дислипидемию при модели сахарного диабета

Сергиенко В.А.

Влияние ω -3 полиненасыщенных жирных кислот на показатели инсулиновой резистентности, содержание некоторых про- и противовоспалительных факторов у больных сахарным диабетом 2 типа с кардиоваскулярной вегетативной нейропатией

Пилипенко В.И., Теплюк Д.А., Шаховская А.К., Исаков В.А., Воробьева В.М., Воробьева И.С., Глазкова И.В., Кочеткова А.А., Михеева Г.А., Юдина А.В.

Эффективность специализированного пищевого продукта (киселя с витаминами и пищевыми волокнами) у больных с синдромом раздраженного кишечника с запорами: сравнительное контролируемое исследование

Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Кочеткова А.А., Воробьева В.М., Воробьева И.С., Тутельян В.А.

Влияние специализированного пищевого продукта с модифицированным углеводным профилем на постпрандиальную гликемию у больных сахарным диабетом 2 типа

Чехонина Ю.Г., Гаппарова К.М., Шарафетдинов Х.Х., Григорьян О.Н.

Сравнительная оценка эффективности низкокалорийных рационов, модифицированных белковым и белково-витаминовым коктейлями

Савенкова Т.В., Солдатова Е.А., Киселева Т.Л.,

Глазкова И.В., Жилинская Н.В.

Роль пищевой промышленности в диетической терапии населения. Специализированные кондитерские изделия диабетического питания

САНИТАРНОЕ ПРОСВЕЩЕНИЕ

Лобыкина Е.Н., Татарникова И.С., Рузаев Ю.В.,

Найденова Н.Е., Маклакова Т.П.

Групповое профилактическое консультирование населения по вопросам питания. Опыт работы Школы рационального питания на базе центров здоровья

НОВЫЕ ПИЩЕВЫЕ ПРОДУКТЫ: ТЕХНОЛОГИИ, СОСТАВЫ, ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Кочеткова А.А., Воробьева В.М., Воробьева И.С.,

Шарафетдинов Х.Х., Саркисян В.А., Семин М.О.,

Савенкова Т.В., Солдатова Е.А., Осипов М.В.

Теоретические и практические аспекты разработки печенья с модифицированным углеводным профилем для больных сахарным диабетом 2 типа

Лебедева У.М., Абрамов А.Ф., Степанов К.М., Ефимова К.М.,

Васильева В.Т.

Пищевая ценность национальных молочных продуктов с добавлением лесных ягод и дикорастущих пищевых растений Якутии

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Коденцова В.М., Погожева А.В., Громова О.А., Ших Е.В.

Витамино-минеральные комплексы в питании взрослого населения

Правила для авторов

- Представленные в работе данные должны быть оригинальными. Не принимаются в редакцию работы, которые дублируются в других изданиях или отправлены для публикации в другие редакции. Редакция не несет ответственности за достоверность собственных клинических исследований авторов статей. Все присланные работы подвергаются научному рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

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

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

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

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

- Объем экспериментальной статьи не должен превышать 20 машинописных страниц, количество рисунков – не более 6; краткое сообщение – не более 12 страниц; мини-обзор – не более 15 страниц; обзор – не более 30 страниц и 8 рисунков. В основной части оригинальной статьи должна быть сформулирована цель исследования и выделены разделы «Материал и методы» и «Результаты и обсуждение». Смысловые выделения делают полужирным шрифтом или курсивом.

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

- Статья должна содержать расширенную аннотацию (резюме, объем – 1 печатная страница)

и ключевые слова на русском и английском языке. В резюме необходимо отразить цель, материал и методы, а также основные результаты исследования с приведением конкретного цифрового материала.

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

- Графики, диаграммы должны быть только черно-белыми. Они предоставляются либо отдельным файлом в векторном виде в формате eps (шрифты – в кривых), либо созданными в программе Word (использование текстур и художественных заливок не допускается). Фотографии, рисунки, рентгенограммы (только черно-белые!) представляются отдельным файлом в формате tiff. Размер изображения в представляемом файле должен быть равен его окончательному физическому размеру (в миллиметрах) с разрешением 300 dpi. Цветные иллюстрации и диаграммы, а также их экранные копии в работу не принимаются. Однотипные иллюстрации должны быть одинаковыми по размеру, масштабу, характеру представления информации.

- Каждая таблица в формате Word должна иметь свой заголовок, не должна давать величин, легко выводимых из имеющихся (например, разность или проценты). Повторение одних и тех же данных в тексте, таблицах и на рисунках не допускается.

- При цитировании других публикаций дается сноска, в которой указываются название издания, год, выпуск и страница.

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

- Библиографические ссылки в тексте статьи даются цифрами в квадратных скобках в соответствии с пристатейным списком литературы, в котором авторы перечисляются по мере упоминания в тексте. В список литературы не включаются неопубликованные работы и учебники. При ссылке на диссертационную работу указывается только автореферат данной диссертации. Автор несет ответственность за правильность данных, приведенных в списке литературы.

- Для публикации статей в научных периодических изданиях, входящих в международные базы данных, авторы должны предоставлять 2 списка литературы: традиционный (**Литература**) – все публикации на родном языке (русские слова – кириллицей, иностранные – латиницей) и **References** – описание русскоязычных источников латиницей [фамилии авторов, названия источников публикаций и названия издательств транслитерируются, названия самих работ (книга, статья, диссертация) переводятся на английский язык].

Приводим образцы библиографических списков.

ЛИТЕРАТУРА (и на русском, и на иностранном языке) (по: ГОСТ Р 7.0.5 2008)

Журнал:

Баев О.Р. Эффективность и переносимость препаратов железа в профилактике и лечении анемии у беременных // Акуш. и гин. 2012. № 8. С. 78–83.

Cerezo A., Costan G., Gonzale A. et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets // Gastroenterol. Hepatol. 2008. Vol. 31, N 8. P. 551–552.

Книга:

Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А., Огурцов П.П. Анемии при гинекологических и онкогинекологических заболеваниях. М.: МИА, 2013. 220 с.

Материалы конгресса:

Винокурова С.А., Горшкова Н.Н., Крючков М.И. Трансфузиологическое обеспечение компонентами крови операций реваскуляризации миокарда // Материалы науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы экстракорпоральной терапии». М., 2007. С. 112–113.

Диссертация:

Бабаев М.А. Синдром полиорганной недостаточности после сердечно-сосудистых операций в условиях искусственного кровообращения : Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011.

REFERENCES (на английском языке) (по: NLM – National Library of Medicine)

Журнал:

Baev O.R. Efficacy and tolerability of iron supplementation in the prevention and treatment of anemia in pregnant. Akusherstvo i ginekologiya [Obstetrics and Gynecology]. 2012; Vol. 8: 78–83. (in Russian)

Cerezo A., Costan G., Gonzale A., et al. Severe esophagitis due to overdose of iron tablets. Gastroenterol Hepatol. 2008; Vol. 31 (8): 551–2.

Книга:

Stuklov N.I., Kozinets G.I., Levakov S.A., Ogurtsov P.P. Anemia, gynecological diseases and gynecological cancer. Moscow: Meditsina, 2013: 220 p. (in Russian)

Материалы конгресса:

Vinokurova S.A., Gorshkova N.N., Kryuchkov M.I. Transfusions of blood components to ensure the operations of myocardial revascularization. Materialy nauchno-prakticheskoy konferentsii «Aktual'nye voprosy ekstrakorporal'noy terapii [Proceedings of the scientific-practical conference «Actual problems of extracorporeal therapy»]. Moscow, 2007: 112–3. (in Russian)

Диссертация:

Aganesov A.G. Surgical treatment of complicated trauma of the lower thoracic and lumbar spine: Diss. Moscow, 1983: 96–9. (in Russian)

Обращаем внимание: при транслитерации необходимой информации используйте сайт <http://translit.net>, раздел BGN.

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

Плата за публикации рукописей не взимается.

Статьи отправлять по адресу:

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