

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 89
№ 6 (532), 2020

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 6 (532), 2020

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

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

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

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

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

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга,
krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

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

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2020

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 6 (532), 2020

6 times a year.
Founded in 1932.

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

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

Science editor

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

Subscription index

in catalogue of "The Press of Russia": 88007

The journal's website:

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga,
krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Circulation of 3000 copies.

Format 60x90 1/8.

Offset printing. 17.

LLC "Photoexpert"
115201, Moscow,
st. Kotlyakovskaya, 3, bld. 13.
Order N

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2020

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

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

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

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

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

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

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)

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

Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)

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

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

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

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

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

Irina V. Medvedeva (Tyumen, Russia)

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

Magan Naresh (London, United Kingdom)

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

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

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

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)

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

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)

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

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Popova T.S. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus)

Turchaninov Denis V. (Omsk, Russia)

Hensel A. (Berlin, Germany)

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

Sharafetdinov Kh.Kh. (Moscow, Russia)

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

Sheveleva S.A. (Moscow, Russia)

Shevyreva M.P. (Moscow, Russia)

ОБЗОРЫ

Шипелин В.А., Сидорова Ю.С.

Оксилипиды – биологически активные вещества пищи

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Падерин Н.М., Савельев Н.Ю., Попов С.В.

Влияние пектина пажитки *Tanacetum vulgare* L. на тревожность и избыточное потребление мышами сладкой и жирной пищи при моделировании переедания

Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В.

Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии

Яковлева А.В., Яковлев А.А., Лукьянец О.Б., Крылов К.Ю., Шестопалов А.Е.

Факторы, ограничивающие проведение нутритивной поддержки у пациентов в хроническом критическом состоянии

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Куваев Р.О., Яковенко Э.П., Никонов Е.Л., Зайцев С.В., Поспелова Е.Е., Крашенкова А.П.

Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: основные принципы и методология применения

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Серба Е.М., Соколова Е.Н., Римарева Л.В., Фурсова Н.А., Волкова Г.С., Курбатова Е.И., Юраскина Т.В., Абрамова И.М.

Перспективные расы хлебопекарных дрожжей для получения пищевых ингредиентов, обогащенных селеном и хромом

Беляев Н.Г., Тимченко Л.Д., Ржепаковский И.В., Писков С.И., Лодыгин А.Д., Гапонов В.И., Хлебач Т.С.

Остеопротективный эффект хлеба, обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом, при гипостроген-индуцированном остеопорозе у крыс

Тулегенова Д.Е., Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Минбаева Л.С., Бачева И.В.

К вопросу о необходимости оптимизации обеспеченности витамином D с целью иммунопрофилактики

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

Влияние полифенолов ягод черники, сорбированных на гречневой муке, на индуцированные нарушения углеводного обмена у мышей-самцов линии C57BL/6с

REVIEW

6 Shipelin V.A., Sidorova Yu.S.

Oxylipins – biologically active substances of food

6

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

14 Paderin N.M., Saveliev N.Yu., Popov S.V.

The effect of pectin of tansy, *Tanacetum vulgare* L., on anxiety and overeating food rich in fats and sugars in mice in modelling binge eating

14

23 Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V., Medvedeva I.V.

Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from a chronobiological position

23

31 Yakovleva A.V., Yakovlev A.A., Lukyanets O.B., Krylov K.Yu., Shestopalov A.E.

Factors limiting nutritional support for patients in chronic critical illness

31

DIET TREATMENT

38 Kuvaev R.O., Yakovenko E.P., Nikonov E.L., Zaytsev S.V., Pospelova E.E., Krashenkova A.P.

Low Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols (FODMAP) diet in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: basic principles and methodology

38

MICRONUTRIENTS IN NUTRITION

48 Serba E.M., Sokolova E.N., Rimareva L.V., Fursova N.A., Volkova G.S., Kurbatova E.I., Yuraskina T.V., Abramova I.M.

Promising races of baker's yeast for the production of food ingredients enriched with selenium and chromium

48

58 Belyaev N.G., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Piskov S.I., Lodygin A.D., Gaponov V.I., Khlebak T.S.

Osteoprotective effect of bread enriched with protein, dietary fiber, calcium, iron and iodine in hypostrogen-induced osteoporosis among rats

58

70 Tulegenova D.E., Ibrayeva L.K., Rybalkina D.Kh., Minbayeva L.S., Bacheva I.V.

Justification of the need to normalize vitamin D status for immunoprophylaxis

70

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

The impact of bilberry fruits polyphenols, sorbed on buckwheat flour, on the induced disorders of carbohydrate metabolism of male C57BL/6с mice

82

Синявский Ю.А., Сарсембаев Х.С.	91	Sinyavskiy Yu.A., Sarsembayev Kh.S.	91
Разработка и экспериментальная оценка эффективности нового специализированного пищевого продукта на основе сухого кобыльего молока при физической нагрузке		The development and experimental evaluation of the effectiveness of a new specialized food based on dried mare's milk during exercise	
СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ		NUTRITION OF SPORTSMEN	
Артемьева Н.К., Истомин А.В., Лавриченко С.П., Колесникова А.А., Алдарова Л.М.	104	Artemyeva N.K., Istomin A.V., Lavrichenko S.P., Kolesnikova A.A., Aldarova L.M.	104
Анализ адекватности фактического питания спортсменов в условиях тренировочных сборов		Analysis of adequacy of actual nutrition for athletes at training camps	
Макаренко М.А., Малинкин А.Д., Бессонов В.В., Боков Д.О.	113	Makarenko M.A., Malinkin A.D., Bessonov V.V., Bokov D.O.	113
Определение эфиров монохлорпропандиола и глицидиловых эфиров методом длительной щелочной переэтерификации с газовой хроматографией с тандемным масс-спектрометрическим детектированием в пищевых растительных маслах и масложировых продуктах		Alkaline transesterification CG-MS/MS method of monochloropropanediol and glycidyl esters' determination in some edible fats, oils and fat blends on Russian market	
КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ		CONTROL OF FOOD QUALITY AND SAFETY	
Суханова А.М., Перова И.Б., Кошечкина А.С., Рылина Е.В., Тумольская Е.В., Родионова Г.М.	123	Sukhanova A.M., Perova I.B., Koshechkina A.S., Rylina E.V., Tumolskaya E.V., Rodionova G.M.	123
Разработка и валидация методики количественного определения сибутрамина в биологически активных добавках к пище методом высокоэффективной жидкостной хроматографии		Development and validation of methodology of quantitative determination of sibutramine in dietary supplements by high performance liquid chromatography	
ПАМЯТИ ШЕНДЕРОВА БОРИСА АРКАДЬЕВИЧА	130	IN MEMORY OF BORIS A. SHENDEROV	130
УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ» ЗА 2020 г.	132	INDEX OF ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL «PROBLEMS OF NUTRITION» FOR 2020	132

Для корреспонденции

Шипелин Владимир Александрович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-53-68
 E-mail: v.shipelin@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0015-8735>

Шипелин В.А., Сидорова Ю.С.

Оксипилины – биологически активные вещества пищи

Oxylipins – biologically active substances of food

Shipelin V.A., Sidorova Yu.S.

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

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

Оксипилины – биологически активные молекулы, образующиеся во всех аэробных организмах ферментативно, в результате действия свободных радикалов и активных форм кислорода. Значение оксипилинов для растений сравнимо со значением семейства липидных медиаторов эйкозаноидов для животных и человека. В организме человека образование оксипилинов происходит путем ферментативной или неферментативной оксигенации полиненасыщенных жирных кислот семейств ω -6 и ω -3, получаемых с пищей. Являясь «гормонами местного действия», оксипилины участвуют в регуляции процессов воспаления, болевой ответа, клеточной адгезии, миграции и пролиферации, апоптоза, ангиогенеза, регуляции артериального давления, свертываемости крови и проницаемости кровеносных сосудов. Существует гипотеза, что молекулярная структура оксипилинов позволяет позиционировать их как адаптогены и обосновывает использование растений в качестве потенциальных источников оксипилинов в традиционной медицине.

***Цель работы** – краткий аналитический обзор публикаций, характеризующих адаптогенный потенциал и перспективные источники оксипилинов растений, цианобактерий и водорослей.*

***Результаты.** Публикации последнего 10-летия свидетельствуют о повышенном интересе к оксипилинам растений, цианобактерий и водорослей. Всего у растений и грибов известно около 150 оксипилинов и их производных. Из растительных источников оксипилинов особый интерес представляют корень маки перуанской (*Lepidium meyenii*), переступень белый (*Bryonia alba* L.), масло из семян черной смородины (*Ribes nigrum*), а также лакрица (*Glycyrrhiza glabra*). Некоторые макроводоросли способны неферментативно или ферментативно*

Финансирование. Поисково-аналитическая работа проведена за счет средств РФ (грант № 19-16-00107).

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Шипелин В.А., Сидорова Ю.С. Оксипилины – биологически активные вещества пищи // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 6–13. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10073

Статья поступила в редакцию 19.08.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. This work was supported by Russian Scientific Foundation (project N 19-16-00107).

Conflict of interests. Authors declare no conflicts of interest.

For citation: Shipelin V.A., Sidorova Yu.S. Oxylipins – biologically active substances of food. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 6–13. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10073 (in Russian)

Received 19.08.2020. **Accepted** 20.11.2020.

синтезировать множество оксипинов, в том числе противовоспалительные простагландины, резольвины и лейкотриены. Помимо общих окисленных производных жирных кислот макроводоросли также содержат ряд сложных и уникальных оксипинов. В число источников продуцентов оксипинов входят также макроскопические желатиновые колонии цианобактерий пресной воды *Aphanothese sacrum*. Как показал анализ представленных в обзоре публикаций, большинство противовоспалительных и проразрешающих оксипинов обладают антипролиферативными свойствами, имеют адаптогенный потенциал и способны защищать организм на системном уровне, способствуя формированию благоприятного бактериального клиренса.

Заключение. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что растения, водоросли и даже бактерии могут являться перспективным пищевым источником оксипинов как для их использования в нативном виде, так и для направленного выделения из них оксипинов с целью проведения дальнейших исследований их адаптогенного потенциала, кардио- и геропротекторных свойств, а в перспективе установления адекватного уровня их суточного потребления и разработки на их основе специализированных пищевых продуктов различного целевого назначения.

Ключевые слова: биологически активные вещества, адаптогены, оксипины, полиненасыщенные жирные кислоты

Oxylipins are biologically active molecules that are formed in all aerobic organisms enzymatically or as a result of the action of free radicals and reactive oxygen species. The value of oxylipins for plants is comparable to the value of eicosanoids for animals and humans. In the human organism, the oxylipins' formation occurs through enzymatic or non-enzymatic oxygenation of various ω -6 and ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFAs) obtained from food. Being "local hormones", oxylipins are involved in the regulation of inflammation, pain response, cell adhesion, migration and proliferation, apoptosis, angiogenesis, regulation of blood pressure, blood coagulation, and blood vessel permeability. There is a hypothesis that the molecular structure of oxylipins allows them to be positioned as adaptogens and justifies the use of plants as potential sources of oxylipins in traditional medicine.

The aim of this research is a brief analytical review of publications characterizing the adaptogenic potential and promising sources of oxylipins (plant, cyanobacteria, and algae).

Results. The publications of the last decade indicate an increased interest in the oxylipins of plants, cyanobacteria, and algae. In total, about 150 oxylipins and their derivatives are known in plants and fungi. Of the plant sources of oxylipins, Peruvian poppy root (*Lepidium meyenii*), white bryony (*Bryonia alba* L.), blackcurrant seed oil (*Ribes nigrum*), and licorice (*Glycyrrhiza glabra*) are of particular interest. Some macroalgae are capable of non-enzymatically or enzymatically synthesizing a variety of oxylipins, including anti-inflammatory prostaglandins, resolvins, and leukotrienes. In addition, to common oxidized derivatives of fatty acids, macroalgae also contain a number of complex and unique oxylipins. Other sources of oxylipin producers include macroscopic gelatin colonies of freshwater cyanobacteria *Aphanothese sacrum*. As the analysis of the presented in the review publications showed, most anti-inflammatory and pro-resolvent oxylipins have antiproliferative properties, have adaptogenic potential, and can protect the body at the system level, contributing to the formation of favorable bacterial clearance.

Conclusion. The results of numerous studies indicate that plants, algae, and even bacteria can be a promising source of oxylipins, both for their use in their native form and for the targeted isolation of oxylipins from them in order to conduct further studies of their adaptogenic potential, cardio- and geroprotective properties. In the future, establishing the adequate daily intake of these substances and the development on their basis of dietary preventive and specialized products for various purposes will be relevant.

Keywords: biologically active substances, adaptogenes, oxylipins, polyunsaturated fatty acids

Семейство структурно разнообразных оксипинов повсеместно распространено в природе и встречается у животных, растений, бактерий, мхов и водорослей [1]. Оксипины являются биологически активными соединениями, которые образуются в организме млекопитающих путем ферментативной или неферментативной оксигенации различных полиненасыщенных

жирных кислот (ПНЖК) семейства ω -6 (линолевая кислота, дигомо- γ -линоленовая кислота, аденовая кислота и арахидоновая кислота) и семейства ω -3 (α -линоленовая кислота, эйкозапентаеновая кислота и докозагексаеновая кислота), получаемых с пищей. Биологические эффекты свободных оксипинов проявляются в результате их взаимодействия с рецепторами или

внутриклеточными эффекторами и перэтерификацией в липиды [2]. Наиболее часто изучаемыми оксипипинами являются эйкозаноиды – производные арахидоновой кислоты. В числе других оксипипинов могут быть названы октадеканойды – производные линолевой и α -линоленовой кислот, эйкозаноиды – производные дигомо- γ -линоленовой и эйкозапентаеновой кислот и докозаноиды – производные аденовой и докозагексаеновой кислот [3].

Образование оксипипинов у млекопитающих осуществляется в основном при воздействии трех ферментативных систем. Так, при воздействии на ПНЖК циклооксигеназы образуются простагоиды, такие как простагландин D1, D2, D3, дигомо-простагландин D2 и тромбоксаны. Второй липооксигеназный путь приводит к образованию гидроксикарбоновых жирных кислот и их метаболитов, включая лейкотриены, липоксины, резольвины, протектины, марезины, гепоксилины и эоксины. Биологическая активность оксипипинов, образованных по этим двум ферментативным путям, реализуется путем взаимодействия с рецепторами G-белка на поверхности клеток или с внутриклеточными эффекторами, например с рецепторами, активируемыми пролифераторами пероксисом- γ (PPAR- γ) [4]. Третий путь метаболизма ПНЖК с образованием оксипипинов с эпоксигеназной и ω -гидролазной активностями реализуется под воздействием мембраносвязанных форм цитохромов P450 [5, 6]. Эпоксидэйкозатриеновая кислота (EET) синтезируется клетками, экспрессирующими эпоксигеназу цитохрома P450. В качестве субстрата используется арахидоновая кислота. EET высвобождается во внеклеточную жидкость и оказывает паракринное воздействие на другие клетки в локальной среде. Цитозольный белок, связывающий жирные кислоты (FABP), может облегчать поглощение EET и модулировать ее включение в клеточные фосфолипиды и далее стимулировать превращение в дигидроксиэйкозатриеновые кислоты растворимой эпоксидгидролазой. EET также может вызывать аутокринные эффекты посредством аналогичных внутриклеточных или рецептор-опосредованных механизмов. В обоих случаях оксипипины – короткоживущие медиаторы, которые быстро сигнализируют клеткам сосудов, когда нужно удержать соли или стимулировать вазодилатацию в случае EET или вазоконстрикцию в случае дигидроксиэйкозатриеновых кислот.

В одной из последних работ А. Panossian и соавт. [7] исследовали экспрессию генов сигнальных путей, вовлеченных в биосинтез оксипипинов в изолированных клетках головного мозга, под действием традиционных адаптогенных растительных экстрактов из родиолы розовой (*Rhodiola rosea* L.), элеутерококка колючего (*Eleutherococcus senticosus*), индийского женьшеня (*Withania somnifera* L.), рапontiкума сафлоровидного (*Rhaponticum carthamoides*) и переступня белого (*Bryonia alba* L.), двух, предположительно, адаптогенных индивидуальных соединений – куркумина и мелатонина и экстракта босвеллии пильчатой (*Boswellia serrata*),

содержащего в своем составе такой же широкий спектр терпеноидов, как и традиционные адаптогены. Целью работы являлась идентификация растений, потенциально способных избирательно активировать сигнальные пути, вовлеченные в экспрессию противовоспалительных липоксинов, и ингибировать провоспалительные сигнальные пути, вовлеченные в биосинтез лейкотриенов, простагландинов и тромбоксанов. Авторы выяснили, что все протестированные растения повышали экспрессию гена рецептора простагландина E3, а экстракты из *Rhodiola rosea*, *Withania somnifera* и *Eleutherococcus senticosus* подавляли экспрессию ключевых генов биосинтеза лейкотриенов A, B, C, D и E. Общей чертой экстрактов из растений *Boswellia serrata* и *Curcuma longa* являлось подавление экспрессии гена *ALOX12*, регулирующего нейровоспалительные процессы, что свидетельствует об их потенциальном нейрорепротекторном действии. Таким образом, проведенное исследование показало, что традиционные адаптогены, помимо известных для них механизмов проявления биологической активности, участвуют также в регуляции метаболических путей, вовлеченных в продукцию оксипипинов [7].

У растений, некоторых видов водорослей и грибов оксипипины продуцируются в основном в результате окисления ПНЖК (линолевой и линоленовой кислот) липазой, липооксигеназой и группой цитохромов P450 [8].

Биологическая активность

К процессам, регулируемым оксипипинами в организме млекопитающих, относят воспаление, болевой ответ, клеточную адгезию, миграцию и пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, регуляцию артериального давления, свертываемость крови и проницаемость кровеносных сосудов. Оксипипины, биосинтез которых может идти разными путями, а также оксипипины – производные различных ПНЖК могут проявлять как схожие, так и противоположные эффекты [6, 9]. Так, производные арахидоновой кислоты (ω -6 ПНЖК) – такие эйкозаноиды, как, например, простагландин E2 и лейкотриен B4, являются более активными медиаторами тромбоза и воспаления, чем оксипипины – производные ω -3 ПНЖК: простагландин E3 и лейкотриен B5 (метаболизируемые из эйкозапентаеновой кислоты) [10]. В число основных эффектов оксипипинов – производных эйкозапентаеновой и докозагексаеновой ПНЖК входят подавление синтеза метаболитов простагландина E2, уменьшение синтеза тромбоксана A2 (сильнодействующий сосудосуживающий оксипипин и агрегатор тромбоцитов), уменьшение продукции лейкотриена B4 (индуктор воспаления, лейкоцитарного хемотаксиса и адгезии), увеличение содержания тромбоксана A3 (умеренный агрегатор тромбоцитов со слабым сосудосуживающим эффектом), увеличение синтеза простагландина PG13 (активный вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов) и активация лейкотриена B5

(слабый индуктор воспаления и хемотаксический агент) [6, 11]. Кроме того, противовоспалительные оксипилены увеличивают пролиферацию стволовых клеток и восстанавливают до нормальных сигнальные молекулы производных липидов, способствуют синтезу NO и H₂S, стимуляции аутофагии и, как следствие, повышению продолжительности жизни [12]. По сравнению с оксипилинами – производными ω -3 ПНЖК, оксипилены – производные ω -6 ПНЖК проявляют более выраженные воспалительные, сосудосуживающие и пролиферативные эффекты. Исключением являются некоторые простаноиды и/или их метаболиты – липоксины и оксипилены из дигомо- γ -линоленовой и линоленовой кислот. Большинство оксипиленов – производных ω -3 ПНЖК, как правило, проявляют меньшую активность или являются противовоспалительными, проразрешающими, сосудорасширяющими и антипролиферативными. Кроме того, некоторые обладающие противовоспалительными и сосудорасширяющими свойствами оксипилены, образованные под воздействием мембраносвязанных форм цитохромов P450 из эйкозапентаеновой и докозагексаеновой жирных кислот, проявляют большую эффективность, чем их аналоги из арахидоновой кислоты. Оксипилены как специальные проразрешающие медиаторы (резольвины и протектины) [13] защищают организм на системном уровне и способствуют формированию благоприятного бактериального клиренса.

Оксипилены растений

Активация защитных механизмов растений для распознавания потенциальных патогенов и других стрессовых воздействий происходит путем синтеза оксипиленов [14]. Всего у растений и грибов известно около 150 оксипиленов и их производных, действующих в качестве молекулярных сигналов регуляции роста, развития, старения и запрограммированной гибели клеток, участвующих в ответной реакции на воздействие патогенных микроорганизмов, физическое повреждение животными, насекомыми или на абиотические стрессы, например, замораживание-оттаивание [15]. Жасмонаты, производные жасмоновой кислоты, являющиеся фитогормонами – регуляторами роста и развития растений, присутствуют повсеместно в наземных растениях и имеют особое значение. Эти соединения во многом схожи с эйкозаноидами.

В исследовании [16] на модели первичных эпидермальных кератиноцитов было показано, что производные жасмоновой кислоты индуцировали экспрессию основных протеогликанов, чтобы вызвать изменения в структуре гликозаминогликанов – полисахаридов, являющихся основными компонентами клеточной поверхности и участвующих во множестве биологических процессов, в первую очередь в регенерации тканей в естественных условиях.

При исследовании метилжасмоната в качестве противовосопухолевого средства была показана его способность

избирательно индуцировать апоптоз в раковых клетках человека, не затрагивая здоровые [17]. Механизм данного явления по-прежнему не изучен и гипотетически состоит в особенностях экспрессии фермента гексокиназы II в раковых клетках и ее взаимодействия с метилжасмонатом.

Другой растительный оксипилен – брассинолид – имеет способность связываться со стероидным ферментом 5 α -редуктазой человека, преобразующей тестостерон в 5-дигидротестостерон – андроген с самым высоким сродством к рецептору андрогена [18].

Со времен введения термина «адаптоген» [19] проведен очень широкий скрининг лекарственных и пищевых растений с целью выявления их адаптогенных и герпротекторных свойств для использования в качестве лекарственных средств и включения в состав специализированных продуктов профилактической направленности. Гипотеза, что молекулярная структура оксипиленов позволяет позиционировать их как адаптогены [20], обосновывает традиционное использование некоторых семян растений в народной медицине.

Так, сереноя ползучая (*Serenoa repens*), овес посевной (*Avena sativa*), древогубец метельчатый (*Celastrus paniculatus*), крапива двудомная (*Urtica dioica*) и кунжут индийский (*Sesamum indicum*) использовались в различных культурах в качестве «омолаживающего средства» и для приготовления напитков, обладающих анаболическим действием [21]. Семена этих растений являются богатым источником ПНЖК – продуцентов оксипиленов [22, 23]. Корень маки перуанской (*Lepidium meyenii*) – сырье для получения «перуанского женьшеня», применялся в качестве тонизирующего средства и афродизиака, содержащего алкиламидные соединения, представляющие собой сочетание амидов и жирных кислот [18].

Оксипилены, найденные в переступне белом (*Bryonia alba* L.) [18] и в солодке (*Glycyrrhiza glabra*) [24], структурно схожи с лейкотриенами и липоксинами, играющими важную роль в регуляции процессов воспаления, индукции боли и активации иммунитета. Известно также, что солодка проявляет умеренную глюкокортикоидную активность и способность действовать синергично с кортизолом. Другие компоненты солодки, в первую очередь глицирризин, структурно подобный кортикоидам, может связываться с глюко- и минералокортикоидными рецепторами, в некоторой степени имитируя роль эндогенного стероидного гормона. Существует ряд доказательств, указывающих на способность солодки замедлять распад кортизола в печени на его неактивные водорастворимые продукты метаболизма [25]. Тем самым солодка стимулирует анаболическую функцию кортизола в печени – синтез белков и нуклеиновых кислот [26].

Из растительных источников ПНЖК особый интерес представляет масло из семян черной смородины (*Ribes nigrum*), которое потенциально может служить альтернативой рыбьему жиру в качестве источника ПНЖК семейства ω -3 благодаря содержанию α -линоленовой (12,9–

16,2%) и стеариновой (2,7–4,5%) кислот. Масло также богато ПНЖК семейства ω -6: линолевой (40,6–47,5%) и γ -линоленовой (12,6–18,8%) кислотами [27, 28], которые являются прекурсорами дигомо- γ -линоленовой кислоты, метаболизирующейся до противовоспалительных оксипинов – простагландина E1, простагландина F1 α , тромбоксана A1. Дигомо- γ -линоленовая кислота может также незначительно десатурироваться с помощью Δ 5-десатураз до арахидоновой кислоты, однако из-за ограниченной активности Δ 5-десатураз у грызунов и у человека это происходит лишь частично [29, 30]. Увеличение в рационе человека дигомо- γ -линоленовой кислоты по отношению к арахидоновой кислоте может ослабить биосинтез провоспалительных метаболитов последней, т.е. простагландинов 2-й серии, лейкотриенов 4-й серии и фактора активации тромбоцитов, оказывая выраженное противовоспалительное действие у человека [31].

В 2-месячном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 40 здоровых лиц в возрасте старше 65 лет изучали влияние добавки масла из семян черной смородины в сравнении с соевым маслом. Полученные результаты показали умеренное усиление иммунного ответа у потреблявших масло из семян черной смородины на фоне подавления выработки простагландина E2 [30]. Следует отметить, что все ПНЖК восприимчивы к окислению, тем не менее в интактных семенах черной смородины из-за сосуществования с фенольными соединениями, действующими в качестве сильных антиоксидантов, они достаточно стабильны [27].

Богатым источником γ -линолевой кислоты также являются различные растительные масла, такие как масло примулы вечерней (*Oenothera biennis*), масло из семян бурачника (*Borago officinalis*), рапсовое масло (*Brassica napus*), льняное масло (*Linum usitatissimum* L.), конопляное масло (*Cannabis sativa*) и др. [32]. Кроме растительных масел, альтернативными источниками γ -линолевой кислоты являются семена пшеницы, овса и ячменя, полученные методами биолистки [33], а также дуриан [34], спирулина [35] и масла из других водорослей [36].

Оксипиновы цианобактерий и водорослей

Другим перспективным источником оксипинов могут быть некоторые виды цианобактерий и морские водоросли. N. Оку и соавт. в своих работах [37, 38] открыли новый оксипин макролид – сакролид А, обладающий противомикробным действием. Продуктом сакролида А являются макроскопические желатиновые колонии цианобактерий пресной воды *Aphanothese sacrum*, используемые в качестве ингредиента в супах и маринадах либо употребляемые в качестве гарнира для сашими в японской кухне. Помимо антимикробных эффектов в отношении грамположительных бактерий (*Micrococcus luteus*, *Streptomyces*

lividans, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*), дрожжей (*Saccharomyces cerevisiae*) и плесневых грибов *Penicillium chrysogenum*, сакролид А проявлял цитотоксические эффекты в опытах с использованием культуры клеток крысиных фибробластов 3Y1, продемонстрировав антипролиферативные свойства. Некоторые макроводоросли способны неферментативно или ферментативно синтезировать множество оксипинов, в том числе противовоспалительные простагландины, резольвины и лейкотриены. Помимо общих окисленных производных жирных кислот макроводоросли также содержат ряд сложных и уникальных оксипинов. Красные водоросли *Rhodophyta* являются интересной моделью для исследования эволюции метаболизма жирных кислот и адаптогенных функций оксипинов в фотосинтезирующих организмах [39]. Так, съедобные красные водоросли *Gracilaria longissima* содержат множество фитопростанов и фуранов – метаболитов автоокисленной α -линоленовой кислоты. В работе [40] изучали способность этих простагландин-подобных соединений оказывать иммуномодулирующее и противовоспалительное действие в эндотелиальных клетках человека *in vitro*. Авторы установили, что экстракты сырых водорослей, богатые фитопростанами и фуранами, подавляют экспрессию маркеров воспаления – молекул клеточной адгезии ICAM-1 и интерлейкина-6, однако данный результат был специфичен для нескольких типов оксипинов, в то время как другие могли оказывать обратное действие, что указывает на перекрестную реактивность этих соединений с различными рецепторами и требует дальнейших модельных исследований.

Заключение

Несмотря на многочисленные исследования оксипинов, они по-прежнему остаются малоизученными соединениями, так или иначе присутствующими в традиционных пищевых продуктах, ежедневно употребляемых человеком. Изучение новых адаптогенных и других полезных свойств оксипинов имеет определенные перспективы благодаря развитию высокотехнологичных и высокоинформативных методов липидомики, позволяющих выявлять, идентифицировать и тестировать их биологическую активность. Уже сейчас результаты таких исследований свидетельствуют, что различные растения, водоросли и даже бактерии могут являться перспективным пищевым источником «готовых» оксипинов, как для их использования в нативном виде, так и для направленного выделения из них оксипинов с целью проведения дальнейших исследований эффективности проявления их адаптогенного потенциала, кардио- и геропротекторных свойств, а в перспективе установления норм физиологической потребности в этих веществах и разработки на их основе специализированных продуктов различного целевого назначения.

Сведения об авторах

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

E-mail: v.shipelin@yandex.ru

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

Сидорова Юлия Сергеевна (Yulia S. Sidorova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

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

Литература

- Cutignano A., Lamari N., d'Ippolito G., Manzo E., Cimino G., Fontana A. Lipoxygenase products in marine diatoms: a concise analytical method to explore the functional potential of oxylipins // *J. Phycol.* 2011. Vol. 47. P. 233–243.
- Glatz J.F.C., Luiken J.J.F.P. Fatty acids in cell signaling: historical perspective and future outlook // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2014. Vol. 92. P. 57–62. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.02.007i>
- Chavan-Gautam P., Rani A., Freeman D.J. Distribution of fatty acids and lipids during pregnancy // *Adv. Clin. Chem.* 2018. Vol. 84. P. 209–239. DOI: <http://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.12.006>
- Barquissau V., Ghandour R.A., Ailhaud G. et al. Control of adipogenesis by oxylipins, GPCRs and PPARs // *Biochimie.* 2017. Vol. 136. P. 3–11. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.12.012>
- Buczynski M.W., Dumlao D.S., Dennis E.A. Thematic Review Series: Proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology // *J. Lipid Res.* 2009. Vol. 50, N 6. P. 1015–1038. DOI: <http://doi.org/10.1194/jlr.R900004-JLR200>
- Gabbs M., Leng S., Devassy J.G., Monirujjaman M., Aukema H.M. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs // *Adv. Nutr.* 2015. Vol. 6, N 5. P. 513–540. DOI: <http://doi.org/10.3945/an.114.007732>
- Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells // *Phytomedicine.* 2019. Vol. 60. Article ID 152881. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152881>
- Andreou A., Brodhun F., Feussner I. Biosynthesis of oxylipins in non-mammals // *Prog. Lipid Res.* 2009. Vol. 48, N 3–4. P. 148–170. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.02.002>
- Mosblech A., Feussner I., Heilmann I. Oxylipins: structurally diverse metabolites from fatty acid oxidation // *Plant Physiol. Biochem.* 2009. Vol. 47. P. 511–517. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.plaphy.2008.12.011>
- Simopoulos A.P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity // *Nutrients.* 2016. Vol. 8, N 3. P. 128. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu8030128>
- Simopoulos A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases // *Exp. Biol. Med.* (Maywood). 2008. Vol. 233, N 6. P. 674–688. DOI: <http://doi.org/10.3181/0711-MR-311>
- Das U.N. Ageing: is there a role for arachidonic acid and other bioactive lipids? A review // *J. Adv. Res.* 2018. Vol. 11. P. 67–79. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jare.2018.02.004>
- Norling L.V., Ly L., Dalli J. Resolving inflammation by using nutrition therapy: roles for specialized proresolving mediators // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* 2017. Vol. 20, N 2. P. 145–152. DOI: <http://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000353>
- Howe G.A., Schillmiller A.L. Oxylipin metabolism in response to stress // *Curr. Opin. Plant Biol.* 2002. Vol. 5, N 3. P. 230–236. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1369-5266\(02\)00250-9](http://doi.org/10.1016/s1369-5266(02)00250-9)
- Wang T., White P.J. Lipids of the Kernel // *Corn.* 3rd ed. / ed. S.O. Serna-Saldivar. AACC International Press, 2019. P. 337–368. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811971-6.00013-9>
- Henriet E., Jäger S., Tran C. et al. A jasmonic acid derivative improves skin healing and induces changes in proteoglycan expression and glycosaminoglycan structure // *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj.* 2017. Vol. 1861, N 9. P. 2250–2260. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.06.006>
- Zhang M., Zhang M.W., Zhang L., Zhang L. Methyl jasmonate and its potential in cancer therapy // *Plant Signal. Behav.* 2015. Vol. 10, N 9. Article ID e1062199. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592324.2015.1062199>
- Klein R. Phylogenetic and phytochemical characteristics of plant species with adaptogenic properties: Master's Thesis. Bozeman, Montana, 2004.
- Лазарев Н.В., Люблина Е.И., Розин М.А. Состояние неспецифически повышенной сопротивляемости // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 1959. Т. 3, № 4. С. 16–21.
- Panossian A.G. Adaptogens: a historical overview and perspective // *Nat. Pharm.* 2003. Vol. 7, N 4. P. 19–20.
- Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. *Herbal Medicines.* 3rd ed. London : Pharmaceutical Press, 2007. 720 p.
- Marti G., Joulia P., Amiel A. et al. Comparison of the phytochemical composition of *Serenoa repens* extracts by a multiplexed metabolomic approach // *Molecules.* 2019. Vol. 24, N 12. Article ID 2208. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24122208>
- Genva M., Obounou Akong F., Andersson M.X. et al. New insights into the biosynthesis of esterified oxylipins and their involvement in plant defense and developmental mechanisms // *Phytochem. Rev.* 2019. Vol. 18. P. 343–358. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9595-8>
- Akbar S. *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae/Leguminosae) (Syns.: *G. glandulifera* Waldst. & Kit.; *G. hirsuta* Pall.; *G. pallida* Boiss. & Noe; *G. violacea* Boiss. & Noe) // *Handbook of 200 Medicinal Plants.* Cham : Springer, 2020. P. 963–980. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_103
- Redmer J. Adrenal fatigue // *Inegrative Medicine.* 4th ed. / D.B.T. Rakel. Elsevier, 2018. Chapter 39. P. 404–409.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00039-6>
- McCance K.L., Huether S.E. *Pathophysiology. The Biologica Basis for Disease in Adults and Children.* 8th ed. Elsevier, 2019. 1810 p.
- Flores G., Ruiz del Castillo M.L. Enhancement of nutritionally significant constituents of black currant seeds by chemical elicitor application // *Food Chem.* 2016. Vol. 194. P. 1260–1265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.006>
- Tahvonon R.L., Schwab U.S., Linderborg K.M., Mykkänen H.M., Kallio H.P. Black currant seed oil and fish oil supplements differ in their effects on fatty acid profiles of plasma lipids, and concentrations of serum total and lipoprotein lipids, plasma glucose and insulin // *J. Nutr. Biochem.* 2005. Vol. 16, N 6. P. 353–359. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.01.004>

29. de Goede J., Verschuren W.M., Boer J.M., Kromhout D., Geleijnse J.M. Alpha-linolenic acid intake and 10-year incidence of coronary heart disease and stroke in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands // *PLoS One*. 2011. Vol. 6, N 3. Article ID e17967. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017967>
30. Wu D., Meydani M., Leka L.S. et al. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects // *Am. J. Clin. Nutr.* 1999. Vol. 70, N 4. P. 536–543. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.4.536>
31. Wang X., Lin H., Gu Y. Multiple roles of dihomo- γ -linolenic acid against proliferation diseases // *Lipids Health Dis.* 2012. Vol. 11. P. 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-2>
32. Sergeant S., Rahbar E., Chilton F.H. Gamma-linolenic acid, dihomo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes // *Eur. J. Pharmacol.* 2016. Vol. 785. P. 77–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.020>
33. Harwood W.A., Smedley M.A. Barley transformation using biolistic techniques // *Methods Mol. Biol.* 2009. Vol. 478. P. 125–136. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-379-0_8
34. Nasaruddin M.H., Noor Q.I.M.N., Mamat H. Komposisi Proksimat dan Komponen Asid Lemak Durian Kuning (Durio graveolens) Sabah [Proximate and Fatty Acid Composition of Sabah Yellow Durian (Durio graveolens)] // *Sains Malaysiana*. 2013. Vol. 42, N 9. P. 1283–1288. [in Malay]
35. Choopani A., Poorsoltan M., Fazilati M., Latifi, A.M., Salavati H. Spirulina: a source of gamma-linoleic acid and its applications // *J. Appl. Biotechnol. Rep.* 2016. Vol. 3, N 4. P. 483–488.
36. Richardson C.E., Hennebelle M., Otoki Y. et al. Lipidomic analysis of oxidized fatty acids in plant and algae oils // *J. Agric. Food Chem.* 2017. Vol. 65, N 9. P. 1941–1951. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b05559>
37. Oku N., Hana S., Matsumoto M. et al. Two new sacrolide-class oxylipins from the edible cyanobacterium *Aphanothece sacrum* // *J. Antibiot.* 2017. Vol. 70. P. 708–709. DOI: <https://doi.org/10.1038/ja.2017.32>
38. Oku N., Matsumoto M., Yonejima K., Tanei K., Igarashi Y. Sacrolide A, a new antimicrobial and cytotoxic oxylipin macrolide from the edible cyanobacterium *Aphanothece sacrum* // *Beilstein J. Org. Chem.* 2014. Vol. 10. P. 1808–1816. DOI: <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.190>
39. Barbosa M., Valentão P., Andrade P.B. Biologically active oxylipins from enzymatic and nonenzymatic routes in macroalgae // *Marine Drugs*. 2016. Vol. 14, N 1. P. 23. DOI: <https://doi.org/10.3390/md14010023>
40. Martínez Sánchez S., Domínguez-Perles R., Montoro-García S. et al. Bioavailable phytoprostanes and phytofuran from *Gracilaria longissima* have anti-inflammatory effects in endothelial cells // *Food Funct.* 2020. Vol. 11. P. 5166–5178. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0FO00976H>

References

1. Cutignano A., Lamari N., d'Ippolito G., Manzo E., Cimino G., Fontana A. Lipoxygenase products in marine diatoms: a concise analytical method to explore the functional potential of oxylipins. *J Phycol.* 2011; 47: 233–43.
2. Glatz J.F.C., Luiken J.J.F.P. Fatty acids in cell signaling: historical perspective and future outlook. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2014; 92: 57–62. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.plefa.2014.02.007i>
3. Chavan-Gautam P., Rani A., Freeman D.J. Distribution of fatty acids and lipids during pregnancy. *Adv Clin Chem.* 2018; 84: 209–39. DOI: <http://doi.org/10.1016/bs.acc.2017.12.006>
4. Barquissau V., Ghandour R.A., Ailhaud G., et al. Control of adipogenesis by oxylipins, GPCRs and PPARs. *Biochimie*. 2017; 136: 3–11. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.biochi.2016.12.012>
5. Buczynski M.W., Dumlaio D.S., Dennis E.A. Thematic Review Series: Proteomics. An integrated omics analysis of eicosanoid biology. *J Lipid Res.* 2009; 50 (6): 1015–38. DOI: <http://doi.org/10.1194/jlr.R900004-JLR200>
6. Gabbs M., Leng S., Devassy J.G., Monirujjaman M., Aukema H.M. Advances in our understanding of oxylipins derived from dietary PUFAs. *Adv Nutr.* 2015; 6 (5): 513–40. DOI: <http://doi.org/10.3945/an.114.007732>
7. Panossian A., Seo E.J., Efferth T. Effects of anti-inflammatory and adaptogenic herbal extracts on gene expression of eicosanoids signaling pathways in isolated brain cells. *Phytomedicine*. 2019; 60: 152881. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.phymed.2019.152881>
8. Andreou A., Brodhun F., Feussner I. Biosynthesis of oxylipins in non-mammals. *Prog Lipid Res.* 2009; 48 (3–4): 148–70. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.plipres.2009.02.002>
9. Mosblech A., Feussner I., Heilmann I. Oxylipins: structurally diverse metabolites from fatty acid oxidation. *Plant Physiol Biochem.* 2009; 47: 511–7. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.plaphy.2008.12.011>
10. Simopoulos A.P. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. *Nutrients*. 2016; 8 (3): 128. DOI: <http://doi.org/10.3390/nu8030128>
11. Simopoulos A.P. The importance of the omega-6/omega-3 fatty acid ratio in cardiovascular disease and other chronic diseases. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2008; 233 (6): 674–88. DOI: <http://doi.org/10.3181/0711-MR-311>
12. Das U.N. Ageing: is there a role for arachidonic acid and other bioactive lipids? A review. *J Adv Res.* 2018; 11: 67–79. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jare.2018.02.004>
13. Norling L.V., Ly L., Dalli J. Resolving inflammation by using nutrition therapy: roles for specialized proresolving mediators. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20 (2): 145–52. DOI: <http://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000353>
14. Howe G.A., Schillmiller A.L. Oxylipin metabolism in response to stress. *Curr Opin Plant Biol.* 2002; 5 (3): 230–6. DOI: [http://doi.org/10.1016/s1369-5266\(02\)00250-9](http://doi.org/10.1016/s1369-5266(02)00250-9)
15. Wang T., White P.J. Lipids of the Kernel. In: S.O. Serna-Saldivar (ed.). *Corn*. 3rd ed. AACC International Press, 2019: 337–68. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811971-6.00013-9>
16. Henriet E., Jäger S., Tran C., et al. A jasmonic acid derivative improves skin healing and induces changes in proteoglycan expression and glycosaminoglycan structure. *Biochim Biophys Acta Gen Subj.* 2017; 1861 (9): 2250–60. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2017.06.006>
17. Zhang M., Zhang M.W., Zhang L., Zhang L. Methyl jasmonate and its potential in cancer therapy. *Plant Signal Behav.* 2015; 10 (9): e1062199. DOI: <https://doi.org/10.1080/15592324.2015.1062199>
18. Klein R. Phylogenetic and phytochemical characteristics of plant species with adaptogenic properties: Master's Thesis. Bozeman, Montana, 2004.
19. Lazarev N.V., Lyublina E.I., Rozin M.A. The state of non-specifically increased resistance. *Patologicheskaya fiziologiya i experimental'naya terapiya [Pathological Physiology and Experimental Therapy]*. 1959; 3 (4): 16–21. (in Russian)
20. Panossian A.G. Adaptogens: a historical overview and perspective. *Nat Pharm.* 2003; 7 (4): 19–20.
21. Barnes J., Anderson L.A., Phillipson J.D. *Herbal Medicines*. 3rd ed. London: Pharmaceutical Press, 2007: 720 p.
22. Marti G., Joulia P., Amiel A., et al. Comparison of the phytochemical composition of *Serenoa repens* extracts by a multiplexed metabolomic approach. *Molecules*. 2019; 24 (12): 2208. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24122208>
23. Genva M., Obounou Akong F., Andersson M.X., et al. New insights into the biosynthesis of esterified oxylipins and their involvement in plant defense and developmental mechanisms. *Phytochem Rev.* 2019; 18: 343–58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11101-018-9595-8>

24. Akbar S. *Glycyrrhiza glabra* L. (Fabaceae/Leguminosae) (Syns.: *G. glandulifera* Waldst. & Kit.; *G. hirsuta* Pall.; *G. pallida* Boiss. & Noe; *G. violacea* Boiss. & Noe). In: Handbook of 200 Medicinal Plants. Cham: Springer, 2020: 963–80. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-030-16807-0_103
25. Redmer J. Adrenal fatigue (chapter 39). In: D.B.T. Rakel. *Inregenerative Medicine*. 4th ed. Elsevier, 2018: 404–9.e1. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-35868-2.00039-6>
26. McCance K.L., Huether S.E. *Pathophysiology. The Biological Basis for Disease in Adults and Children*. 8th ed. Elsevier, 2019: 1810 p.
27. Flores G., Ruiz del Castillo M.L. Enhancement of nutritionally significant constituents of black currant seeds by chemical elicitor application. *Food Chem*. 2016; 194: 1260–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.09.006>
28. Tahvonon R.L., Schwab U.S., Linderborg K.M., Mykkänen H.M., Kallio H.P. Black currant seed oil and fish oil supplements differ in their effects on fatty acid profiles of plasma lipids, and concentrations of serum total and lipoprotein lipids, plasma glucose and insulin. *J Nutr Biochem*. 2005; 16 (6): 353–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.01.004>
29. deGoedeJ.,VerschurenW.M.,BoerJ.M.,KromhoutD.,GeleijnseJ.M. Alpha-linolenic acid intake and 10-year incidence of coronary heart disease and stroke in 20,000 middle-aged men and women in the Netherlands. *PLoS One*. 2011; 6 (3): e17967. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017967>
30. Wu D., Meydani M., Leka L.S., et al. Effect of dietary supplementation with black currant seed oil on the immune response of healthy elderly subjects. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70 (4): 536–43. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/70.4.536>
31. Wang X., Lin H., Gu Y. Multiple roles of dihomo- γ -linolenic acid against proliferation diseases. *Lipids Health Dis*. 2012; 11: 25. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511X-11-2>
32. Sergeant S., Rahbar E., Chilton F.H. Gamma-linolenic acid, dihomo-gamma linolenic, eicosanoids and inflammatory processes. *Eur J Pharmacol*. 2016; 785: 77–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.020>
33. Harwood W.A., Smedley M.A. Barley transformation using biolistic techniques. *Methods Mol Biol*. 2009; 478: 125–36. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-59745-379-0_8
34. Nasaruddin M.H., Noor Q.I.M.N., Mamat H. Komposisi Proksimat dan Komponen Asid Lemak Durian Kuning (*Durio graveolens*) Sabah [Proximate and Fatty Acid Composition of Sabah Yellow Durian (*Durio graveolens*)]. *Sains Malaysiana*. 2013; 42 (9): 1283–8. [in Malay]
35. Choopani A., Poorsoltan M., Fazilati M., Latifi, A.M., Salavati H. *Spirulina*: a source of gamma-linoleic acid and its applications. *J Appl Biotechnol Rep*. 2016; 3 (4): 483–8.
36. Richardson C.E., Hennebelle M., Otoki Y., et al. Lipidomic analysis of oxidized fatty acids in plant and algae oils. *J Agric Food Chem*. 2017; 65 (9): 1941–51. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b05559>
37. Oku N., Hana S., Matsumoto M., et al. Two new sacrolide-class oxylipins from the edible cyanobacterium *Aphanothece sacrum*. *J Antibiot*. 2017; 70: 708–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/ja.2017.32>
38. Oku N., Matsumoto M., Yonejima K., Tansei K., Igarashi Y. Sacrolide A, a new antimicrobial and cytotoxic oxylipin macrolide from the edible cyanobacterium *Aphanothece sacrum*. *Beilstein J Org Chem*. 2014; 10: 1808–16. DOI: <https://doi.org/10.3762/bjoc.10.190>
39. Barbosa M., Valentão P., Andrade P.B. Biologically active oxylipins from enzymatic and nonenzymatic routes in macroalgae. *Marine Drugs*. 2016; 14 (1): 23. DOI: <https://doi.org/10.3390/md14010023>
40. Martínez Sánchez S., Domínguez-Perles R., Montoro-García S., et al. Bioavailable phytoprostanes and phytofurans from *Gracilaria longissima* have anti-inflammatory effects in endothelial cells. *Food Funct*. 2020; 11: 5166–78. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0FO00976H>

Для корреспонденции

Падерин Никита Михайлович – младший научный сотрудник
отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии
ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН
Адрес: 167982, Российская Федерация, г. Сыктывкар, ГСП-2,
ул. Первомайская, д. 50
Телефон: (8212) 24-10-01
E-mail: paderin_nm@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5313-7105>

Падерин Н.М., Савельев Н.Ю., Попов С.В.

Влияние пектина пижмы *Tanacetum vulgare* L. на тревожность и избыточное потребление мышами сладкой и жирной пищи при моделировании переедания

The effect of pectin of tansy,
Tanacetum vulgare L., on
anxiety and overeating food
rich in fats and sugars in mice
in modelling binge eating

Paderin N.M., Saveliev N.Yu., Popov S.V.

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

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

Психогенное переедание – регулярное потребление сладкой и жирной пищи в течение небольшого промежутка времени. Пищевые волокна, в том числе пектины, значительно снижают субъективное чувство голода и количество съедаемой пищи. В исследованиях, показывающих влияние пищевых волокон на сытость, используются соки или йогурты, в которые добавлены пищевые волокна или киселеобразная пища. При этом недостаточно данных о влиянии пищевых волокон на переедание сладкой и жирной пищи.

Цель работы – определить влияние пектина пижмы на тревожность и переедание мышами сладкой и жирной пищи.

Материал и методы. В исследовании были использованы белые беспородные мыши (n=64) с исходной массой тела $33,3 \pm 0,6$ г, разделенные на 2 группы. У 40 мышей 1-й группы вызвали переедание предъявлением подсолнечной халвы (ПХ) в дополнение к стандартному корму на 1 сут/нед. Определяли энергетическую ценность съеденной пищи и отдельно потребление корма

Финансирование. Исследование было поддержано грантом Уральского отделения Российской академии наук (№ 18-7-8-29).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Падерин Н.М., Савельев Н.Ю., Попов С.В. Влияние пектина пижмы *Tanacetum vulgare* L. на тревожность и избыточное потребление мышами сладкой и жирной пищи при моделировании переедания // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 14–22. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10074

Статья поступила в редакцию 30.06.2020. Принята в печать 20.11.2020.

Funding. The study was supported by a grant from the Urals Branch of the Russian Academy of Sciences (grant 18-7-8-29).

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

For citation: Paderin N.M., Saveliev N.Yu., Popov S.V. The effect of pectin of tansy, *Tanacetum vulgare* L., on anxiety and overeating food rich in fats and sugars in mice in modelling binge eating. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 14–22. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10074 (in Russian)

Received 30.06.2020. Accepted 20.11.2020.

и ПХ. Пектин пажмы в виде водного раствора вводили однократно перорально при помощи пластикового зонда в дозе 50 мг на 1 кг массы тела перед последним предъявлением ПХ. Кровь брали при помощи кардиопункции в конце последнего периода предъявления ПХ. В плазме крови определяли концентрацию инсулина и грелина иммуноферментным методом. У животных 2-й группы, через 24 ч после введения пектина определяли уровень тревожности и депрессии в тестах «открытое поле», «темно-светлая камера», «приподнятый крестообразный лабиринт» и «принудительное плавание». В качестве отрицательного контроля использовали воду, в качестве положительного – имипрамин в дозе 20 мг/кг.

Результаты. Мыши, получившие пектин пажмы, съели в 2,6 раза меньше ПХ в течение 3 ч и в 1,4 раза меньше в течение суток после его перорального введения по сравнению с контролем (введение воды). Пектин пажмы не оказал влияния на количество съеденного стандартного корма ни в течение 3 ч, ни в течение 24 ч после перорального введения. Энергетическая ценность съеденной в течение 3 ч мышами пищи (ПХ и корм) была в 1,9 раза меньше, чем в контроле, однако в течение суток потребление пищи статистически значимо не различалось. Уровень инсулина в крови мышей, получивших пектин пажмы, был в 2,5 раза меньше, а уровень грелина на 25% больше, чем в контроле. У мышей, получивших пектин пажмы, уровень тревожности был ниже: время, проведенное в центральной части открытого поля, в светлой части темно-светлой камеры и в открытых рукавах в приподнятом крестообразном лабиринте было соответственно на 87, 31 и 22% больше, чем в контроле.

Заключение. Однократное введение пектина пажмы уменьшает переедание сладкой и жирной пищи, что приводит к снижению концентрации инсулина. Уровень грелина в крови мышей, получивших пектин пажмы, повышен в конце суток потребления сладкой и жирной пищи. Пектин пажмы уменьшает уровень тревожности у мышей.

Ключевые слова: переедание, сладкая и жирная пища, тревожность, пектин пажмы, инсулин, грелин

Binge eating is repeated episodes of eating large amounts of sweet and fatty food in short periods. Dietary fibers, including pectin, significantly reduce the subjective ratings of hunger, and the amount of food eaten. However, studies showing the effect of dietary fibers on satiety use juices or yoghurts with added dietary fiber, or a kisel-like food. Thus, there is a lack of data on the effect of dietary fibres on binge eating of palatable food.

The aim of the study was to assess the effect of tansy pectin on anxiety and the binge eating of palatable food in mice.

Material and methods. 64 mice weighing 33.3 ± 0.6 g were divided into two groups. Binge eating was induced in forty mice of the first group by consumption of sunflower halva (SH) in addition to regular chow for 24 h once a week. The total energy intake and separately the consumption of regular chow (RC) and SH were monitored. Tansy pectin in the form of an aqueous solution was administered to the mice using a gastric feeding tube (50 mg/kg body weight) before the last presentation of SH. Blood was obtained by cardiac puncture at the end of the last 24 h SH access period. The concentration of insulin and ghrelin in plasma samples were determined by the enzyme immunoassay. In animals of the second group, 24 hours after the administration of pectin, the level of anxiety and depression of mice was assayed with an open field test, a light-dark box test, an elevated plus-maze test, and a forced swim test. Throughout the study, water was used as a negative control, and imipramine at a dose of 20 mg/kg was used as a positive control.

Results. Mice treated with tansy pectin ate 2.6 fold less SH within 3 h and 1.4 fold less within 24 h after oral administration of tansy pectin compared to control (water administration). Consumption of RC did not differ within 3 or 24 h. The total energy intake was 1.9 fold lower within 3 h in mice treated with tansy pectin. Within 24 h after pectin oral administration the total energy intake did not differ from control. Insulin plasma level was 2.5 fold lower and ghrelin plasma concentration was 25% higher in the mice that received pectin compared to control, at the end of the 24 h SH access period. The administration of tansy pectin was found to decrease anxiety-related behaviour in mice. Its administration significantly increased the time spent in the central sector of the open field apparatus by 87%, the time spent in the light area of the light-dark box by 31%, and the time spent on the open arms of the elevated plus maze by 22% compared with the control.

Conclusion. Overall, tansy pectin reduced the binge eating of SH representing highly palatable, sweet, and fatty food. Reduced intake SH lead to a decrease in insulin concentration. Blood level of ghrelin was increased in mice treated with tansy pectin at the end of the sweet and fatty food presentation period. Tansy pectin reduced the level of anxiety in mice.

Keywords: binge-like eating, sweet, and fatty food, anxiety, tansy pectin, insulin, ghrelin

Психогенное переедание – регулярное потребление избыточного количества пищи в течение небольшого промежутка времени, в отсутствие интенсивных физических нагрузок [1]. При психогенном переедании, как правило, потребляется еда с высоким содержанием сахара и жиров [2, 3]. Антидепрессанты показали эффективность в снижении частоты приступов переедания у людей, страдающих психогенным перееданием [4].

Представляет интерес поиск пищевых продуктов, способных изменять пищевое поведение. Известно, что на пищевое поведение может оказывать влияние прием пищевых волокон. Пищевые волокна, в том числе пектины, значительно снижают субъективное чувство голода, а также повышают чувство наполненности желудка

[5]. Считается, что насыщающее действие пищевых волокон обусловлено их способностью образовывать вязкие растворы. Так, показано, что способны вызывать чувство сытости у добровольцев пектины, вязкость которых увеличивается в среде, имитирующей среду желудка [6]. В ряде исследований продемонстрировано влияние пищевых волокон на сытость при их добавлении в соки, йогурты или кисели [7–9]. Ранее нами было обнаружено, что пектин пажмы, формирующий вязкий раствор в среде, имитирующей среду желудка, снижает потребление корма лабораторными мышами [10].

В то же время известно, что пектины оказывают антидепрессантный эффект. Ранее была показана способность пектина женьшеня [11] и цитрусовых пектинов,

Таблица 1. Химическая характеристика пектина пижмы и вязкость его 0,5% водного раствора

Table 1. Chemical characteristics of tansy pectin and the viscosity of its 0.5% aqueous solution

Показатель/Indicator		Значение/Value
Содержание, % Content, %	Галактуроновая кислота/Galacturonic acid	61
	Рамноза/Rhamnose	3,7
	Арабиноза/Arabinose	14,7
	Ксилоза/Xylose	0,4
	Глюкоза/Glucose	0,5
	Галактоза/Galactose	10,2
Степень метилэтерификации, %/Degree of methyl-esterification, %		7
Молекулярная масса, кДа/Molecular weight, kDa		525
Кажущаяся вязкость раствора при 10 с ⁻¹ (η _{app}), мПа×с Apparent viscosity of the solution at 10 s ⁻¹ (η _{app}), mPa×s	Вода/Water	6,2
	Среда, имитирующая желудок (после инкубации в течение 2 ч при 37 °С) Simulated gastric medium (after incubation for 2 hours at 37 °C)	134,7
	Среда, имитирующая тонкую кишку (после последующей инкубации в течение 6 ч при 37 °С) Simulated intestinal medium (after subsequent incubation for 6 hours at 37 °C)	4,3

независимо от степени этерификации [12], снижать уровень депрессии у мышей. Следовательно, можно сформулировать гипотезу: пектины в дополнение к насыщающему эффекту, опосредованному увеличением вязкости пищевого комка, способны снижать количество съедаемой пищи посредством уменьшения уровня тревожности и депрессии. Мы предположили, что такой сочетанный эффект будет проявляться в отношении пищи, способной вызывать психогенное переедание.

Таблица 2. Пищевая ценность стандартного корма для грызунов и подсолнечной халвы

Table 2. Nutritional value of regular chow for rodents and sunflower halva

Нутриент Nutrient	Содержание/Content	
	стандартный корм regular chow	подсолнечная халва sunflower halva
Энергетическая ценность, ккал/г Energy value, kcal/g	3,3	5,7
Белок, %/Protein, %	14,6	13,0
Жиры, %/Fats, %	2,8	37,0
Углеводы, %/Carbohydrates, %	59,0	43,0
Витамины, мг/100 г Vitamins, mg/100 g		
Никотиновая кислота/ Nicotinic acid	3,0	6,4
Токоферол/Tocopherol	5,0	17,8
Тиамин/Thiamine	0,5	0,9
Рибофлавин/Riboflavin	0,6	0,1
Ретинол/Retinol	0,1	0,1
Минеральные вещества, мг/100 г Mineral substances, mg/100 g		
Калий/Potassium	360	352
Магний/Magnesium	51	189
Кальций/Calcium	500	311
Фосфор/Phosphorus	300	298
Натрий/Sodium	103	89
Железо/Iron	4,5	31,2

Цель работы – определить влияние пектина пижмы на тревожность, уровень депрессии и переедание мышами сладкой и жирной пищи.

Материал и методы

В исследовании были использованы белые беспородные мыши (n=64) с исходной массой тела 33,3±0,6 г, которые содержались в пластиковых клетках по 8 особей и имели свободный доступ к пище и питьевой воде. Животные были получены из питомника экспериментальных животных Института биологии Коми НЦ УрО РАН и включены в исследование после 14-дневного карантина. В комнате содержания поддерживалась постоянная температура (25±2 °С) и влажность (55%) при 12-часовом световом периоде (8:00–20:00). Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при Институте физиологии Коми НЦ УрО РАН. Все экспериментальные процедуры проводили с 9:00 до 13:00 ч.

Химическая характеристика пектина пижмы *Tanacetum vulgare* L. была получена ранее [10, 13] и обобщена в табл. 1.

Дизайн исследования. Исследование выполнено в 2 этапа. У части животных вызывали переедание, а у части определяли поведенческие реакции. Водный раствор пектина пижмы (5 мг/см³) объемом 0,30–0,38 см³, в соответствии с массой животных, вводили перорально при помощи пластикового зонда, таким образом, мыши получили пектин в дозе 50 мг на 1 кг массы тела. В качестве отрицательного контроля использовали воду (вводимый объем 0,29–0,42 см³), в качестве положительного контроля – имипрамин в дозе 20 мг/кг (концентрация 3 мг/см³, вводимый объем 0,18–0,21 см³).

Индукция переедания. Для индукции переедания использовали ранее разработанный протокол [1]. Схема индукции переедания показана на рис. 1. Животные в дополнение к стандартному корму на 48 ч получали подсолнечную халву (ПХ). Пищевая ценность стандарт-

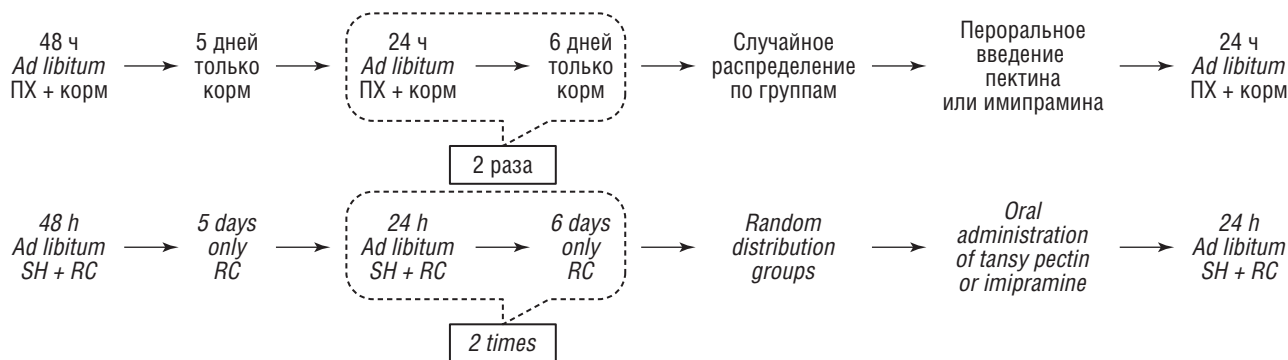


Рис. 1. Схема индукции переедания подсолнечной халвы (ПХ) у мышей

Fig. 1. The scheme of induction of overeating of sunflower halva (SH) in mice

RC – regular chow.

ного корма и ПХ показана в табл. 2. Следующие 5 дней мыши получали только корм. Затем на 24 ч мыши снова получали ПХ, в дополнение к стандартному корму, а следующие 6 дней животные получали только корм. Последние 2 шага повторяли. Перед последним предъявлением ПХ животных случайным образом разделили на экспериментальные группы ($n=8$ в каждой). Животным в 1-й группе перорально вводили воду, во 2-й группе – пектин пажиты и в 3-й группе – имипрамин. Для контроля развития переедания ПХ присутствовали еще 2 группы мышей: мыши 4-й группы на протяжении всего эксперимента получали только стандартный корм, а у животных 5-й группы ПХ присутствовала на протяжении всего эксперимента в дополнение к корму. Общее потребление пищи, потребление стандартного корма или ПХ выражали в килокалориях на 1 г массы тела. Все животные получали неограниченный доступ к питьевой воде и пище.

Кровь забирали при помощи кардиопункции в конце последнего 24-часового периода предъявления ПХ. Плазму крови отделяли центрифугированием при 500g и 4 °C в течение 10 мин. Образцы плазмы хранили при -40 °C до определения содержания инсулина и грелина. Концентрацию гормонов определяли при помощи иммуноферментного анализа с использованием наборов реактивов mouse Ins1/Insulin ELISA Kit и Ghrelin EIA Kit (Sigma-Aldrich, США).

Определение поведенческих реакций. Поведенческие реакции мышей (3 группы, $n=8$ в каждой) определяли в тестах «открытое поле» (ОП), «темно-светлая камера» (ТСК), «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) и «принудительное плавание» (ПП) (рис. 2). Пектин вводили за 24 ч до тестирования. В качестве отрицательного контроля использовали воду. В качестве положительного контроля использовали имипрамин.

Определение уровня тревожности. Тест ОП проводили по методике, описанной ранее [12]. Животное помещали в центр арены и производили видеозапись его поведения в течение 4 мин. Подсчитывали количество пройденных секторов и время, проведенное в центре арены.

Тест ПКЛ проводили по описанной ранее методике [14]. Установка представляет собой крестообразную платформу. Два противоположных рукава платформы с трех сторон окружены стенками высотой 20 см. Два других рукава имеют по краю бортик высотой 0,5 см для предотвращения падения мыши. Определяли количество выходов в открытые рукава платформы и общую продолжительность нахождения в открытых рукавах.

Тест ТСК проводили по ранее описанной методике [14]. Тестирование проводили в прямоугольной арене, состоящей из 2 частей: светлой части, не имеющей крышки, и темной части, закрывающейся крышкой, и разде-

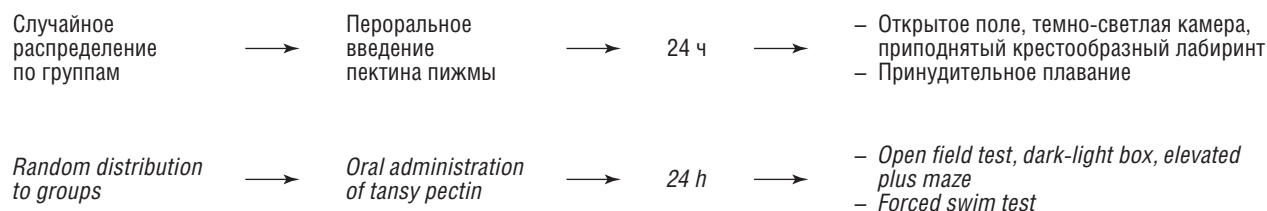


Рис. 2. Схема оценки влияния пектина пажиты на уровень тревожности и депрессии у мышей

Fig. 2. The design for assessing the effect of the tansy pectin on the level of anxiety and depression in mice

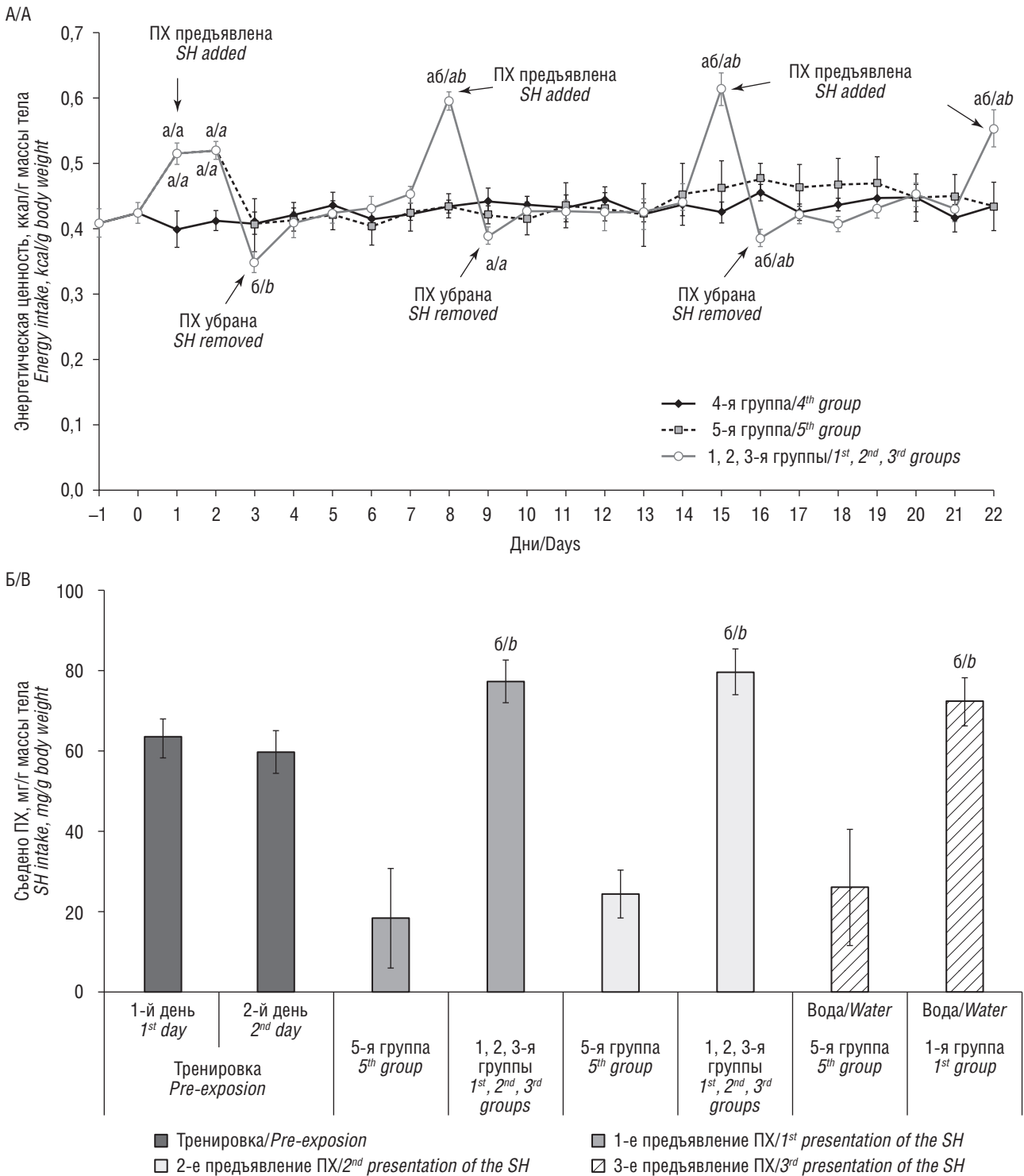


Рис. 3. Энергетическая ценность потребляемой ежесуточно пищи в течение эксперимента (А) и потребление подсолнечной халвы (ПХ) в дни предьявления (Б) ($M \pm m$, $n=8$)

Перед последним предьявлением ПХ мышам 1, 4 и 5-й групп перорально вводили воду. Статистически значимые отличия ($p < 0,05$): а – по сравнению с мышами, получавшими только стандартный корм (4-я группа); б – по сравнению с мышами, имевшими постоянный доступ к ПХ (5-я группа).

Fig. 3. Daily energy intake (A) and consumption of sunflower halva (SH) (B) on the days of its presentation ($M \pm m$, $n=8$)

Water was orally administered immediately prior to the last presentation of SH (groups 1st, 4th and 5th): a – $p < 0.05$ compared with mice fed only regular chow (RC; 4th group); b – $p < 0.05$ compared with mice with continuous access to SH (5th group).

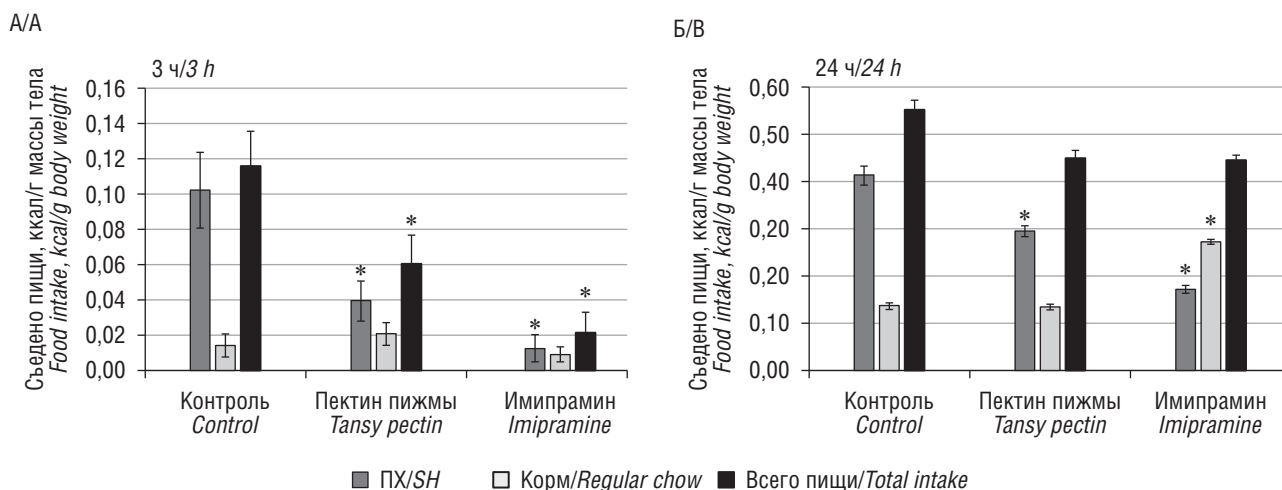


Рис. 4. Потребление пищи после перорального введения пектина пажмы (2-я группа) в течение 3 ч (А) и 24 ч (Б) в день предъявления подсолнечной халвы (ПХ) ($M \pm m$, $n=8$)

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от контроля (1-я группа). Положительный контроль – имипрамин (3-я группа).

Fig. 4. Energy intake 3 h (A) and 24 h (B) after the oral administration of tansy pectin (2nd group) at the day of sunflower halva (SH) presentation ($M \pm m$, $n=8$)

* – $p < 0,05$ compared with the control (1st group). Imipramine was used as a positive control (3rd group).

ленных перегородкой с отверстием для прохода мыши между частями арены. Животное на 5 мин помещали в светлую часть арены, головой в направлении прохода в темную часть. Определяли количество выходов в светлую часть арены и общую продолжительность нахождения в светлой части.

Тесты проводили при освещении 85 люкс. Видеоданные обрабатывали при помощи программного обеспечения RealTimer 1.2 (ООО «НПК Открытая Наука», РФ). Подсчитывали количество пройденных секторов и время, проведенное в центре арены. После каждого теста пол арены протирали 80% этанолом для удаления запаховых меток.

Определение уровня депрессии. Тест ПП проводили по ранее описанной методике [15]. Тестирование проводили в 2-литровых химических стаканах (диаметр – 12 см, высота – 24 см), в которые наливали воду температурой 22 ± 1 °C до глубины в 17 см. Тест проводили в течение 6 мин, со 2-й по 6-ю минуту теста поведение мышей записывали на видеокамеру. Воду меняли после каждого тестирования. Обрабатывали данные при помощи программного обеспечения RealTimer 1.2 (ООО «НПК Открытая Наука», РФ). Определяли продолжительность неподвижности животного во время теста. Животное определялось как неподвижное, если было неподвижно или совершало минимальные движения для удерживания на поверхности воды.

Статистическую обработку результатов осуществляли при помощи U-критерия Манна–Уитни, данные выражали как среднее арифметическое \pm стандартная ошибка среднего.

Результаты

Влияние пектина пажмы на переедание мышами подсолнечной халвы

До перорального введения животные 1, 2, 3-й групп, у которых индуцировали переедание, съедали на 30% ($p < 0,05$) больше пищи в дни предъявления ПХ (рис. 3А) по сравнению как с мышами, которые получали только стандартный корм (4-я группа), так и с животными, имевшими постоянный доступ к ПХ (5-я группа). Животные, которым предъявляли ПХ 1 день в неделю (1, 2 и 3-я группы), съедали в среднем в 3 раза больше ПХ ($p < 0,05$), чем животные 5-й группы, имевшие постоянный доступ к ПХ (рис. 3Б). Пероральное введение воды не изменило пищевое поведение мышей по сравнению с предыдущими измерениями.

В течение 3 ч после перорального введения мыши 2-й группы, получившие пектин пажмы, съели в 2,6 раза меньше ПХ ($p < 0,05$) по сравнению с мышами 1-й группы, получившими воду (рис. 4А). Энергетическая ценность съеденной пищи (ПХ и корм) была в 1,9 раза меньше во 2-й группе по сравнению с таковой у животных 1-й группы. Животные, получившие имипрамин (3-я группа), съели в 8 раз меньше ПХ ($p < 0,05$). Пектин пажмы и имипрамин не влияли на количество съеденного стандартного корма в течение 3 ч после перорального введения.

В течение 24 ч после перорального введения пектина пажмы мыши 2-й группы съели в 1,4 раза меньше ПХ (рис. 4Б; $p < 0,05$). На количество съеденного за сутки стандартного корма пектин пажмы влияния не оказал. Мыши 3-й группы, получившие имипрамин, съели

в 2,4 раза меньше ПХ ($p < 0,05$) и в 2 раза больше стандартного корма ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. Энергетическая ценность съеденной за сутки пищи (халва и корм) не отличается от контроля.

Концентрация гормонов инсулина и грелина

Содержание инсулина и грелина в крови определяли по завершении 24-часового доступа мышей к ПХ. Концентрация инсулина в крови мышей 2-й группы, получивших пектин пажиты, была в 2,5 раза меньше ($p < 0,05$), а в крови мышей 3-й группы, получивших имипрамин, – в 3,7 раза меньше ($p < 0,05$) по сравнению с мышами 1-й группы, получившими воду (рис. 5А). Концентрация грелина (рис. 5Б) в крови животных, получивших пектин пажиты, была на 25% выше ($p < 0,05$), в конце 24-часового периода доступа к ПХ, чем в контроле. Пероральное введение имиπραмина не изменило концентрацию грелина в крови мышей в конце 24-часового периода доступа к ПХ.

Влияние пектина пажиты на поведенческие реакции мышей

Для определения влияния пектина пажиты на уровень тревожности у мышей были проведены тесты ОП, ПКЛ и ТСК (табл. 3). Мыши, получившие пектин пажиты, на 87% ($p < 0,05$) больше времени проводили в центральной части ОП, на 22% ($p < 0,05$) больше времени проводили в открытых рукавах ПКЛ и на 31% ($p < 0,05$) больше времени проводили в светлой части ТСК в сравнении с животными, получившими воду. Пероральное введение имиπραмина (положительный контроль) увеличило на 53% ($p < 0,05$) время, которое мыши проводили в центре ОП, на 22% ($p < 0,05$) время, которое мыши проводят в открытых рукавах ПКЛ, и на 37% ($p < 0,05$) увеличило время, которое мыши проводят в светлой части ТСК в сравнении с контрольными животными.

Для определения влияния пектина пажиты на уровень депрессии у мышей был проведен тест ПП. Пероральное введение пектина пажиты не изменило продолжительность пассивного дрейфа мышей на поверхности воды ($179,6 \pm 17,9$ с) при сравнении с контролем ($159,0 \pm 11,4$ с). Время пассивного дрейфа мышей, получивших имипрамин, было меньше ($125,4 \pm 8,8$ с, $p < 0,05$), чем в контроле.

Обсуждение

Цель данного исследования – определить влияние пектина пажиты на тревожность, уровень депрессии и переедание мышами сладкой и жирной пищи.

Результаты оценки влияния пектина пажиты на потребление ПХ в течение 3 ч после его введения согласуются с ранее полученными данными. Было показано, что в течение 1 ч мыши съедают меньше корма и проводят меньше времени за его потреблением через 2 ч после перорального введения раствора пектина пажиты [10]. Таким образом, повышение вязкости химуса может предотвратить первоначальное переедание сладкой и жирной пищи. Однако затруднительно объяснить снижение количества съеденной ПХ в течение 24 ч после перорального введения пектина пажиты влиянием его физико-химических свойств. Известно, что время транзита пектина пажиты по желудочно-кишечному тракту мышей не превышает 4 ч [10]. Кроме того, мыши, получившие пектин, как в начальные 3 ч, так и в течение суток не изменили потребление стандартного корма, только количество ПХ было уменьшено. Вероятно, желание есть сладкую и жирную пищу было изменено у мышей, получивших пектин.

Психогенное переедание мотивировано получением удовольствия, а не метаболическими потребностями [16]. Известно, что чрезмерное потребление сладкой и жирной пищи связано с потребностью получения

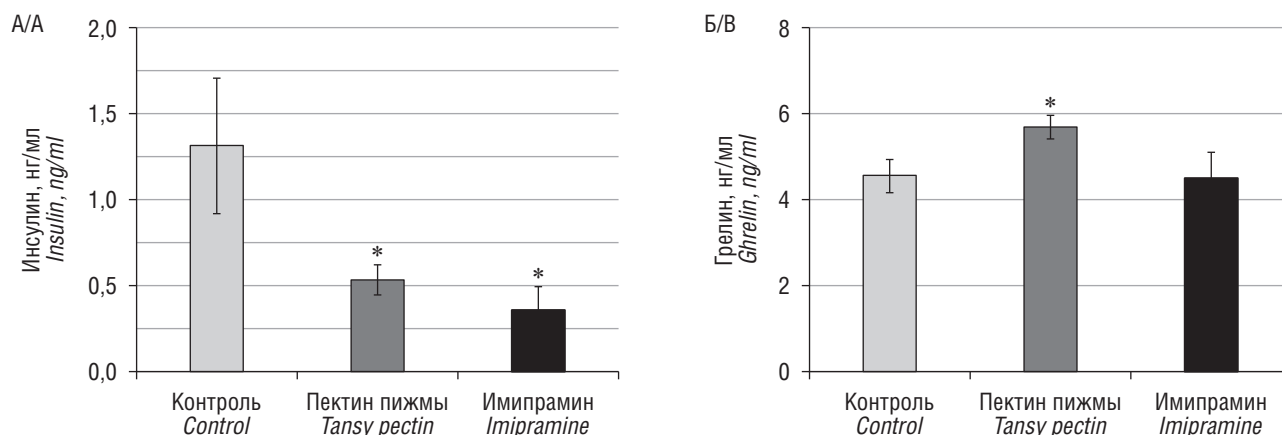


Рис. 5. Концентрация инсулина (А) и грелина (Б) в крови мышей в конце дня предъявления подсолнечной халвы (ПХ) ($M \pm m$, $n=8$)

* – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от контроля (1-я группа). Положительный контроль – имипрамин (3-я группа).

Fig. 5. Blood concentrations of insulin (A) and ghrelin (B) in the mice at the end of the sunflower halva (SH) access period ($M \pm m$, $n=8$)

* – $p < 0.05$ compared with the control (group 1st). Imipramine was used as a positive control (group 3rd).

Таблица 3. Влияние пектина пажмы на уровень тревожности у мышей ($M \pm m$, $n=8$)Table 3. Influence of tansy pectin on the level of anxiety in mice ($M \pm m$, $n=8$)

Показатель/Indicator	Группа животных/Group of animals		
	контроль control	пектин пажмы tansy pectin	имипрамин imipramine
Время в центре «открытого поля», с Time in the center of the open field, s	4,6±0,5	8,6±2,0*	7,0±1,4*
Время в открытых рукавах «приподнятого крестообразного лабиринта», с Time in the open arms of the elevated plus maze, s	146,5±5,2	179,4±18,0*	178,7±12,1*
Время в светлой части «темно-светлой камеры», с Time in the light part of the light-dark box, s	137,7±13,0	179,9±9,3*	188,0±16,6*

Примечание. * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от контроля (вода). Положительный контроль – имипрамин.
Note. * – $p < 0.05$ compared with the control (water). Imipramine was used as a positive control.

эмоционального удовлетворения или при переживании негативных эмоций [2, 3, 17]. Показано, что ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина эффективны при лечении психогенного переживания у людей [4], а также в подавлении переживания у грызунов [18]. Имипрамин, использованный в исследовании в качестве положительного контроля, является ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина [19]. У мышей, получивших имипрамин, уровень тревожности и депрессии ниже, чем в контроле, что привело к уменьшению потребления ПХ. Таким образом, было ожидаемо, что имипрамин (антидепрессант) значительно снизит гедоническую ценность ПХ. Пектин пажмы в нашем исследовании оказал влияние только на уровень тревожности у мышей, но не изменил уровень депрессии, что, вероятно, и привело к несколько менее сильному влиянию на потребление ПХ.

Снижение концентрации инсулина в крови мышей, получивших пектин или имипрамин, являлось следствием сниженного потребления ПХ. Мы не определяли концентрацию глюкозы в крови, так как для этого необходимо взятие крови натощак, а по условию эксперимента животные не ограничивались в потреблении корма и ПХ. Тем не менее уровень инсулина, по-видимому, отражает концентрацию глюкозы в крови.

Высокая концентрация грелина при уменьшенном потреблении ПХ в крови мышей, получивших пектин, не была неожиданным результатом. Показано, что пище-

вые волокна могут увеличивать уровень грелина, что, однако, не приводит к повышению потребления пищи и не зависит от физико-химических свойств пищевых волокон [20]. Также показано, что уровень грелина у больных анорексией женщин повышен по сравнению с показателями как здоровых женщин, так и пациентов, страдающих булимией или психогенным переживанием [21]. Известно, что лекарственные препараты с антидепрессантным действием эффективны в снижении частоты приступов переживания у людей, страдающих психогенным переживанием [4]. Таким образом, мы предполагаем, что уменьшение количества съеденной ПХ в течение 24 ч можно объяснить снижением тревожности у мышей. Ранее была показана способность пектинов изменять поведенческие реакции мышей: улучшать запоминание новой информации и снижать уровень депрессии [11, 12].

Заключение

Пектин пажмы снижает переживание сладкой и жирной пищи, что, по-видимому, связано с его способностью снижать уровень тревожности у мышей. Уменьшение потребления сладкой и жирной пищи приводит к уменьшению концентрации инсулина в крови. Уровень грелина в крови мышей, получивших пектин пажмы, повышен в конце суток потребления сладкой и жирной пищи.

Сведения об авторах

ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация):

Падерин Никита Михайлович (Nikita M. Paderin) – младший научный сотрудник отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии

E-mail: paderin_nm@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5313-7105>

Савельев Никита Юрьевич (Nikita Yu. Saveliev) – старший лаборант отдела молекулярной иммунологии и биотехнологии

E-mail: Savela.07@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5536-5846>

Попов Сергей Владимирович (Sergey V. Popov) – доктор биологических наук, доцент, заведующий отделом молекулярной иммунологии и биотехнологии

E-mail: s.v.popov@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1763-8898>

Литература/References

1. Newmyer B.A., Whindleton C.M., Srinivasa N., et al. Genetic variation affects binge feeding behavior in female inbred mouse strains. *Sci Rep.* 2019; 9: 15709. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51874-7>
2. Moss R.H., Conner M., O'Connor D.B. Exploring the effects of positive and negative emotions on eating behaviours in children and young adults. *Psychol Health Med.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1080/13548506.2020.1761553>
3. Nightingale B.A., Cassin S.E. Disordered Eating Among Individuals with Excess Weight: a review of recent research. *Curr Obes Rep.* 2019; 8: 112–27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13679-019-00333-5>
4. Milano W., Capasso A. Psychopharmacological options in the multidisciplinary and multidimensional treatment of eating disorders. *Open Neurol J.* 2019; 13: 22–31. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874205X01913010022>
5. Wanders A.J., Feskens E.J.M., Jonathan M.C., et al. Pectin is not pectin: A randomized trial on the effect of different physicochemical properties of dietary fiber on appetite and energy intake. *Physiol Behav.* 2014; 128: 212–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2014.02.007>
6. Logan K., Wright A.J., Goff H.D. Correlating the structure and in vitro digestion viscosities of different pectin fibers to in vivo human satiety. *Food Funct.* 2015; 6: 62–70. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4fo00543k>
7. Marciari L., Gowland P.A., Spiller R.C., et al. Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2001; 280: G1227–33. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2001.280.6.G1227>
8. Perrigue M.M., Monsivais P., Drewnowski A. Added soluble fiber enhances the satiating power of low-energy-density liquid yogurts. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109: 1862–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jada.2009.08.018>
9. Wanders A.J., Mars M., Borgonjen-van den Berg K.J., et al. Satiety and energy intake after single and repeated exposure to gel-forming dietary fiber: post-ingestive effects. *Int J Obes.* 2014; 38: 794–800. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2013.176>
10. Paderin N.M., Vityazev F.V., Saveliev N.Yu., et al. Effect of pectin of tansy, *Tanacetum vulgare* L., on feeding behaviour and food intake in mice. *J Func Foods.* 2018; 47: 66–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.05.040>
11. Wang N., Wang X., He M., et al. Ginseng polysaccharides: a potential neuroprotective agent. *J Ginseng Res.* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgr.2020.09.002>
12. Paderin N.M., Popov S.V. The effect of dietary pectins on object recognition memory, depression-like behaviour, and IL-6 in mouse hippocampi. *J Funct Food.* 2018; 43: 131–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.02.015>
13. Popov S.V., Markov P.A., Patova O.A., et al. In vitro gastrointestinal-resistant pectin hydrogel particles for β -glucuronidase adsorption. *J Biomater Sci Polym Ed.* 2017; 28: 293–311. DOI: <https://doi.org/10.1080/09205063.2016.1268461>
14. Fajemiroye J.O., Galdino P.M., De Paula J.A.M., et al. Anxiolytic and antidepressant like effects of natural food flavour (E)-methyl isoeugenol. *Food Funct.* 2014; 5: 1819–28. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4fo00109e>
15. Wang J., Flaisher-Grinberg S., Li S., et al. Antidepressant-like effects of the active acidic polysaccharide portion of ginseng in mice. *J Ethnopharmacol.* 2010; 132: 65–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.07.042>
16. Espinosa-Carrasco J., Burokas A., Fructuoso M., et al. Time-course and dynamics of obesity-related behavioral changes induced by energy-dense foods in mice. *Addict Biol.* 2018; 23 (2): 531–43. DOI: <https://doi.org/10.1111/adb.12595>
17. Camilleri G.M., Mejean C., Kesse-Guyot E., et al. The associations between emotional eating and consumption of energy-dense snack foods are modified by sex and depressive symptomatology. *J Nutr.* 2014; 144 (8): 1264–73. DOI: <https://doi.org/10.3945/jn.114.193177>
18. Xu P., He Y., Cao X., et al. Activation of serotonin 2C receptors in dopamine neurons inhibits binge-like eating in mice. *Biol Psychiatry.* 2017; 81: 737–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2016.06.005>
19. Gillman P.K. Tricyclic antidepressant pharmacology and therapeutic drug interactions updated. *Br J Pharmacol.* 2007; 151: 737–48. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707253>
20. Willis H.J., Thomas W., Eldridge A.L., et al. Increasing doses of fiber do not influence short-term satiety or food intake and are inconsistently linked to gut hormone levels. *Food Nutr Res.* 2010; 54: 5135. DOI: <https://doi.org/10.3402/fnr.v54i0.5135>
21. Troisi A., Di Lorenzo G., Lega I., et al. Plasma ghrelin in anorexia, bulimia, and binge-eating disorder: relations with eating patterns and circulating concentrations of cortisol and thyroid hormones. *Neuroendocrinology.* 2005; 81: 259–66. DOI: <https://doi.org/10.1159/000087923>

Для корреспонденции

Южакова Анна Евгеньевна – врач-эндокринолог
 ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-
 диагностический центр»
 Адрес: 625000, Российская Федерация, г. Тюмень,
 ул. Мельникайте, д. 117
 Телефон: (3452) 500-787
 E-mail: agamzina@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9790-6885>

Южакова А.Е.¹, Нелаева А.А.², Хасанова Ю.В.², Медведева И.В.²

Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии

Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from a chronobiological position

Yuzhakova A.E.¹, Nelaeva A.A.²,
 Khasanova Yu.V.², Medvedeva I.V.²

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения Тюменской области «Многопрофильный консультативно-диагностический центр», 625007, г. Тюмень, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, г. Тюмень, Российская Федерация

¹ Multidisciplinary Consultative and Diagnostic Center, 625007, Tyumen, Russian Federation

² Tyumen State Medical University, 625023, Tyumen, Russian Federation

Неуклонный рост распространенности нарушений углеводного обмена тесно связан с избыточной массой тела и ожирением, которые, в свою очередь, сопряжены с малоподвижным образом жизни, нерациональным питанием и нарушением сна, что может приводить к дисфункции циркадных ритмов и уменьшению выработки гормона мелатонина.

Цель работы – выявление наиболее значимых факторов риска нарушений углеводного обмена у пациентов с ожирением с позиций хронобиологии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов с ожирением I степени [индекс массы тела (ИМТ) = $31,35 \pm 3,80$ кг/м²] с ранними нарушениями углеводного обмена (РНУО), сахарным диабетом 2 типа (СД2) (длительность заболевания – до 5 лет) и без нарушений углеводного обмена (в каждой группе по 40 человек) в возрасте 40–69 лет, с преобладанием лиц женского пола (75%). Были проанализированы дневники питания пациентов (за 24 ч) и тесты Хорна–Остберга. В плазме венозной крови определяли уровни глюкозы натощак, гликированного гемоглобина, лептина, инсулина; вычисляли индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR), измеряли антропометрические показатели, базальную температуру тела (БТ).

Результаты и обсуждение. Пациенты 3 групп были сопоставимы по возрасту, полу, ИМТ. У пациентов отмечалось нерациональное распределение количества употребляемых калорий в течение дня, частые приемы пищи, прослеживалась тенденция к позднему завтраку (9:30–10:00) и ужину (19:00–20:00). Во всех

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В. Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 23–30. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10075

Статья поступила в редакцию 16.09.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V., Medvedeva I.V. Risk factors for carbohydrate metabolism disorders from a chronobiological position. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 23–30. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10075 (in Russian)

Received 16.09.2020. **Accepted** 20.11.2020.

3 группах определяли лептино- и инсулинорезистентность, а в группе пациентов с СД2 – лептино- и инсулинодефицит, что подтверждается наличием отрицательных корреляций между концентрацией инсулина и потреблением энергии ($r=-0,817, p<0,001$) и углеводов ($r=-0,299, p<0,001$), а также между потреблением углеводов и концентрацией лептина ($r=-0,221, p<0,01$) и HOMA-IR ($r=-0,257, p<0,005$). Продолжительность сна в группах в среднем составила 7 ± 1 ч/сут, а отход ко сну с использованием источников искусственного освещения в среднем осуществлялся в интервале 22:00–23:30, что может приводить к циркадному рассогласованию с прогрессированием инсулинорезистентности. Снижение амплитуды циркадного ритма БТ в группах пациентов с РНУО и СД2, наличие обратной корреляции между БТ и потреблением энергии ($r=-0,531, p<0,0001$) и жиров ($r=-0,533, p<0,0001$), а также положительной корреляции между БТ и потреблением белка ($r=0,533, p<0,0001$) могут свидетельствовать о вовлеченности гормона мелатонина в развитие и прогрессирование нарушений углеводного обмена.

Заключение. К наиболее значимым факторам риска развития нарушений углеводного обмена, сопровождающихся циркадной дисфункцией у обследованных, можно отнести нерациональное распределение энергетической ценности пищи в течение дня, частые приемы пищи, поздний завтрак и ужин, смещение времени отхода ко сну, укорочение продолжительности сна, воздействие искусственного освещения в вечернее время.

Ключевые слова: циркадные ритмы, факторы риска нарушений углеводного обмена

A steady increase in the prevalence of carbohydrate metabolism disorders is closely related to overweight and obesity. Obesity is associated with a sedentary lifestyle, poor diet, sleep disturbance, which can lead to dysfunction of circadian rhythms with a decrease in the production of the hormone melatonin.

The aim of the study is to clarify the most significant risk factors for carbohydrate metabolism disorders in obese patients from the standpoint of chronobiology.

Material and methods. The retrospective study involved 120 patients with obesity (body mass index 31.35 ± 3.80 kg/m²) with early disorders of carbohydrate metabolism (EDCM), type 2 diabetes mellitus (T2DM) and without disorders of carbohydrate metabolism ($n=40$ in each group). The age of the patients was 40–69 years, of which 75% were women and 25% were men. The patients' food diaries (for 24 hours) and Horne–Ostberg tests were analyzed. Fasting glucose, glycated hemoglobin, leptin, insulin were determined in the venous blood plasma; the insulin resistance index (HOMA-IR) was calculated, anthropometric indicators, basal body temperature (BT) were measured.

Results and discussion. Patients of all groups were comparable in age, sex, BMI. The patients had an irrational distribution of the amount of calories consumed during the day, frequent meals, and a tendency to late breakfast (9:30–10:00 h) and dinner (19:00–20:00). In all 3 groups, leptin and insulin resistance was determined. In patients with DM2 leptin and insulin deficiency was revealed, which was confirmed by the presence of negative correlations between insulin concentration and energy consumption ($r=-0.817, p<0.001$) and carbohydrates intake ($r=-0.299, p<0.001$), as well as between carbohydrate intake and leptin concentration ($r=-0.221, p<0.01$) and HOMA-IR ($r=-0.257, p<0.005$). The duration of sleep averaged 7 ± 1 h per day, and bedtime using artificial illumination, on average, varied in the range of 22:00–23:30, which can lead to circadian mismatch, with the progression of insulin resistance. The decrease in the amplitude of the BT circadian rhythm in patients with EDCM and T2DM, as well as the presence of an inverse correlation between BT and energy consumption ($r=-0.531, p<0.0001$) and fat intake ($r=-0.533, p<0.0001$), and a positive correlation between BT and protein consumption ($r=0.533, p<0.0001$), may indicate the involvement of melatonin in the development and progression of disorders of carbohydrate metabolism.

Conclusion. The most significant risk factors for the development of disorders of carbohydrate metabolism, accompanied by circadian dysfunction in the surveyed, include irrational distribution of the energy value of food during the day, frequent meals, late breakfast and dinner; shifting the time of going to bed, shortening the duration of sleep, exposure to artificial lighting in the evening.

Keywords: circadian rhythms, risk factors for carbohydrate metabolism disorders

В Российской Федерации, как и во всем мире, неуклонно растёт распространённость нарушений углеводного обмена. Так, по данным Международной федерации диабета 2019 г., более 463 млн жителей планеты (от 20

до 79 лет) страдают сахарным диабетом (СД) [1]. Общая численность пациентов с СД в Российской Федерации на 01.01.2019 составила 4,5 млн, из них СД 1 типа – 256,2 тыс. (5,6% населения), СД 2 типа (СД2) – 4,24 млн

(92,4%) [2]. В поисках эффективных мер профилактики СД2 большое внимание уделяют ранним нарушениям углеводного обмена (РНУО). По данным Международной федерации диабета 2019 г., в мире у 374 млн человек нарушена толерантность к углеводам, а к 2025 г. прогнозируется увеличение их числа до 472 млн [1].

Известно, что развитие нарушений углеводного обмена тесно связано с избыточной массой тела, ожирением. Жировая ткань – орган, в котором происходит синтез различных гормонов и биологически активных пептидов, таких как лептин, адипонектин и др., влияющих на патогенетические механизмы развития СД2 [3]. Рост заболеваемости ожирением коррелирует с малоподвижным образом жизни, нерациональным питанием и нарушением сна [4]. Так, питание с избыточным потреблением глюкозы и фруктозы провоцирует развитие лептинорезистентности, которое может усугубляться хроническим стрессом с активацией глюкокортикоидов, нарушением циркадных ритмов, с уменьшением продолжительности и качества сна. Поскольку регуляция работы жировой ткани в организме подчиняется циркадным ритмам, лептин играет хрономодулирующую роль в суточных вариациях уровня глюкозы крови и времени потребления пищи [5].

В эпидемиологических исследованиях доказано наличие корреляций между циркадным рассогласованием (вследствие урбанизации и/или посменной работы) и увеличением распространенности ожирения и СД [6]. Таким образом, циркадную дисфункцию можно рассматривать как новый фактор риска метаболических заболеваний [7]. Например, по данным зарубежных исследований, смещение времени приема пищи с раннего на более позднее может провоцировать развитие нарушений углеводного обмена [8]. Поэтому позднее время приема пищи может быть рассмотрено в качестве фактора риска РНУО [9]. Кроме того, распределение калорий между приемами пищи также имеет циркадную зависимость: прием более калорийной пищи в обед и ужин способствует развитию абдоминального ожирения, неалкогольной жировой болезни печени и РНУО [10, 11]. А. Sato и соавт. акцентировали внимание на зависимости концентрации глюкозы от качества пережевывания пищи в разное время суток. Так, тщательное пережевывание пищи (до 40 раз) во время завтрака значительно увеличивает раннюю секрецию инсулина. Данный нюанс может быть использован в дополнение к основным методам профилактики ожирения и СД2 [12].

На метаболизм гормонов в организме влияет не только время приема пищи и ее калорийность, но и воздействие света. Имеются данные, что яркое освещение в дневное время увеличивает секрецию мелатонина в ночные часы, поэтому недостаточно яркий свет днем может ухудшить обмен веществ [13]. И наоборот, вечернее или ночное воздействие яркого света повышает риск развития метаболических заболеваний, так как оно подавляет выработку мелатонина, что влечет существенные изменения гормонального баланса [14, 15]. По данным ряда исследований, избыток жировой ткани

в организме сопряжен с нарушением циркадного ритма сна [16, 17]. Китайские ученые отнесли низкое качество сна и его короткую продолжительность (≤ 6 ч) к факторам, провоцирующим развитие СД2 [18]. Кроме того, такой сон связан с плохим контролем гликемии у пациентов с СД2, так как время отхода ко сну имеет связь с уровнем глюкозы натощак (ГН) и индексом инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Например, чем позднее время отхода ко сну, тем сильнее инсулинорезистентность (ИР) у пациентов с СД2 и без него, поскольку нарушение циркадных ритмов и вынужденное воздействие света в ночное время приводят к уменьшению выработки мелатонина, следовательно, вечернее искусственное освещение можно отнести к дополнительному фактору риска развития нарушений углеводного обмена [19].

Цель данного исследования – определить наиболее значимые факторы риска нарушений углеводного обмена у обследуемых с позиций хронобиологии.

Материал и методы

Проведено ретроспективное исследование, в котором приняли участие 120 пациентов с ожирением I степени [индекс массы тела (ИМТ) = $31,35 \pm 3,80$ кг/м²] с РНУО, СД2 (длительность заболевания – до 5 лет) и без нарушений углеводного обмена (в каждой группе по 40 человек) в возрасте 40–69 лет, с преобладанием лиц женского пола (75%, мужчин – 25%) [20]. Питание оценивали, анализируя дневники питания, заполняемые пациентами в течение 24 ч. В них отражались данные о составе и количестве (в граммах, миллилитрах) всех употребляемых блюд, о кратности и времени приема пищи. Для расчета энергетической ценности рациона применяли таблицы [21]. В рамках амбулаторного приема были проанализированы также тесты Хорна–Остберга (качество сна, хронотип обследуемых, время пробуждения и отхода ко сну) [22]. Пациенты самостоятельно измеряли (в домашних условиях) базальную температуру тела (БТ) в подмышечной впадине (10 мин) в течение 1 сут, в установленное время: 8:00, 11:00, 14:00, 17:00, 19:00, 23:00, 03:00.

Обследование включало определение биохимических показателей: в плазме венозной крови ГН ферментативным методом с использованием гексокиназы на автоматическом анализаторе глюкозы «BIOSEN C_line» (EKF-diagnostic GmbH, Германия), гликированного гемоглобина (HbA1c) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с помощью автоматического анализатора D-10 (BIO-RAD, США), лептина в сыворотке крови иммуноферментным методом, инсулина радиоиммунным методом; индекс HOMA-IR вычисляли по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = (\text{инсулин натощак} \times \text{ГН}) / 22,5.$$

Антропометрические измерения: окружность талии (ОТ) и обхват бедер (ОБ) – проводили с помощью сан-

Энергетическая ценность рационов питания пациентов (в ккал/сут, $M \pm m$)

Energy value of patients' diet (kcal/day, $M \pm m$)

Прием пищи Meal	Контроль Control	Пациенты с ранним нарушениям углеводного обмена Patients with early disorders of carbohydrate metabolism	Пациенты с сахарным диабетом 2 типа Patients with type 2 diabetes mellitus
1-й завтрак/1 st breakfast	1130±50	450±30	633±10
2-й завтрак/2 nd breakfast	620±50	200±30	200±10
Обед/Lunch	980±20	520±20	440±16
Полдник/Afternoon snack	120±20	110±20	220±16
Ужин/Dinner	2000±30	1200±10	330±10
Всего/Daily	4850±100	2480±60	1823±36

тиметровой ленты. От всех участников было получено письменное информированное согласие на проведение исследования.

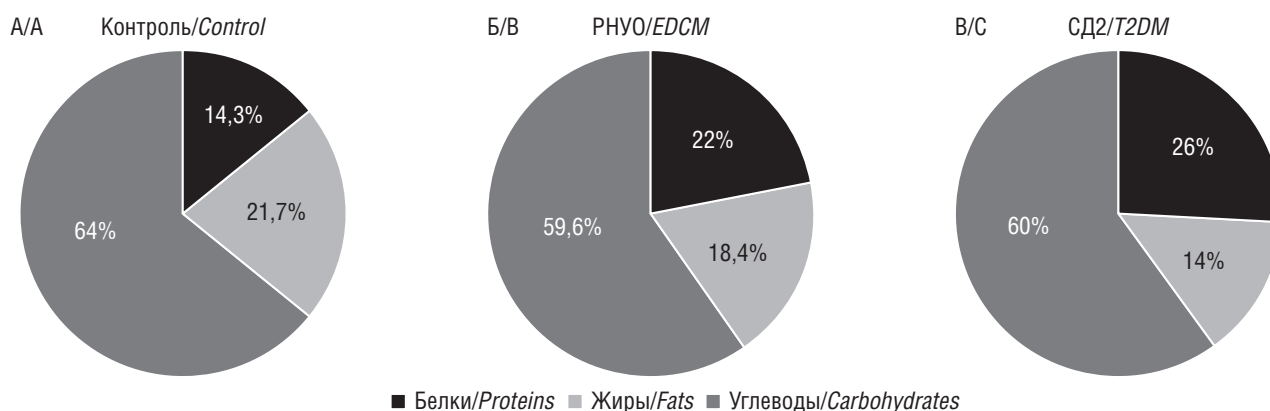
Статистический анализ данных осуществляли с использованием программ IBM SPSS 22.0 (IBM, США) и Statistica 6 с применением непараметрического дисперсионного анализа Краскела–Уоллиса для сравнения выборок, проведением корреляционного анализа Спирмена, а также множественного линейного регрессионного анализа. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Пациенты 3 групп были сопоставимы по возрасту, полу, а также ИМТ. Анализируя суточный рацион питания на основании предоставленных в дневниках пациентов данных, удалось выявить, что энергетическая ценность рациона у пациентов в группе контроля превышала таковую у пациентов с РНУО и СД2 ($p=0,05$)

(см. таблицу). Это можно объяснить желанием пациентов с установленным диагнозом РНУО и СД2 ограничить потребляемое количество калорий с целью наилучшего контроля гликемии в течение дня.

У пациентов контрольной группы и с РНУО распределение калорий в течение дня нерационально и, по-видимому, может быть одним из факторов риска развития СД2, поскольку, по данным литературы, чувствительность к инсулину выше в первой половине дня, а следовательно, стабильнее показатели гликемии, когда 60% калорий употребляется на завтрак и обед, а не на ужин [23]. Соотношение белков, жиров и углеводов в рационе пациентов контрольной группы составило 1:1,5:4,5, в рационе пациентов с РНУО – 1,2:1:3,3, с СД2 – 1,9:1:4,3 (см. рисунок). Во всех группах по мере прогрессирования нарушений углеводного обмена сокращалось количество потребляемых жиров с 21 до 13,8% ($p=0,05$) (вероятно, за счет ограничения суточной калорийности пищи), что может быть неоправданно, учитывая отрицательную корреляцию между потреблением жиров и уровнем HbA1c ($r=-0,544$, $p<0,001$), ГН ($r=-0,692$,



Распределение белков, жиров, углеводов по калорийности в рационах питания пациентов контрольной группы (А), с ранними нарушениями углеводного обмена (Б) и сахарным диабетом 2 типа (В)

РНУО – ранние нарушения углеводного обмена; СД2 – сахарный диабет 2 типа.

Calorie content of proteins, fats and carbohydrates in the diets of patients in the control group (A), with early disorders of carbohydrate metabolism (B) and type 2 diabetes mellitus (C) proteins fats carbohydrates

EDCM – early disorders of carbohydrate metabolism; T2DM – type 2 diabetes mellitus.

$p < 0,001$), инсулина ($r = -0,846$, $p < 0,001$), HOMA-IR ($r = -0,661$, $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r = -0,541$, $p < 0,001$), так как при этом состоянии ИР не становится менее выраженным. А тенденция к увеличению потребления белка с 14 до 21–26% ($p = 0,05$) в данном случае может усугублять состояние ИР, что подтверждается наличием положительной корреляции между содержанием белка в рационе и концентрацией HbA1c ($r = 0,541$, $p < 0,001$), глюкозы крови ($r = 0,735$, $p < 0,001$), инсулина ($r = 0,821$, $p < 0,001$), а также HOMA-IR ($r = 0,761$, $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,435$, $p < 0,001$), ОТ/ОБ ($r = 0,541$, $p < 0,001$). Количество потребляемых углеводов не превышало соответственно 65, 61 и 60,2% от калорийности рациона, при этом преобладали быстроусвояемые мучные изделия, фруктоза.

Для лучшего суточного контроля уровня гликемии при СД Н.Р. Rabinovitz и соавт. рекомендуют употреблять на завтрак продукты, насыщенные белком и жирами, что в свою очередь может привести к снижению уровня HbA1c на 0,32% [24]. В анализируемых дневниках питания, к сожалению, завтрак чаще был представлен продуктами с преобладанием углеводов. G.K.W. Leung и соавт. предположили, что суточные колебания уровня глюкозы в крови зависят от последовательности приема углеводов с разным гликемическим индексом. Так, суточные колебания концентрации глюкозы в крови максимальны при приеме пищи с более высоким содержанием углеводов вслед за приемом пищи с более низким содержанием углеводов [10]. Данный факт в дальнейшем, по-видимому, следует учитывать в рекомендациях по питанию для пациентов с нарушениями углеводного обмена.

Режим питания у обследованных состоял из 3 основных и 2–3 дополнительных приемов пищи, интервалы между ними в среднем не превышали 2–3 ч. Такой режим питания, по данным некоторых зарубежных авторов, поддерживает в организме состояние ИР и лептинорезистентности [10]. Имеются исследования, в которых для оптимального контроля уровня глюкозы крови рекомендуется 3-разовый прием пищи в течение суток, с обязательным завтраком, чтобы не провоцировать усиление ИР и не повышать уровень постпрандиальной гликемии в обеденные часы (за счет снижения постпрандиальной инсулинемии, увеличения концентрации глюкагона) [5]. В настоящее время нельзя отрицать тот факт, что время приема пищи играет важную роль в поддержании суточного гомеостаза уровня глюкозы крови [16, 25]. В группах обследуемых отмечена тенденция к более позднему завтраку (9:30–10:00) и ужину (19:00–20:00). В свою очередь, это может усугублять состояние ИР и служить еще одним фактором развития нарушений углеводного обмена. Так, в исследовании С. Vandin и соавт. смещение обеда с 13:00 на 16:30 способствовало повышению уровня глюкозы на 46% [8]. В другом исследовании сообщалось, что смещение времени ужина с 19:00 на 22:30 провоцировало состояние гипергликемии не только после ужина, но и после завтрака следующего дня, что сопровождалось повышением суточного уровня глюкозы на 7–8% [26]. Прием пищи в ночное время, даже если он состоит из продуктов с низким гликемическим индексом, способ-

ствует более высокому уровню глюкозы и сопутствующему большому уровню инсулина по сравнению с эквивалентным приемом пищи утром [8].

Известно, что у лиц с ожирением суточные ритмы толерантности к глюкозе, уровни инсулина и периферической чувствительности к инсулину ослаблены, а при развитии СД2 суточный ритм периферической чувствительности к инсулину отсутствует [27]. Так, и у обследованных нами пациентов во всех 3 группах определялись лептинорезистентность и ИР с нарушением гомеостаза глюкозы крови в период бодрствования в группе пациентов с РНУО и на протяжении 24-часового наблюдения в группе пациентов с СД2. При этом в группе пациентов с СД2 по сравнению с РНУО отмечалось развитие инсулино- и лептинодефицита: HOMA-IR составил $4,2 \pm 0,1$ против $2,5 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), а концентрация лептина – $9,15 \pm 0,46$ против $15,63 \pm 0,46$ ($p < 0,001$) [20]. На это могут указывать и полученные отрицательные корреляции в группе пациентов с СД2 между концентрацией инсулина и потреблением энергии ($r = -0,817$, $p < 0,0001$) и углеводов ($r = -0,299$, $p < 0,001$), а также между потреблением углеводов и концентрацией лептина ($r = -0,221$, $p < 0,01$) и HOMA-IR ($r = -0,257$, $p < 0,005$).

Во всех 3 группах продолжительность сна в среднем составила 7 ± 1 ч/сут, отход ко сну в среднем осуществлялся в интервале 22:00–23:30. Известно, что эпизоды позднего засыпания могут приводить к циркадному рассогласованию и усугублять ИР [28]. Фазовые сдвиги во времени сна, даже когда продолжительность сна поддерживается постоянной, также вызывают циркадное смещение, ведущее к метаболической дисфункции. Несвоевременный сон ухудшает уровень глюкозы крови [19]. При смещении суточного ритма отхода ко сну пик мелатонина сдвигается на начало пробуждения, уменьшается общее время сна, а за счет ИР в утренние часы происходит нарастание постпрандиальной гипергликемии в обеденное время. Это объясняется тем, что циркадная система влияет на I фазу секреции инсулина через супрахиазматические ядра (СХЯ) и мелатониновые рецепторы (MT1 и MT2). Таким образом, рост ГН и постпрандиальной гипергликемии на фоне циркадного рассогласования главным образом происходит за счет нарастания ИР, а не из-за снижения функции β -клеток [29]. А продолжительное воздействие искусственного освещения у обследуемых перед сном также может провоцировать смещение циркадных ритмов выработки гормонов. Так, в ряде рандомизированных контролируемых исследований показано, что острое воздействие яркого света (>500–600 люкс) в вечернее время повышает резистентность к инсулину и уровень постпрандиального инсулина, глюкозы [14, 15]. Такие же данные приведены и относительно яркого воздействия синего света (370 люкс) [30]. В поперечном анализе данных более 100 тыс. женщин было установлено, что яркий свет в комнате во время сна был сильно связан с более высокими ИМТ, ОТ и соотношением ОТ/ОБ [31]. Кроме того, повышенная экспозиция к свету в вечернее время (18–38 люкс) была связана с увеличением распространенности СД на 51% [32].

Известно, что цикл свет/темнота – главный внешний синхронизатор циркадной ритмичности гормона мелатонина. Гормон оказывает эффект на системном, тканевом, клеточном и субклеточном уровнях. В целом секреция мелатонина влияет на ритм сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной системы, оказывает благоприятные эффекты на углеводный и жировой обмен. Действие мелатонина максимально выражено в темное время суток в интервале с 2 до 6 ч утра, а минимальные значения регистрируются в вечернее время. Благодаря гипотермическим свойствам мелатонин оказывает прямое влияние на циркадианный ритм БТ тела. Следуя суточному ритму, минимальная БТ отмечается утром, в интервале с 2 до 6 ч, а максимальное значение достигается вечером около 18:00 [20]. Очень часто именно измерение БТ используют в качестве исследования уровня мелатонина в организме человека в связи с доступностью этого метода.

В норме циркадный ритм концентрации глюкозы подобен ритму инсулина: подъем уровня глюкозы в крови совпадает с пробуждением (в результате активации гипоталамо-печеночной связи опосредованно, через мелатонин, с включением глюконеогенеза). Максимальные значения регистрируются в дневное время, минимальные – в ночные часы. Эти колебания согласуются с системой СХЯ и зависят от чувствительности тканей к инсулину (жировая ткань, скелетные мышцы, печень). В целом дневной гомеостаз глюкозы регулируется рецепторами MT1 и MT2, расположенными в поджелудочной железе [29].

У лиц, обследованных нами, в группе контроля и СД2 было выявлено снижение амплитуды циркадного ритма БТ. При РНУО уровень БТ не соответствовал нормальным значениям, а в группе пациентов с СД2 он был выше на протяжении всего дня ($p < 0,0001$), как нами было показано ранее [20]. Во всех 3 группах выявлена обратная корреляция между БТ и потреблением энергии ($r = -0,531$, $p < 0,0001$) и жиров ($r = -0,533$, $p < 0,0001$) и положительная с потреблением белка ($r = 0,533$, $p < 0,0001$), указывающая

на нарушение процессов теплопродукции и теплоотдачи, что в свою очередь может свидетельствовать о вовлеченности гормона мелатонина в развитие и прогрессирование нарушений углеводного обмена. Полученные данные циркадных изменений можно отнести к факторам, провоцирующим прогрессирование ИР с ухудшением гликемического контроля. В совокупности такие данные показывают, что циркадная система играет всепроникающую роль в регулировании метаболизма в организме человека.

Выводы

К наиболее значимым факторам риска развития нарушений углеводного обмена, сопровождающихся циркадной дисфункцией у обследованных, можно отнести следующие.

1. Нарушения питания – частые приемы пищи, смещение времени приема пищи, с поздним завтраком и ужином, нерациональное распределение энергетической ценности пищи в течение дня, избыток в рационе белка и быстроусвояемых углеводов, включая фруктозу, несоблюдение последовательности приема продуктов с различным гликемическим индексом. Это усугубляет состояние ИР и лептинорезистентности как у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена, так и с РНУО, а у больных СД2 может провоцировать развитие дефицита инсулина и лептина.

2. Нарушение сна с укорочением его продолжительности, смещением времени отхода ко сну и воздействием искусственного освещения в вечернее время смещает циркадные ритмы сна, провоцирует избыточное накопление жировой ткани, нарушает ритмичную секрецию мелатонина, что провоцирует нарушение контроля за уровнем гликемии в течение суток не только у пациентов с СД2, но уже и при РНУО.

Сведения об авторах

Южакова Анна Евгеньевна (Anna E. Yuzhakova) – врач-эндокринолог ГАУЗ ТО «Многопрофильный консультативно-диагностический центр» (Тюмень, Российская Федерация)

E-mail: agamzina@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9790-6885>

Нелаева Алсу Асатовна (Alsu A. Nelayeva) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий курсом эндокринологии кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (Тюмень, Российская Федерация)

E-mail: alsu.nelayeva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0823-2538>

Хасанова Юлия Валерьевна (Yuliya V. Khasanova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (Тюмень, Российская Федерация)

E-mail: khasanova76@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9885-8029>

Медведева Ирина Васильевна (Irina V. Medvedeva) – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом эндокринологии и клинической фармакологии, ректор ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России (Тюмень, Российская Федерация)

E-mail: tgmu@tyumsmu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0955-5876>

Литература

1. IDF Diabetes Atlas. 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й вып. доп. Москва : Принт, 2019. 211 с. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
3. Onalapo A.Y., Onalapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: examining melatonin's roles in prophylaxis and management // *World J. Diabetes*. 2018. Vol. 9, N 7. P. 99–114. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>
4. Kiehn J.T., Koch C.E., Walter M., Brod A., Oster H. Circadian rhythms and clocks in adipose tissues: current insights // *Chronophysiol. Ther.* 2017. Vol. 7. P. 7–17. DOI: <https://doi.org/10.2147/CPT.S116242>
5. Nas A., Mirza N., Hägele F., Kahlhöfer J., Keller J., Rising R. et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk // *Am. J. Clin. Nutr.* 2017. Vol. 105, N 6. P. 1351–1361. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151332>
6. Bass J., Takahashi J.S. Circadian integration of metabolism and energetics // *Science*. 2010. Vol. 330. P. 1349–1354. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1195027>
7. Li M.D., Li C.M., Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease // *Yale J. Biol. Med.* 2012. Vol. 85. P. 387–401.
8. Bandin C., Scheer F.A., Luque A.J., Ávila-Gandía V., Zamora S., Madrid J.A. et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: a randomized, crossover trial // *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015. Vol. 39, N 5. P. 828–833. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.182>
9. Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C.M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans // *Metabolism*. 2018. Vol. 84. P. 11–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
10. Leung G.K.W., Huggins C.E., Bonham M.P. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38, N 1. P. 465–471. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.010>
11. Ando T., Nakae S., Usui C., Yoshimura E., Nishi N., Takimoto H. et al. Effect of diurnal variations in the carbohydrate and fat composition of meals on postprandial glycemic response in healthy adults: a novel insight for the second-meal phenomenon // *Am. J. Clin. Nutr.* 2018. Vol. 108, N 2. P. 332–342. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy086>
12. Sato A., Ohtsuka Y., Yamanaka Y. Morning mastication enhances postprandial glucose metabolism in healthy young subjects // *Tohoku J. Exp. Med.* 2019. Vol. 249, N 3. P. 193–201. DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.249.193>
13. Fukushige H., Fukuda Y., Tanaka M., Inami K., Wada K., Tsumura Y. et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night // *J. Physiol. Anthropol.* 2014. Vol. 33, N 1. P. 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-33>
14. Albreiki M.S., Middleton B., Hampton S.M. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants // *Endocr. Connect.* 2017. Vol. 6, N 2. P. 100–110. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0097>
15. Gil-Lozano M. et al. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. Vol. 310, N 1. P. E41–E50. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2015>
16. Sridhar G.R., Sanjana N.S. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes // *World J. Diabetes*. 2016. Vol. 7. P. 515–522. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i19.515>
17. Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge // *Physiol. Rev.* 2013. Vol. 93. P. 107–135. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2012>
18. Lou P., Chen P., Zhang L., Zhang P., Yu J., Zhang N. et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: a population-based cross-sectional survey // *BMJ*. 2012. Vol. 2. P. 956. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000956>
19. Leproult R., Holmback U., Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss // *Diabetes*. 2014. Vol. 63, N 6. P. 1860–1869. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-1546>
20. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Развитие нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии // *Медицинский совет*. 2018. № 4. С. 42–47. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-42-47>
21. Барановский А.Ю., Пальгова Л.К., Кондрашина Э.А., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В., Назаренко Л. и др. Диетология : руководство. 5-е изд. Санкт-Петербург : Питер, 2017. 1104 с.
22. Цибульская Н.Ю., Поликарпов Л.С., Петрова М.М. Клинико-гемодинамическая характеристика больных гипертензивной болезнью с различными суточными биоритмами // *Сибирский медицинский журнал (Томск)*. 2013. Т. 28, № 1. С. 34–38.
23. Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J., Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome // *Clin. Sci. (Lond.)*. 2013. Vol. 125, N 9. P. 423–432. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20130071>
24. Rabinovitz H.R., Boaz M., Ganz T., Jakubowicz D., Matas Z., Madar Z. et al. Big breakfast rich in protein and fat improves glycemic control in type 2 Diabetics // *Obesity (Silver Spring)*. 2014. Vol. 22, N 5. P. E46–E54. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20654>
25. Cribbet M.R., Logan R.W., Edwards M.D., Hanlon E., Bien Peek C., Stubblefield J.J. et al. Circadian rhythms and metabolism: from the brain to the gut and back again // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2016. Vol. 1385. P. 21–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13188>
26. Sato M., Nakamura K., Ogata H., Miyashita A., Nagasaka S., Omi N. et al. Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism // *Obes. Res. Clin. Pract.* 2011. Vol. 5, N 3. P. e169–e266. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.02.001>
27. Carrasco-Benso M.P., Rivero-Gutierrez B., Lopez-Minguez J., Anzola A., Diez-Noguera A., Madrid J.A. et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin Sensitivity // *FASEB J.* 2016. Vol. 30, N 9. P. 3117–3123. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201600269RR>
28. McHill A.W., Melanson E.L., Higgins J., Connick E., Moehlman T.M., Stothard E.R. et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, N 48. P. 17 302–17 307. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1412021111>
29. Hutchison A.T., Wittert G.A., Heilbronn L.K. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism // *Nutrients*. 2017. Vol. 9. P. E222. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030222>
30. Cheung I.N., Zee P.C., Shalman D., Malkani R.G., Kang J., Reid K.J. Morning and evening blue-enriched light exposure alters metabolic function in normal weight adults // *PLoS One*. 2016. Vol. 11, N 5. Article ID e0155601. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155601>
31. McFadden E., Jones M.E., Schoemaker M.J., Ashworth A., Swerdlow A.J. The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the breakthrough generations study // *Am. J. Epidemiol.* 2014. Vol. 180, N 3. P. 245–250. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu117>
32. Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J., Ikada Y., Kurumatani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly // *Chronobiol. Int.* 2014. Vol. 31, N 3. P. 394–400. DOI: <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.864299>

References

1. IDF Diabetes Atlas. 2019. URL: <https://www.diabetesatlas.org/en/>
2. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. In: I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov (eds). 9th ed. Moscow: Print, 2019: 211 p. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM221S1> (in Russian)
3. Onaolapo A.Y., Onaolapo O.J. Circadian dysrhythmia-linked diabetes mellitus: examining melatonin's roles in prophylaxis and management. *World J Diabetes*. 2018; 9 (7): 99–114. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v9.i7.99>
4. Kiehn J.T., Koch C.E., Walter M., Brod A., Oster H. Circadian rhythms and clocks in adipose tissues: current insights. *Chronophysiol Ther*. 2017; 7: 7–17. DOI: <https://doi.org/10.2147/CPT.S116242>
5. Nas A., Mirza N., Hägele F., Kahlhöfer J., Keller J., Rising R., et al. Impact of breakfast skipping compared with dinner skipping on regulation of energy balance and metabolic risk. *Am J Clin Nutr*. 2017; 105 (6): 1351–61. DOI: <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.151332>
6. Bass J., Takahashi J.S. Circadian integration of metabolism and energetics. *Science*. 2010; 330: 1349–54. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1195027>
7. Li M.D., Li C.M., Wang Z. The role of circadian clocks in metabolic disease. *Yale J Biol Med*. 2012; 85: 387–401.
8. Bandin C., Scheer F.A., Luque A.J., Ávila-Gandía V., Zamora S., Madrid J.A., et al. Meal timing affects glucose tolerance, substrate oxidation and circadian-related variables: a randomized, crossover trial. *Int J Obes (Lond)*. 2015; 39 (5): 828–33. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2014.182>
9. Poggiogalle E., Jamshed H., Peterson C.M. Circadian regulation of glucose, lipid, and energy metabolism in humans. *Metabolism*. 2018; 84: 11–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2017.11.017>
10. Leung G.K.W., Huggins C.E., Bonham M.P. Effect of meal timing on postprandial glucose responses to a low glycemic index meal: a crossover trial in healthy volunteers. *Clin Nutr*. 2019; 38 (1): 465–71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2017.11.010>
11. Ando T., Nakae S., Usui C., Yoshimura E., Nishi N., Takimoto H., et al. Effect of diurnal variations in the carbohydrate and fat composition of meals on postprandial glycemic response in healthy adults: a novel insight for the second-meal phenomenon. *Am J Clin Nutr*. 2018; 108 (2): 332–42. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy086>
12. Sato A., Ohtsuka Y., Yamanaka Y. Morning mastication enhances postprandial glucose metabolism in healthy young subjects. *Tohoku J Exp Med*. 2019; 249 (3): 193–201. DOI: <https://doi.org/10.1620/tjem.249.193>
13. Fukushige H., Fukuda Y., Tanaka M., Inami K., Wada K., Tsumura Y., et al. Effects of tryptophan-rich breakfast and light exposure during the daytime on melatonin secretion at night. *J Physiol Anthropol*. 2014; 33 (1): 33. DOI: <https://doi.org/10.1186/1880-6805-33-33>
14. Albreiki M.S., Middleton B., Hampton S.M. A single night light exposure acutely alters hormonal and metabolic responses in healthy participants. *Endocr Connect*. 2017; 6 (2): 100–10. DOI: <https://doi.org/10.1530/EC-16-0097>
15. Gil-Lozano M., et al. Short-term sleep deprivation with nocturnal light exposure alters time-dependent glucagon-like peptide-1 and insulin secretion in male volunteers. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016; 310 (1): E41–50. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00298.2015>
16. Sridhar G.R., Sanjana N.S. Sleep, circadian dysrhythmia, obesity and diabetes. *World J Diabetes*. 2016; 7: 515–22. DOI: <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i19.515>
17. Eckel-Mahan K., Sassone-Corsi P. Metabolism and the circadian clock converge. *Physiol Rev*. 2013; 93: 107–35. DOI: <https://doi.org/10.1152/physrev.00016.2012>
18. Lou P., Chen P., Zhang L., Zhang P., Yu J., Zhang N., et al. Relation of sleep quality and sleep duration to type 2 diabetes: a population-based cross-sectional survey. *BMJ*. 2012; 2: 956. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2012-000956>
19. Leproult R., Holmback U., Van Cauter E. Circadian misalignment augments markers of insulin resistance and inflammation, independently of sleep loss. *Diabetes*. 2014; 63 (6): 1860–9. DOI: <https://doi.org/10.2337/db13-1546>
20. Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V. Development of carbohydrate metabolism disorder from the perspective of chronobiology. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2018; (4): 42–7. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-4-42-47> (in Russian)
21. Baranovski A.Yu., Pal'gova L.K., Kondrashina E.A., Rayhel'son K.L., Marchenko N.V., Nazarenko L., et al. Nutrition. A guide. 5th ed. Saint Petersburg: Piter, 2017: 1104 p. (in Russian)
22. Tsiulskaya N.Yu., Polikarpov L.S., Petrova M.M. Clinical and hemodynamic characteristics of hypertensive patients with various circadian biorhythms. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal [Siberian Medical Journal (Tomsk)]*. 2013; 28 (1): 34–8. (in Russian)
23. Jakubowicz D., Barnea M., Wainstein J., Froy O. Effects of caloric intake timing on insulin resistance and hyperandrogenism in lean women with polycystic ovary syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2013; 125 (9): 423–32. DOI: <https://doi.org/10.1042/CS20130071>
24. Rabinovitz H.R., Boaz M., Ganz T., Jakubowicz D., Matas Z., Madar Z., et al. Big breakfast rich in protein and fat improves glycemic control in type 2 Diabetics. *Obesity (Silver Spring)*. 2014; 22 (5): E46–54. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20654>
25. Cribbet M.R., Logan R.W., Edwards M.D., Hanlon E., Bien Peek C., Stubblefield J.J., et al. Circadian rhythms and metabolism: from the brain to the gut and back again. *Ann N Y Acad Sci*. 2016; 1385: 21–40. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.13188>
26. Sato M., Nakamura K., Ogata H., Miyashita A., Nagasaka S., Omi N., et al. Acute effect of late evening meal on diurnal variation of blood glucose and energy metabolism. *Obes Res Clin Pract*. 2011; 5 (3): e169–266. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2011.02.001>
27. Carrasco-Benso M.P., Rivero-Gutierrez B., Lopez-Minguez J., Anzola A., Diez-Noguera A., Madrid J.A., et al. Human adipose tissue expresses intrinsic circadian rhythm in insulin Sensitivity. *FASEB J*. 2016; 30 (9): 3117–23. DOI: <https://doi.org/10.1096/fj.201600269RR>
28. McHill A.W., Melanson E.L., Higgins J., Connick E., Moehlman T.M., Stothard E.R., et al. Impact of circadian misalignment on energy metabolism during simulated nightshift work. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (48): 17 302–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1412021111>
29. Hutchison A.T., Wittert G.A., Heilbronn L.K. Matching meals to body clocks-impact on weight and glucose metabolism. *Nutrients*. 2017; 9: E222. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9030222>
30. Cheung I.N., Zee P.C., Shalman D., Malkani R.G., Kang J., Reid K.J. Morning and evening blue-enriched light exposure alters metabolic function in normal weight adults. *PLoS One*. 2016; 11 (5): e0155601. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155601>
31. McFadden E., Jones M.E., Schoemaker M.J., Ashworth A., Swerdlow A.J. The relationship between obesity and exposure to light at night: cross-sectional analyses of over 100,000 women in the break-through generations study. *Am J Epidemiol*. 2014; 180 (3): 245–50. DOI: <https://doi.org/10.1093/aje/kwu117>
32. Obayashi K., Saeki K., Iwamoto J., Ikada Y., Kurumatani N. Independent associations of exposure to evening light and nocturnal urinary melatonin excretion with diabetes in the elderly. *Chronobiol Int*. 2014; 31 (3): 394–400. DOI: <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.864299>

Для корреспонденции

Яковлева Александра Витальевна – научный сотрудник
лаборатории клинического питания и метаболизма ФНКЦ РР
Адрес: 141534, Российская Федерация, Московская область,
Солнечногорский район, д. Лыткино, д. 777
Телефон: (495) 641-30-06
E-mail: avyakovleva@fnkcrr.ru
<https://orcid.org/0000-0001-9903-7257>

Яковлева А.В.¹, Яковлев А.А.¹, Лукьянец О.Б.¹, Крылов К.Ю.^{1, 2}, Шестопалов А.Е.^{1, 3}

Факторы, ограничивающие проведение нутритивной поддержки у пациентов в хроническом критическом состоянии

Factors limiting nutritional support for patients in chronic critical illness

Yakovleva A.V.¹, Yakovlev A.A.¹,
Lukyanets O.B.¹, Krylov K.Yu.^{1, 2},
Shestopalov A.E.^{1, 3}

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии», 107031, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

¹ Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology, 107031, Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 125993, Moscow, Russian Federation

У пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии после повреждения головного мозга, могут возникать различные состояния, ограничивающие проведение нутритивной поддержки.

Цель работы – анализ факторов, ограничивающих или препятствующих проведению нутритивной поддержки (в частности энтерального клинического питания) у пациентов в хроническом критическом состоянии после повреждения головного мозга.

Материал и методы. Данное исследование является проспективным когортным наблюдательным. В исследование были включены 47 пациентов (27 мужчин

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Яковлева А.В., Яковлев А.А., Лукьянец О.Б., Крылов К.Ю., Шестопалов А.Е. Факторы, ограничивающие проведение нутритивной поддержки у пациентов в хроническом критическом состоянии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 31–37. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10076

Статья поступила в редакцию 26.06.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

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

For citation: Yakovleva A.V., Yakovlev A.A., Lukyanets O.B., Krylov K.Yu., Shestopalov A.E. Factors limiting nutritional support for patients in chronic critical illness. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 31–7. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10076 (in Russian)

Received 26.06.2020. **Accepted** 20.11.2020.

и 20 женщин, средний возраст $52 \pm 18,4$ года) в хроническом критическом состоянии, находящихся на реабилитации после повреждений головного мозга, у которых возникли те или иные ограничения в проведении нутритивной поддержки. Длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии варьировала от 21 до 30 сут. На протяжении госпитализации у данных пациентов регистрировали нежелательные явления и состояния, ограничивающие проведение энтерального клинического питания.

Результаты. Среди нежелательных явлений и состояний, ограничивающих проведение энтерального питания, чаще всего развивался диарейный синдром – у 41,7% пациентов (связан с приемом антибиотиков у 25,0% обследованных); на 2-м месте по частоте – развитие хирургической патологии (различной этиологии) у 31,7% пациентов, что обратило на себя особое внимание, учитывая неврологический и/или нейрохирургический характер основного заболевания. При этом появление высокого остаточного объема желудка на фоне нарастания гидроцефалии развивалось лишь в 5,0% случаев. Следует обращать более пристальное внимание на пациентов, находящихся в наиболее тяжелом соматическом состоянии, так как у них высока вероятность возникновения сразу нескольких факторов, ограничивающих использование клинического питания, – в данную категорию из исследованной выборки вошли 19,1% пациентов.

Заключение. Строгое соблюдение технологии проведения энтерального питания позволяет повысить его эффективность у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Ключевые слова: клиническое питание, нутритивная поддержка, хроническое критическое состояние, повреждения головного мозга, реабилитация

Patients in chronic critical illness after brain injury may experience various conditions that limit nutritional support.

The aim of this work is to analyze the factors limiting or hindering the provision of nutritional support (in particular, enteral clinical nutrition) in patients in chronic critical illness after brain damage.

Material and methods. This study is a prospective observational cohort study. In the course of the study, 47 patients (27 men and 20 women, mean age 52 ± 18.4 years) in a chronic critical illness who were undergoing rehabilitation after brain damage and who had certain limitations in the provision of nutritional support were evaluated. The duration of the patients' stay in the intensive care unit was from 21 to 30 days. During hospitalization, adverse events and conditions were recorded in these patients, limiting the conduct of enteral clinical nutrition.

Results. Among the undesirable phenomena and conditions limiting enteral nutrition, diarrheal syndrome most often developed – in 41.7% of patients (associated with the use of antibiotics in 25.0% of the examined). The second group in terms of frequency – the development of surgical pathology (of various etiology) – in 31.7% of patients, which attracted special attention, taking into account the neurological and/or neurosurgical nature of the underlying disease. At the same time, the appearance of a high residual volume of the stomach against the background of an increase in hydrocephalus developed only in 5.0% of cases. More attention should be paid to patients who are in the most severe physical condition, since they have a high probability of the occurrence of several factors at once that limit the use of clinical nutrition – this category of the studied sample included 19.1% of patients.

Conclusion. Strict adherence to the technology of enteral nutrition can increase the efficiency of enteral nutrition in patients in chronic critical condition.

Keywords: clinical nutrition, nutritional support, chronic critical illnesses, brain damage, rehabilitation

В последнее время все большее внимание уделяется клиническому питанию пациентов при различных патологических состояниях [1–4]. Особенно подчеркивается важность энтерального пути введения [3–5], а также раннего начала питания пациентов [3, 4, 6], что может оказаться актуальным и для хронического критического состояния, например при развитии повторного ишемического или геморрагического инсульта, в раннем послеоперационном периоде и т.д.

В частности, компенсация белково-энергетической недостаточности и восстановление питания естественным путем являются одними из пунктов программы успешной реабилитации пациентов. Кроме того, в последние годы развитие медицинской помощи пациентам неврологического профиля позволило добиться существенно уменьшения летальности у этой категории больных. Однако при этом увеличилось число больных, находящихся в хроническом критическом состоянии.

Лечение такого рода пациентов напрямую связано с поддержанием жизнедеятельности и протезированием функции жизненно важных органов и систем, в том числе и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Следует отметить, что данная категория пациентов длительно пребывает в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (более 21 сут). Наряду с экстренными мероприятиями по поддержанию основных функций организма и предотвращению вторичного повреждения головного мозга, одну из ключевых ролей играет алиментарная поддержка, которая также включена в современную программу лечения пациентов с повреждением головного мозга [7].

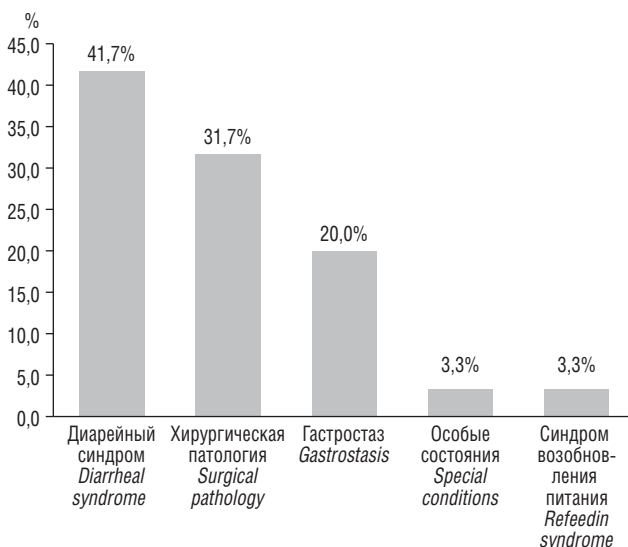
Следует отметить, что большинство работ, посвященных проблемам клинического питания, в основном касается эффективности проведения нутритивной поддержки и не уделяет должного внимания таким вопросам, как осложнения и ограничения при проведении энтерального питания. Причем, как правило, исследования касаются пациентов в острых состояниях. Имеющиеся в настоящее время рекомендации по проведению клинического питания, применяемого у больных в хроническом критическом состоянии, единичны и не в полной мере отражают вопросы нутритивной поддержки [8, 9].

Цель данной работы – анализ и выявление факторов, ограничивающих или препятствующих проведению нутритивной поддержки (в частности энтерального питания) у пациентов в хроническом критическом состоянии после повреждения головного мозга.

Материал и методы

Данное исследование является проспективным когортным наблюдательным.

В исследование включены 47 пациентов в хроническом критическом состоянии, находившиеся на реабили-



Распределение факторов, ограничивающих нутриционную поддержку

Distribution of factors limiting nutritional support

тации в ФНКЦ РР после повреждений головного мозга, у которых возникли те или иные ограничения в ходе проведения лечебного питания в связи с белково-энергетической недостаточностью разной степени тяжести. Средний возраст пациентов составил $52 \pm 18,4$ года, было 27 мужчин и 20 женщин. Длительность пребывания пациентов в ОРИТ ФНКЦ РР варьировала от 21 до 30 сут. По типу повреждения головного мозга пациенты распределились следующим образом:

- 15 – последствия ишемических инсультов;
- 8 – последствия геморрагических инсультов;
- 13 – черепно-мозговая травма;
- 5 – аноксические поражения головного мозга;
- 4 – осложнения после оперативных вмешательств на головном мозге;
- 1 – последствия нейроинфекции;
- 1 – боковой амиотрофический склероз.

Во время пребывания данных пациентов в ОРИТ были зарегистрированы осложнения нутритивной поддержки и состояния, ограничивающие проведение энтерального питания. Объем энтерального питания и тип используемой смеси определяли индивидуально в зависимости от общего состояния пациента и функционального состояния ЖКТ.

Результаты

Всего за время исследования было зарегистрировано 60 случаев ограничения нутритивной поддержки (в том числе требовавших временного прекращения проведения энтерального питания), которые были распределены по следующим группам (см. рисунок):

Диарейный синдром – 25 случаев, в том числе:

- связанные с приемом антибиотиков, в том числе ассоциированные с *Clostridium difficile* (*Cl. difficile*) – 15 (25,0%);
- ишемический колит – 6 (10,0%);
- смена смеси для энтерального питания – 4 (6,7%).

Хирургическая патология – 19 случаев, в том числе:

- осложнения после гастростомии, включая бампер-синдром – 5 (8,3%);
- острый холецистит и другие нарушения желчевыводящих путей – 4 (6,7%);
- мезентериальный тромбоз – 4 (6,7%);
- желудочно-кишечные кровотечения – 3 (5,0%);
- трахеопищеводный свищ – 2 (3,3%);
- илеостома, тонкокишечные свищи – 1 (1,7%).

Гастростаз – 12 случаев, в том числе:

- на фоне нарастания явлений гидроцефалии – 3 (5,0%);
- прочие причины – 9 (15,0%).

Особые состояния – 2 случая.

Риск развития синдрома возобновления питания – 2 случая.

К группе «особые состояния» были отнесены 2 пациента, у одного из них наблюдалось сочетание глютен-зависимой энтеропатии, лактазной и дисахаридазной недоста-

точности, а у другого – выраженный пневмоперитонеум при наличии сформированной гастростомы (в отдаленном периоде после наложения) без выявленного источника.

Обратило на себя внимание то, что у 9 (19,1%) пациентов развилось несколько осложнений одновременно либо за короткое время. При этом данная группа пациентов изначально была соматически наиболее тяжелой. Чаще всего было сочетание диареи, возникшей на фоне антибактериальной терапии (в том числе ассоциированной с *Cl. difficile*), и общехирургической патологии либо выраженного гастростаза.

Взаимосвязи между типом повреждения головного мозга и развивающимися ограничивающими нутритивную поддержку факторами не выявлено.

Обсуждение

В ряде работ последних лет авторы обращают особое внимание на то, что пациенты отделений нейрореанимации более склонны к развитию алиментарно-зависимых осложнений по сравнению с пациентами ОРИТ общего профиля [10].

Самым частым фактором, ограничивающим проведение энтерального питания у пациентов, длительно пребывающих в стационаре, в том числе и в ОРИТ, является развитие диарейного синдрома. Длительный прием антибиотиков может привести к развитию диареи, так как каждый дополнительный день антибиотикотерапии увеличивает на 16% риск развития диареи [11]. Причинно-следственная связь между применением антибактериальных средств и развитием диареи исследована достаточно подробно при различных патологических состояниях, в том числе при повреждениях головного мозга, например в исследовании L.V. Vieira и соавт. [12]. Однако представленная в исследовании этих авторов группа пациентов отличается от обследованных нами: а) по степени хронизации процесса (острые состояния, в частности ранний период после черепно-мозговой травмы); б) по длительности пребывания в ОРИТ (максимально – 28,8 дня); в) по возрасту (25–52 года). Следует также отметить, что диарея – наиболее часто регистрируемое осложнение энтерального питания, к его основным причинам относятся высокая осмолярность и скорость введения смеси >125 мл/ч [13]. В отличие от вышеуказанной работы нами осуществлялся дифференцированный подход к назначению вида энтеральной смеси в зависимости от переносимости и потребностей пациента, кроме того, скорость капельного введения энтерального питания (при кормлении через зонд/гастростому) не превышала 120 мл/ч, поэтому отмечался низкий процент случаев диареи, связанной с питанием (в основном на смену типа смеси).

Обратил на себя внимание тот факт, что у пациентов, имеющих основную неврологическую/нейрохирургическую патологию, частыми осложнениями в процессе проведения нутритивной поддержки являются разви-

тие патологий общехирургического профиля. Данная тема в литературе в настоящий момент не освещена – есть отдельные исследования по особенностям питания пациентов с синдромом короткой кишки, с бампер-синдромом, но частота встречаемости различных хирургических патологий у пациентов в хроническом критическом состоянии не изучена [3, 4, 14, 15].

В настоящее время существуют рекомендуемые алгоритмы по ведению пациентов с высоким риском развития синдрома возобновления питания, но данных о частоте его развития у пациентов в хроническом критическом состоянии также нет [3, 4, 7, 16].

Таким образом, анализ полученных результатов показал, что диарейный синдром, хирургическая патология, нарушения функций ЖКТ являются основными лимитирующими факторами эффективности и применения энтерального питания у больных в хронических критических состояниях. При этом факторы, ограничивающие проведение энтерального питания у пациентов в хроническом критическом состоянии, имеют свои особенности и отличаются от таковых у больных в остром критическом состоянии после повреждений головного мозга. Следует отметить, что установленные в ходе исследования осложнения/ограничения имеют объективные причины. В первую очередь это касается тяжести состояния больных, обусловленного поражением центральной нервной системы (травма, заболевание, оперативные вмешательства), органной/полиорганной недостаточностью, в том числе выраженными метаболическими нарушениями, дисфункцией ЖКТ разной степени тяжести, длительностью искусственной вентиляции легких, наличием осложнений, в том числе гнойно-септических, сопутствующих заболеваний. Существенное значение имеет тот факт, что энтеральное питание специализированными смесями проводят на фоне нарушения процессов пищеварения, моторики и ферментной недостаточности. Соответственно риск развития диареи возрастает. Ранее выполненные оперативные вмешательства, наличие гнойно-септических осложнений (пролежни и т.д.), пневмонии диктуют необходимость проведения антибактериальной терапии, зачастую 2–3 препаратами, что становится ведущим фактором развития антибиотико-ассоциированной диареи. Ранее выполненные нами исследования показали, что наряду с применением антибактериальных препаратов у данной категории пациентов причиной диареи является нарушение микробиоты кишечника.

Что касается развития патологии общехирургического профиля, ведущим является осложнение гастростомии – бампер-синдром. К основным факторам его развития следует отнести тяжелые нарушения пищевого статуса с дефицитом массы тела, что способствует отхождению диска внутренней фиксации, а также нарушения ухода за гастростомой. Частота развития бампер-синдрома в наших исследованиях не отличалась от данных, приведенных в литературе [17, 18]. К общехирургической патологии относится и острый холецистит, обусловленный потерей желчным пузырем функции сократимости.

Этому способствует целый ряд факторов, характерных для хронического критического состояния: длительность и тяжесть заболевания; состояния после операций и травм; сепсис; длительное парентеральное питание; нарушения метаболизма и пищевого статуса.

Среди ведущих факторов, ограничивающих проведение энтерального питания, 20% составляют нарушения моторики ЖКТ в виде гастростаза и нарушения опорожнения желудка. В соответствии с современными представлениями нарушения функционирования ЖКТ при критических состояниях определяют как синдром кишечной недостаточности [19, 20]. При этом следует подчеркнуть, что большинство авторов рассматривает этот синдром главным образом как начальное звено в развитии синдрома полиорганной недостаточности [21–23]. Установлено, что изменения проницаемости кишечной стенки на поздних стадиях синдрома кишечной недостаточности по отношению к эндотоксину и транслокация бактерий становится причиной развития системной интоксикации и полиорганной недостаточности у пациентов в критических состояниях. Первым и наиболее ранним клиническим признаком синдрома кишечной недостаточности является нарушение моторики кишечника. В основе торможения моторики лежит нарушение баланса симпатических и парасимпатических нервных влияний: на фоне чрезмерного раздражения симпатических нервов выявляется угнетение парасимпатической нервной системы, отмечается значительное повышение содержания в крови в посттравматическом/послеоперационном периоде уровня адреналина с одновременным понижением концентрации ацетилхолина. Кроме того, в формировании синдрома кишечной недостаточности существенную роль играют мезентериальная ишемия, гипоксия ворсинок, синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма.

Сведения об авторах

Яковлева Александра Витальевна (Alexandra V. Yakovleva) – научный сотрудник лаборатории клинического питания и метаболизма ФНКЦ РР (д. Лыткино, Солнечногорский район, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: avyakovleva@fnkcr.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9903-7257>

Яковлев Алексей Александрович (Alexey A. Yakovlev) – заместитель руководителя НИИ реабилитологии ФНКЦ РР (д. Лыткино, Солнечногорский район, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: ayakovlev@fnkcr.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8482-1249>

Лукьянец Олег Борисович (Oleg B. Lukyanets) – заведующий отделением анестезиологии и реанимации № 2 ФНКЦ РР (д. Лыткино, Солнечногорский район, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: olukyanec@fnkcr.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4995-2443>

Крылов Кирилл Юрьевич (Kirill Yu. Krylov) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории двигательной реабилитации, восстановления глотания и речи ФНКЦ РР; доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: krkerk@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1807-7546>

Шестопалов Александр Ефимович (Aleksandr E. Shestopalov) – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории клинического питания и метаболизма ФНКЦ РР; профессор кафедры анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: ashest@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5278-7058>

В целом можно полагать, что учет факторов, ограничивающих проведение нутритивной поддержки, профилактика осложнений и строгое соблюдение технологии проведения энтерального питания позволит повысить эффективность проведения лечебного питания у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Выводы

1. У пациентов в хроническом критическом состоянии после повреждений головного мозга в период получения клинического питания могут развиваться различные состояния, ограничивающие проведение нутритивной поддержки. В исследованной нами группе пациентов чаще всего развивался диарейный синдром (41,7%, при этом 25% случаев были связаны с приемом антибиотиков, в том числе ассоциированные с *Cl. difficile*). На 2-м месте по частоте развития – хирургическая патология различной этиологии (31,7% случаев). При этом несмотря на неврологическую и/или нейрохирургическую направленность основного заболевания ограничения питания, связанные с нарастанием гидроцефалии, встречались редко (5% зафиксированных случаев).

2. При проведении нутритивной поддержки следует обращать более пристальное внимание на пациентов, находящихся в наиболее тяжелом соматическом состоянии, так как у них высока вероятность возникновения сразу нескольких факторов, ограничивающих использование клинического питания.

3. Строгое соблюдение технологии проведения энтерального питания позволяет повысить эффективность проведения энтерального питания у пациентов в хроническом критическом состоянии.

Литература

- Feinberg J., Nielsen E.E., Korang S.K. et al. Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017. Vol. 5. CD011598. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011598.pub2>
- Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38, N 1. P. 48–79. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
- Соботка Л. (ред.). Основы клинического питания. 4-е изд. / пер. с англ. Москва : МедЭкспертПресс, 2015. 751 с. ISBN: 978-5-906693-46-4.
- Луфт В.М. (ред.). Руководство по клиническому питанию. Санкт-Петербург : Арт-Экспресс, 2016. 484 с. ISBN: 978-5-4391-0199-3.
- Braunschweig C.L., Levy P., Sheean P.M., Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 74, N 4. P. 534–542. DOI: <http://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.534>
- Marik P.E., Zaloga G.P. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29, N 12. P. 2264–2270. DOI: <http://doi.org/10.1097/00003246-200112000-00005>
- Carney N., Totten A.M., O'Reilly C. et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 4th ed. // *Neurosurgery.* 2017. Vol. 80, N 1. P. 6–15. DOI: <http://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- Хубутия М.Ш., Попова Т.С., Салтанов А.И. Парентеральное и энтеральное питание: национальное руководство / под ред. М.Ш. Хубутия, Т.С. Поповой, А.И. Салтанова. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. 799 с. ISBN 978-5-9704-3387-4.
- Крылов К.Ю., Гречко А.В., Петрова М.В., Шестопалов А.Е., Ягубян Р.С. Нутритивно-метаболическая терапия у пациентов в хроническом критическом состоянии после церебральной катастрофы : пособие для врачей. Москва : Грин Принт, 2018. 40 с. ISBN: 978-5-6040695-5-4.
- Azim A., Ahmed A. Nutrition in neurocritical care // *Neurol. India.* 2016. Vol. 64, N 1. P. 105–114. DOI: <http://doi.org/10.4103/0028-3886.173625>
- Borges S.L., Pinheiro B.V., Pace F.H.L., Chebli J.M.F. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit: incidence and risk factors // *Arq. Gastroenterol.* 2018. Vol. 45. P. 117–123. DOI: <http://doi.org/10.1590/s0004-28032008000200005>
- Vieira L.V., Pedrosa L.A.C., Souza V.S., Paula C.A., Rocha R. Incidence of diarrhea and associated risk factors in patients with traumatic brain injury and enteral nutrition // *Metab. Brain Dis.* 2018. Vol. 33. P. 1755–1760. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11011-018-0287-2>
- Fujino V., Nogueira LABNS Enteral nutrition therapy in critically ill patients: a literature review [Electronic resource] // *Arq. Ciênc. Saúde.* 2007. Vol. 14. P. 220–226. URL: <https://docero.com.br/doc/5180sc->
- Hutto J., Pearlman M., Agrawal D. Management of short bowel syndrome, high-output enterostomy, and high-output enterocutaneous fistulas in the inpatient setting // *J. Clin. Outcomes Manag.* 2018. Vol. 25, N 6. URL: www.scopus.com
- Adamiec C., Dyrła P., Gil J., Saracyn M., Nowak T., Wolynska-Szkudlarek A. et al. Buried bumper syndrome – complication of enteral nutrition // *Pediatr. Med. Rodz.* 2015. Vol. 11, N 3. P. 315–320. DOI: <http://doi.org/10.15557/PiMR.2015.0030>
- Friedli N., Stanga Z., Culkin A., Crook M., Laviano A., Sobotka L. et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: an evidence-based and consensus-supported algorithm // *Nutrition.* 2018. Vol. 47. P. 13–20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.007>
- Löser C., Aschl G., Hébuterne X. et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG) // *Clin. Nutr.* 2005. Vol. 24, N 5. P. 848–861. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.06.013>
- Devia J., Santivañez J.J., Rodríguez M., Rojas S., Cadena M., Vergara A. Early recognition and diagnosis of buried bumper syndrome: a report of three cases // *Surg. J. (N. Y.)* 2019. Vol. 5, N 3. P. 76–81. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0039-1692148>
- Ермолов А.С., Попова Т.С., Пахомова Г.В., Утешев Н.С. Синдром кишечной недостаточности в неотложной абдоминальной хирургии (от теории к практике). Москва : МедЭкспертПресс, 2005. 460 с. ISBN: 5-902781-12-4
- Шестопалов А.Е., Попова Т.С. Патифизиология синдрома кишечной недостаточности // *Интенсивная терапия : национальное руководство / под ред. Б.Р. Гельфанда, А.И. Салтанова.* Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. С. 735–743. ISBN: 978-5-9704-0939-8.
- Bansal V., Costantini T., Kroll L. et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis // *J. Neurotrauma.* 2009. Vol. 26, N 8. P. 1353–1359. DOI: <http://doi.org/10.1089/neu.2008.0858>
- Olsen A.B., Hetz R.A., Xue H. Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility // *Neurogastroenterol. Motil.* 2013. Vol. 25, N 7. Article ID 593-e463. DOI: <http://doi.org/10.1111/nmo.12121>
- Swidsinski A., Loening-Baucke V., Krüger M. et al. Central nervous system and the colonic bio-reactor: analysis of colonic microbiota in patients with stroke unravels unknown mechanisms of the host defense after brain injury // *Intest. Res.* 2012. Vol. 10, N 4. P. 332–334. DOI: <http://doi.org/10.5217/IR.2012.10.4.332>

References

- Feinberg J., Nielsen E.E., Korang S.K., et al. Nutrition support in hospitalised adults at nutritional risk. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD011598. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD011598.pub2>
- Singer P., Blaser A.R., Berger M.M., Alhazzani W., Calder P.C., Casaer M.P., et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr.* 2019; 38 (1): 48–79. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
- Sobotka L. (ed.). *Basics in clinical nutrition.* 4th ed. Transl. from Engl. Moscow: MedEkspertPress, 2015: 751 p. (in Russian)
- Luft V.M. (ed.). *Manual of clinical nutrition.* Saint-Petersburg: Art-Ekspress, 2016: 494 p. (in Russian)
- Braunschweig C.L., Levy P., Sheean P.M., Wang X. Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2001; 74 (4): 534–42. DOI: <http://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.534>
- Marik P.E., Zaloga G.P. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med.* 2001; 29 (12): 2264–70. DOI: <http://doi.org/10.1097/00003246-200112000-00005>
- Carney N., Totten A.M., O'Reilly C., et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury. 4th ed. *Neurosurgery.* 2017; 80 (1): 6–15. DOI: <http://doi.org/10.1227/NEU.0000000000001432>
- Khubutiya M.Sh., Popova T.S., Salтанov A.I. Parenteral and enteral nutrition: National guidelines. In: M.Sh. Khubutiya, T.S. Popova, A.I. Salтанov. Moscow: GEOTAR-Media, 2015: 799 p. (in Russian)
- Krylov K.Yu., Grechko A.V., Petrova M.V., Shestopalov A.E., Yagubyan R.S. Nutritional and metabolic therapy in patients in a chronic critical condition after a cerebral catastrophe: A guide for doctors. Moscow: Grin Print, 2018: 40 p. (in Russian)

10. Azim A., Ahmed A. Nutrition in neurocritical care. *Neurol India*. 2016; 64 (1): 105–14. DOI: <http://doi.org/10.4103/0028-3886.173625>
11. Borges S.L., Pinheiro B.V., Pace F.H.L., Chebli J.M.F. Nosocomial diarrhea in the intensive care unit: incidence and risk factors. *Arq Gastroenterol*. 2018; 45: 117–23. DOI: <http://doi.org/10.1590/s0004-28032008000200005>
12. Vieira L.V., Pedrosa L.A.C., Souza V.S., Paula C.A., Rocha R. Incidence of diarrhea and associated risk factors in patients with traumatic brain injury and enteral nutrition. *Metab Brain Dis*. 2018; 33: 1755–60. DOI: <http://doi.org/10.1007/s11011-018-0287-2>
13. Fujino V., Nogueira LABNS Enteral nutrition therapy in critically ill patients: a literature review [Electronic resource]. *Arq Ciênc Saúde*. 2007; 14: 220–6. URL: <https://docero.com.br/doc/5180sc->
14. Hutto J., Pearlman M., Agrawal D. Management of short bowel syndrome, high-output enterostomy, and high-output enterocutaneous fistulas in the inpatient setting. *J Clin Outcomes Manag*. 2018; 25 (6). URL: www.scopus.com
15. Adamiec C., Dyrła P., Gil J., Saracyn M., Nowak T., Wolynska-Szkudlarek A., et al. Buried bumper syndrome – complication of enteral nutrition. *Pediatr Med Rodz*. 2015; 11 (3): 315–20. DOI: <http://doi.org/10.15557/PiMR.2015.0030>
16. Friedli N., Stanga Z., Culkun A., Crook M., Laviano A., Sobotka L., et al. Management and prevention of refeeding syndrome in medical inpatients: an evidence-based and consensus-supported algorithm. *Nutrition*. 2018; 47: 13–20. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.nut.2017.09.007>
17. Löser C., Aschl G., Hébuterne X., et al. ESPEN guidelines on artificial enteral nutrition – percutaneous endoscopic gastrostomy (PEG). *Clin Nutr*. 2005; 24 (5): 848–61. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.clnu.2005.06.013>
18. Devia J., Santivañez J.J., Rodríguez M., Rojas S., Cadena M., Vergara A. Early recognition and diagnosis of buried bumper syndrome: a report of three cases. *Surg J (N Y)*. 2019; 5 (3): 76–81. DOI: <http://doi.org/10.1055/s-0039-1692148>
19. Ermolov A.S., Popova T.S., Pakhomova G.V., Uteshev N.S. Intestinal failure syndrome in emergency abdominal surgery (from theory to practice). Moscow: MedEkspertPress, 2005: 460 p. (in Russian)
20. Shestopalov A.E., Popova T.S. Pathophysiology of intestinal insufficiency syndrome. In: Gel'fand B.R., Saltanov A.I. (eds). *Intensive care: National guidelines* Moscow: GEOTAR-Media, 2009; (1): 735–43. (in Russian)
21. Bansal V., Costantini T., Kroll L., et al. Traumatic brain injury and intestinal dysfunction: uncovering the neuro-enteric axis. *J Neurotrauma*. 2009; 26 (8): 1353–9. DOI: <http://doi.org/10.1089/neu.2008.0858>
22. Olsen A.B., Hetz R.A., Xue H. Effects of traumatic brain injury on intestinal contractility. *Neurogastroenterol Motil*. 2013; 25 (7): 593–e463. DOI: <http://doi.org/10.1111/nmo.12121>
23. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Krüger M., et al. Central nervous system and the colonic bioreactor: analysis of colonic microbiota in patients with stroke unravels unknown mechanisms of the host defense after brain injury. *Intest Res*. 2012; 10 (4): 332–4. DOI: <http://doi.org/10.5217/IR.2012.10.4.332>

Для корреспонденции

Куваев Роман Олегович – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гастроэнтерологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница», врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс»
 Адрес: 117997, Российская Федерация, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1
 Телефон: (495) 434-05-43
 E-mail: kuvaev_roman@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

Куваев Р.О.¹⁻³, Яковенко Э.П.¹, Никонов Е.Л.¹, Зайцев С.В.⁴, Поспелова Е.Е.⁵, Крашенкова А.П.⁵

Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: основные принципы и методология применения

Low Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols (FODMAP) diet in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: basic principles and methodology

Kuvaev R.O.¹⁻³, Yakovenko E.P.¹, Nikonov E.L.¹, Zaytsev S.V.⁴, Pospelova E.E.⁵, Krashenkova A.P.⁵

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая онкологическая больница» 150054, г. Ярославль, Российская Федерация

³ Общество с ограниченной ответственностью «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс», 150003, г. Ярославль, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ярославской области «Областная клиническая больница», 150062, г. Ярославль, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 150000, г. Ярославль, Российская Федерация

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation

² Yaroslavl Regional Clinical Cancer Hospital, 150054, Yaroslavl, Russian Federation

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Куваев Р.О., Яковенко Э.П., Никонов Е.Л., Зайцев С.В., Поспелова Е.Е., Крашенкова А.П. Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: основные принципы и методология применения // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 38–47. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10077

Статья поступила в редакцию 10.07.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Kuvaev R.O., Yakovenko E.P., Nikonov E.L., Zaytsev S.V., Pospelova E.E., Krashenkova A.P. Low Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols (FODMAP) diet in the treatment of patients with irritable bowel syndrome: basic principles and methodology. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 38–47. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10077 (in Russian)

Received 10.07.2020. **Accepted** 20.11.2020.

³ Medical Center of Diagnostics and Prevention “Plyus”, 150003, Yaroslavl, Russian Federation

⁴ Yaroslavl Regional Clinical Hospital, 150062, Yaroslavl, Russian Federation

⁵ Yaroslavl State Medical University, 150000, Yaroslavl, Russian Federation

Ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы (Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols – FODMAP) – это группа короткоцепочечных углеводов и полиолов, которые ограничено абсорбируются в тонкой кишке. За счет своего малого молекулярного размера углеводы группы FODMAP посредством осмотического эффекта увеличивают внутрикишечное содержимое, а их ферментирование микробиотой кишечника приводит к образованию газа, что вызывает появление абдоминальной боли, вздутия живота, диареи у пациентов с синдромом раздраженного кишечника, имеющих висцеральную гиперчувствительность и нарушенную кишечную моторику. В этой связи ограничение FODMAP в рационе является одним из перспективных направлений в диетотерапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. Был проведен анализ публикаций, посвященных эффективности и безопасности использования диеты с пониженным содержанием FODMAP. На основе современных данных сформулированы основные принципы диетотерапии, методология ее применения в клинической практике, составлен подробный список продуктов с высоким и низким содержанием FODMAP, который можно использовать при формировании рациона в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника.

Ключевые слова: синдром раздраженного кишечника, диетотерапия, FODMAP, мальабсорбция углеводов

Fermentable oligo-, di-, monosaccharides, and polyols (FODMAP) are a large class of small nondigestible carbohydrates, which are poorly absorbed in the small bowel. The microscopic size, high osmotic activity, and the higher fermentation of unabsorbed FODMAPs by colonic bacteria lead to bloating, abdominal pain, and flatulence in patients with irritable bowel syndrome. Therefore, low FODMAP diet appears to be promising treatment approach in the management of patients with irritable bowel syndrome (IBS). In this review, we analyzed available publications on efficacy and safety of low FODMAP diet in the treatment of IBS patients. Based on the current data we outlined basic principles and methodology of low FODMAP diet usage in clinical practice, and constructed the detailed list of low and high FODMAP products for designing a food regimen in patients with IBS.

Keywords: irritable bowel syndrome, dietotherapy, FODMAP, carbohydrate malabsorption

В настоящее время в этиологии и патофизиологии синдрома раздраженного кишечника (СРК) большое значение придается факторам питания [1–3]. Примерно в 60% случаев пациенты с СРК сообщают о том, что прием пищи является триггером основных симптомов заболевания [4]. В этой связи в рационе таких пациентов зачастую меняется выбор продуктов, в частности сокращается количество молочных продуктов, некоторых фруктов, овощей (бобовые и крестоцветные) и злаков (в основном пшеница и рожь) [5–7]. Существует большое количество подходов к формированию диетического рациона у данной категории пациентов, однако во многих диетах ограничение продуктов носит бессистемный характер и не имеет надежной доказательной базы использования в клинической практике. В последнее время комплексная диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов, разработанная группой ученых университета Monash (Мельбурн, Австралия), привлекает большое внимание в связи с их возможной ролью в возникновении симптомов у пациентов с СРК.

Понятие ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов и их основные эффекты

Ферментируемые олиго-, ди-, моносахариды и полиолы (Fermentable Oligo-, Di- and Monosaccharides and Polyols – FODMAP) – это группа короткоцепочечных углеводов и полиолов, которые или медленно абсорбируются, или не абсорбируются в тонкой кишке [8]. К FODMAP относятся:

- олигосахариды (фрукто- и галактоолигосахариды);
- дисахариды (лактоза);
- моносахариды (фруктоза);
- полиолы (сорбит, маннитол, ксилит, изомальтит).

В желудочно-кишечном тракте FODMAP оказывают различные эффекты [9], основные из которых представлены ниже.

Увеличение количества воды в кишечнике. За счет своего малого молекулярного размера FODMAP посредством осмотического эффекта увеличивают внутрикишечное содержимое, приводя к растяжению кишечной стенки. В рандомизированном слепом перекрестном исследовании у пациентов с илеостомой применение ра-

циона с повышенным содержанием FODMAP (112 г/сут) приводило к значительному увеличению тонкокишечного содержания [10].

Увеличение продукции газа в кишечнике. Ферментирование FODMAP микробиотой кишечника приводит к образованию газа (H_2 , CH_4 , CO_2), что также вызывает растяжение стенки кишечника. Также было показано, что снижение FODMAP в рационе ведет к снижению количества газа в кишке за счет изменений в составе кишечного микробиома, связанных с относительным увеличением бактерий рода *Adlercreutzia*, потребляющих водород [11].

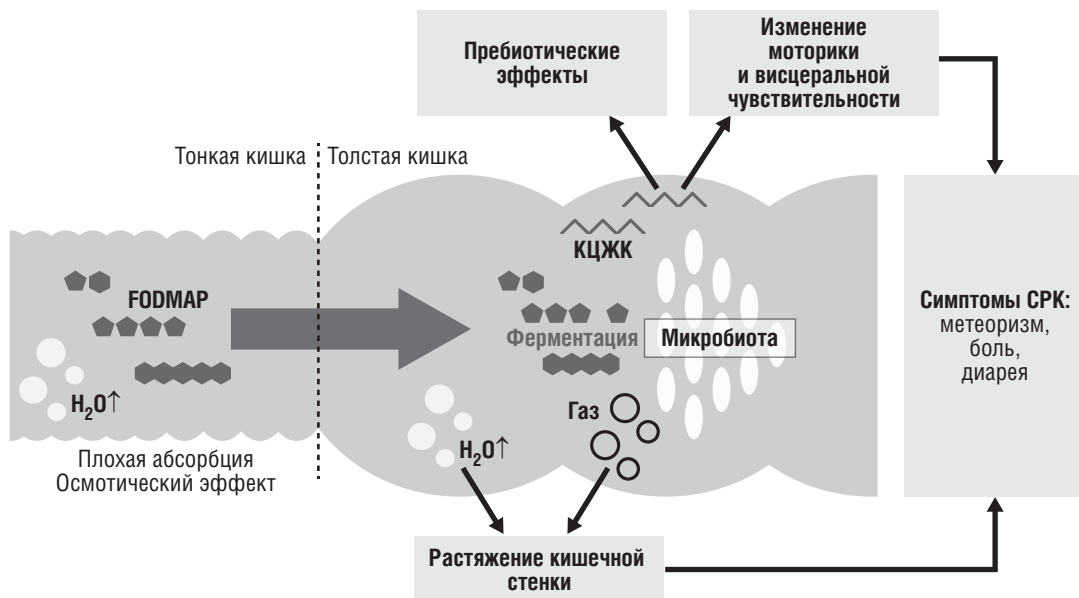
Увеличение синтеза короткоцепочечных жирных кислот (КЦЖК). Пропионат, бутират и ацетат (КЦЖК) являются продуктами бактериального метаболизма пищевых волокон и некоторых углеводов (например, фруктаны и галактаны); они обладают важными пребиотическими и иммуномодулирующими эффектами [12]. Однако, как показали исследования, бутират повышает висцеральную чувствительность [13], а высокая концентрация КЦЖК оказывает токсическое действие на кишечный эпителий и благодаря стимуляции высвобождения 5-гидрокситриптамина способствует высокоамплитудным сокращениям толстой кишки, ускоряя кишечный транзит [14].

Таким образом, у пациентов с СРК, имеющих висцеральную гиперчувствительность и нарушенную моторику, увеличение содержания воды и газа внутри просвета кишки вызывает появление типичных симптомов: абдоминальная боль, вздутие живота, диарея (см. рисунок). В этой связи ограничение FODMAP в рационе является одним из перспективных направлений в диетотерапии пациентов с СРК.

Характеристика основных групп FODMAP

Олигосахариды (фрукто- и галактоолигосахариды). Фруктоолигосахариды – это полимеры фруктозы (фруктаны), состоящие из молекул D-фруктозы и одной молекулы D-глюкозы. Известно два типа фруктанов: инулиноподобные (содержатся в растениях семейства астровых) и леваноподобные (содержатся в злаках). Особую группу составляют фруктаны с короткой цепью – фруктоолигосахариды (количество моносахаридных остатков в цепи менее 10) [15]. Галактаны являются полимерами D-галактозы, к которым относятся галактоолигосахариды, содержащие менее 10 моносахаридных остатков. В связи с отсутствием в желудочно-кишечном тракте человека ферментов, способных расщеплять химические связи фруктанов и галактанов, эти вещества практически не всасываются в тонкой кишке, а, перемещаясь в толстую кишку, ферментируются микробиотой с образованием газа, что может приводить к формированию метеоризма [16]. Однако ферментация фруктанов и галактанов также имеет различные пребиотические эффекты: стимуляция роста различных видов бактерий кишечной микробиоты (например, бифидобактерий), модулирование иммунной системы, увеличение объема каловых масс, повышение всасывания некоторых микроэлементов [17, 18]. Фруктаны содержатся в пшенице, ржи, ячмене, луке, чесноке, галактаны – в бобовых и орехах.

Дисахариды (лактоза). Лактоза состоит из остатков глюкозы и галактозы. Под воздействием фермента лактазы происходит гидролиз лактозы в тонкой кишке, однако более чем у 70% населения отмечается гиполак-



Роль FODMAP в формировании симптомов у пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

The role of FODMAPs in the formation of symptoms in patients with irritable bowel syndrome

тазия, при которой нарушены гидролиз и всасывание лактозы [19]. Ферментация лактозы бактериями толстой кишки приводит к образованию КЦЖК, а также метана и водорода, что является причиной диареи и метеоризма. Лактоза содержится в молоке и молочных продуктах.

Моносахариды (фруктоза). Фруктоза – шестиуглеродный моносахарид – плохо абсорбируется в тонкой кишке. Всасывание фруктозы происходит посредством облегченной диффузии [16] с помощью белков-переносчиков GLUT5 и GLUT2 [20]. Потребление продуктов с высоким содержанием фруктозы быстро приводит к увеличению внутрикишечной концентрации фруктозы, молекулы которой вследствие своего малого размера создают осмотический эффект, увеличивая количество воды в кишечнике. Описанный механизм лежит в основе развития диареи [21]. Фруктоза содержится во фруктах (яблоко, манго, груша, арбуз и др.), в некоторых овощах (горох) и в заменителях сахара (мед, кукурузный сироп) [22].

Полиолы (сорбит, маннит, ксилит, изомальтит). Полиолы по своему химическому строению являются многоатомными спиртами, абсорбция которых происходит пассивно на протяжении всего тонкого кишечника и зависит главным образом от размера молекулы полиола и скорости кишечного транзита. Избыточное потребление полиолов приводит к увеличению количества воды в кишечнике и, как следствие, развитию диареи. Полиолы содержатся в яблоках, цветной капусте, грушах, горохе. В пищевой промышленности полиолы широко используются как искусственные добавки в качестве сахарозаменителей.

Принципы диетотерапии

В соответствии с подходом, разработанным в университете Monash, применение диеты с пониженным содержанием FODMAP предполагает 3 основных этапа.

1. Ограничение потребления FODMAP. На этом этапе предлагается полностью исключить из своего привычного рациона пищевые продукты с высоким содержанием FODMAP на 2–6 нед для контроля симптомов заболевания. Несмотря на то что в клинических исследованиях максимальная продолжительность диетических ограничений достигала 6 нед, в клинической практике диета обычно назначается на 4 нед, поскольку этого периода достаточно для уменьшения интенсивности симптомов у большинства пациентов с СПК [23, 24]. В ряде случаев пациенты, у которых симптоматика связана только с осмотическими эффектами и изменением моторики, сообщают о быстром ответе на диетические ограничения (в течение 24–48 ч). Однако строгое соблюдение этой диеты на протяжении длительного времени не рекомендуется, поскольку это может приводить к алиментарной недостаточности и изменению кишечной микробиоты [16, 25, 26]. Основные продукты с высоким и низким содержанием FODMAP приведены в приложении.

2. Обратное включение FODMAP в рацион. После купирования симптомов на этапе полной элиминации продуктов с высоким содержанием FODMAP рекомендовано включение отдельных FODMAP для оценки их переносимости. Цель этого этапа – определить FODMAP, которые пациент с СПК может потреблять без последующего появления симптомов заболевания. Оценка переносимости каждой группы FODMAP проводится отдельно: при продолжении соблюдения элиминационной диеты последовательно на 3 дня в рацион вводится продукт с высоким содержанием оцениваемого FODMAP (провокационный тест) с последующей оценкой симптомов. Этот период может длиться от 8 до 12 нед. Примеры типичных продуктов с высоким содержанием отдельных FODMAP для проведения провокационных тестов представлены в табл. 1.

3. Персонализация потребления FODMAP. По результатам анализа предыдущего этапа из потребления исключаются продукты, содержащие FODMAP, которые плохо переносятся пациентом и вызывают симптомы заболевания. Рацион формируется индивидуально из продуктов, которые имеют хорошую переносимость.

Эффективность применения диеты с пониженным содержанием FODMAP в терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника

Согласно метаанализу А. Marsh и соавт. [28], включившему 22 клинических исследования, из них 6 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и 16 неконтролируемых (не-РКИ), диета с пониженным содержанием FODMAP подтвердила свою эффективность в терапии СПК: наблюдалось снижение интенсивности симптомов по шкале тяжести симптомов СПК (IBS SSS) [в РКИ: отношение шансов (ОШ) 0,44; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,76; в не-РКИ: ОШ 0,03; 95% ДИ 0,01–0,2], уменьшение абдоминальной боли (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,13–2,88), вздутия живота (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,07–2,87), общих симптомов (ОШ 1,81; 95% ДИ 1,11–2,95) и повышение качества жизни пациентов (в РКИ: ОШ 1,84; 95% ДИ 1,12–3,03; в не-РКИ: ОШ 3,18; 95% ДИ 1,60–6,31). Другие метаанализы D. Schumann и соавт. [29] (9 РКИ) и J. Dionne и соавт. [30] (7 РКИ) также продемонстрировали эффективность и безопасность диеты с пониженным содержанием FODMAP в краткосрочной перспективе по сравнению с другими диетическими режимами в терапии пациентов с СПК (безглютеновая диета, диета с повышенным содержанием FODMAP, плацебо-диета, классические рекомендации при СПК). Данные основных клинических исследований высокого уровня доказательности (в соответствии с критериями GRADE), изучавших эффективность применения диеты с пониженным содержанием FODMAP у пациентов с СПК, суммированы в табл. 2.

На основании большой доказательной базы диета с пониженным содержанием FODMAP рекомендована пациентам с СПК в соответствии с алгоритмами лече-

Таблица 1. Продукты с высоким содержанием отдельных FODMAP для проведения провокационных тестов [27]

Table 1. Foods with a high content of selected FODMAP for provocative tests [27]

FODMAP	Продукт/Food	Количество/Quantity	Частота/Frequency
Фруктоза	Мед	1 чайная ложка	Ежедневно в течение 3 дней
	Манго	1/2 плода	
Лактоза	Молоко	1/2 стакана	Ежедневно в течение 3 дней
	Йогурт	200 г	
Сорбит	Авокадо	1/3-1/2 плода	Ежедневно в течение 3 дней
	Абрикос	1 шт.	
Маннит	Грибы	1/2 стакана	Ежедневно в течение 3 дней
	Цветная капуста	1/2 стакана	
Фруктоза + сорбит	Яблоко	1/2 плода	Ежедневно в течение 3 дней
	Груша	1/2 плода	
Фруктаны	Пшеничный хлеб	1 ломтик	Через день в течение 3 дней
	Пшеничная паста	1 стакан*	
	Лук	1 кольцо	
	Чеснок	1/4-1/2 зубка	
Галактаны (галактоолигосахариды)	Чечевица	1/2 стакана	Ежедневно или через день в течение 3 дней
	Нут	1 столовая ложка	

* – в пересчете на сухие макаронные изделия для последующего приготовления.

ния, регламентированными Римскими критериями IV, а также национальными гастроэнтерологическими обществами, в том числе Российской гастроэнтерологической ассоциацией [35].

Сложности и ограничения применения диеты с пониженным содержанием FODMAP

Приверженность диетотерапии. Приверженность пациентов лечению является важнейшим фактором эффективности терапии, в том числе диетотерапии. По данным L. Maargard и соавт. [36], за среднее время

наблюдения 16 мес 32% пациентов с СРК соблюдали диету с пониженным содержанием FODMAP после ее назначения менее 3 мес и только 47% придерживались ее на протяжении всего периода наблюдения. Основными причинами отказа от дальнейшего соблюдения диеты с пониженным содержанием FODMAP были затруднения в выборе продуктов (в том числе при приеме пищи в ресторанах, во время путешествий), их высокая стоимость, а также сложность формирования правильного рациона, что требует обучения пациента [37].

Обучение пациентов. Диета с пониженным содержанием FODMAP в целом является непростой и требует обучения пациента. Часто врачи-специалисты имеют

Таблица 2. Данные основных клинических исследований высокого уровня доказательности (в соответствии с критериями GRADE), изучавших эффективность применения диеты с пониженным содержанием FODMAP у пациентов с синдромом раздраженного кишечника (СРК)

Table 2. The results of the main clinical studies (with high quality of evidence according to GRADE criteria) investigated the efficacy of low FODMAP diet in patients with IBS

Авторы, год Authors, year	Характеристики исследования Study characteristics	Дизайн исследования Study design	Продолжительность наблюдения Study duration	Результаты Results
B. Chumpitazi и соавт., 2015 [31]	Пациенты детского возраста, диета с ↓FODMAP (n=16) и традиционные диетические рекомендации (n=17)	Двойное слепое перекрестное исследование	48 ч	Уменьшение эпизодов и интенсивности абдоминальной боли в группе пациентов, получавших диету с ↓FODMAP
R. Laatikainen и соавт., 2016 [32]	Ржаной хлеб (n=43) и хлеб с ↓FODMAP (n=44)	Двойное слепое контролируемое перекрестное исследование	4 нед	Уменьшение абдоминальной боли и метеоризма в группе пациентов, получавших диету с ↓FODMAP
H. Staudacher и соавт., 2017 [33]	Имитация диеты + плацебо (n=27), имитация диеты + пробиотик (n=26), диета с ↓FODMAP + плацебо (n=24), диета с ↓FODMAP + пробиотик (n=27)	Заслепленное мультицентровое плацебо-контролируемое исследование	4 нед	Снижение интенсивности симптомов СРК (шкала IBS SSS) и повышение качества жизни в группе пациентов, получавших диету с ↓FODMAP
T. Hustoft и соавт., 2017 [34]	Диета с ↓FODMAP + мальтодекстрин (n=20), диета с ↓FODMAP + фруктоолигосахариды (n=20)	Двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование	9 нед	Снижение интенсивности симптомов СРК (шкала IBS SSS) и увеличение количества пациентов с облегчением симптомов СРК в группе пациентов, получавших мальтодекстрин

ограниченное представление об этой диете, что делает неточными рекомендации (чрезмерно или недостаточно строгие диетические ограничения) и приводит к недостаточному терапевтическому эффекту [38]. Обучение пациента требует не только знаний врача, но и достаточного количества времени консультативного приема. В этой связи организация групповых консультаций и школ здоровья решит проблему качественного обучения пациентов с СРК.

Уменьшение естественных пребиотиков в рационе и изменение кишечной микробиоты. Исключение FODMAP из рациона ведет к уменьшению потребления естественных пребиотических компонентов, таких как галактоолигосахариды, фруктоолигосахариды и пищевые волокна, что может повлиять на жизнедеятельность кишечного микробиома. Уменьшение количества субстратов для ферментации приводит к снижению синтеза КЦЖК, которые выполняют важную протекторную и трофическую роль по отношению к колоноцитам. По данным Н. Staudacher и соавт., через 4 нед применения диеты с пониженным содержанием FODMAP отмечалось снижение количества *Bifidobacteria* в просвете кишки при сохранении количества бактерий *Bacteroides*, *Prevotella*, *E. rectale*, *C. coccoides*, *F. prausnitzii*, *Lactobacillus*, *Enterococcus* и общего числа бактерий [39]. В исследованиях Е. Halmos и соавт. [40, 41] не отмечалось изменений в количественном составе *Lactobacillus* spp. и *Bifidobacterium* spp., однако фиксировалось снижение бактерий рода *Akkermansia muciniphila* и *Clostridium cluster XIVa*, *Clostridium cluster IV*, а также бутират-продуцирующих бактерий *F. prausnitzii*. Однако, как показывают дальнейшие наблюдения за пациентами во время периода обратного включения FODMAP в рацион, устойчивого снижения разнообразия кишечной микробиоты не наблюдается. Таким образом, исключение продуктов с высоким содержанием FODMAP должно быть кратковременным, а последующая индивидуализация рациона является залогом полноценного питания.

Запор. Элиминация FODMAP из пищевого рациона приводит к снижению потребления пищевых волокон в тех случаях, когда цельнозерновые злаковые, овощи и

фрукты с высоким содержанием FODMAP не замещаются альтернативными продуктами с низким содержанием FODMAP. Также снижение количества жидкости внутри просвета кишки на фоне диеты с пониженным содержанием FODMAP является дополнительным фактором риска развития запора, особенно у больных СРК с запором. По данным Н. Staudacher и соавт., среди пациентов, у которых развился запор на фоне диеты с пониженным содержанием FODMAP, 67% страдали СРК с запором [42]. В этой связи необходима грамотная модификация диеты во время периода ограничений продуктов с высоким содержанием FODMAP, при которой будет обеспечено адекватное количество пищевых волокон в рационе.

Адекватное потребление нутриентов. Ввиду существенного ограничения продуктов с высоким содержанием FODMAP в рационе, вероятны следующие изменения: уменьшение потребления углеводов, пищевых волокон, железа, флавоноидов, каротиноидов, витамина С, кальция, снижение массы тела (вследствие уменьшения энергетической ценности рациона). В клинических исследованиях были подтверждены указанные изменения после элиминационного этапа диеты [43–45], однако при формировании рациона опытным врачом-диетологом изменений в потреблении важных макро- и микронутриентов не выявлено [46].

Заключение

Диета с пониженным содержанием FODMAP – эффективный метод диетотерапии пациентов с СРК. Однако с учетом сложности соблюдения и возможного влияния этой диеты на потребление важных нутриентов рацион должен быть не только грамотно составлен обученным специалистом, но и подробно разъяснен пациенту. Поэтапное введение в рацион продуктов с высоким содержанием FODMAP, которые пациент удовлетворительно переносит, является важнейшим этапом индивидуализации питания, что обеспечивает адекватность и разнообразие потребления пищевых компонентов при высоком качестве жизни.

Приложение. Продукты с низким и высоким содержанием FODMAP (по данным официального сайта университета Monash: <https://www.monashfodmap.com/>)

Appendix. Foods with low and high FODMAP content (according to the official website of Monash University: <https://www.monashfodmap.com/>)

Низкое содержание FODMAP	Высокое содержание FODMAP
<i>Злаки, крупы, хлеб, макаронные изделия</i>	
Галеты, крахмал (картофельный, кукурузный), крекеры, лапша (рисовая, соба, из коричневого риса, из ламинарии, яичная*), макароны (безглютеновые, нуттовые, из киноа), мука (гречневая, кукурузная, пшеничная безглютеновая, пшеничная, киноа, рисовая, из батата, из зеленых бананов, из спельты), мюсли (спельта с фруктами и орехами), крупа (овсяная, кукурузная, гречневая*), рис (басмати, белый, коричневый, красный, клейкий), проросшие зерна перловки, просо, пшено, киноа (белая, красная, черная), отруби (рисовые, овсяные), хлеб (кукурузный, безглютеновый, овсяный*), хлопья (геркулес, овсяные крупного помола, кукурузные, рисовые, киноа), дрожжи пищевые, печенье цельнозерновое овсяное, хлебцы (кукурузные*, рисовые)	Лапша (пшеничная), макароны (из пшеницы, из ржи, из спельты), крупа (манная, ячмень, булгур, зародыши пшеницы, кускус пшеничный, амарант), мука [ржаная, пшеничная, ячменная, миндальная, каштановая, амарантовая, кокосовая, люпиновая, полбяная, полба двузернянка (эммер), из спельты], мюсли обыкновенные, отруби пшеничные, хлеб (пшеничный, ржаной, многозерновой из пророщенного зерна), хлопья (овсяные мелкого помола, ячменные, из спельты), печенье цельнозерновое пшеничное

Низкое содержание FODMAP	Высокое содержание FODMAP
<i>Овощи</i>	
Баклажан, болгарский перец (красный), брюква, вешенки, шампиньоны (консервированные), корень имбиря, капуста (китайская, листовая, кольраби), картофель, кукуруза-мини (консервированная), кукуруза сладкая*, лук зеленый (перья), лук-порей (листья)*, маш (пророщенный), морковь, морские водоросли (нори), огурец, оливки (зеленые, черные), пастернак (корень), перец стручковый (красный, зеленый*), перец чили (зеленый, красный), помидор (обыкновенный, черри), редис, рукола, салат (айсберг, листовой «маслянистый», радиччио, ред корал, ромэн), свекла листовая (мангольд), свекла маринованная, сельдерей (корень), тофу (соевый сыр отжатый), чечевица (консервированная, вареная), фасоль (ростки), фенхель (листья), цикорий (листья)*, цукини*, шпинат (английский, молодой)	Артишок, бобы (зеленые, соевые, вареные, консервированные), болгарский перец (зеленый), горох (зеленый, консервированный, стручковый, сахарный), грибы белые (сушеные), шампиньоны (свежие), грибы энoki (зимний опенок), капуста: белокачанная, брокколи, брюссельская, савойская, цветная, кукуруза в зернах (консервированная), лук репчатый (белый, красный), лук-порей (белая часть), маш (вареный), свекла свежая, свекла консервированная, сельдерей (стебель), соевое мясо, спаржа, текстурат соевого белка, топинамбур, тофу (соевый сыр мягкий), тыква баттернат, фасоль, фенхель (клубень), чеснок
<i>Фрукты</i>	
Ананас, апельсин, банан (незрелый, зеленый), виноград (красный, мускат черный, ред глоб, томсон), дыня канталупа, клементин, кумкват, клубника, киви (желтый, зеленый), лимон, мандарин, папайя, ревень, Бойзенова ягода, кокосовый орех*	Абрикос, авокадо, ананас (сушеный), арбуз, банан (зрелый), вишня, гранат, грейпфрут, груша китайская (нэши), груша, дыня медовая, ежевика, изюм, инжир (свежий, сушеный), клюква (сушеная), курага, малина, манго, маракуйя, нектарин, папайя (сушеная), персик, фейхоа, финики, хурма, черника, чернослив, яблоки, ягоды годжи (сушеные)
<i>Молочные продукты</i>	
Йогурт (безлактозный, кокосовый), молоко (безлактозное, из киноа, кокосовое консервированное, сухое, из макадамии, миндальное, рисовое), сливки [взбитые, средней жирности (10–20%), густые]*, сыр (бри, грюйер, камамбер, колби, конте, манчего, моцарелла, сливочный, безлактозный, фета, хаварти, чеддер, швейцарский), сметана, творог зернистый со сливками, мороженое ванильное*	Йогурт (натуральный низкой/средней жирности, из козьего молока), заварной крем, кефир, молоко (молоко коровье, обезжиренное, овсяное, сгущенное, соевое, цельное коровье, цельное козье), пахта (обезжиренные сливки)
<i>Орехи и семена</i>	
Арахис, каштаны, орех (бразильский, грецкий, кедровый), семена (кунжута, мака, подсолнечника, тыквы, чиа, тмина*), фундук*	Кешью, льняное семя, миндаль, фисташки
<i>Алкогольные и безалкогольные напитки</i>	
Вино (белое сухое, игристое, красное), виски, водка, джин, какао-порошок, квас, клюквенный сок, кофе (растворимый, эспрессо), кофе с безлактозным молоком, пиво, чай (белый, черный, мятный, масала слабый, одуванчиковый слабый, травяной слабый*), шоколадный порошок для приготовления напитков (23, 60 и 70% какао)	Алоэ, кокосовая вода, комбуча (напиток из чайного гриба), кофе с молоком (коровьим, соевым), ром, чай (масала крепкий, одуванчиковый крепкий, ромашковый, травяной крепкий, фенхелевый)
<i>Приправы</i>	
Арахисовое масло, базилик свежий, барбекю соус, ванильные стручки, васоби (паста, порошок), гвоздика, горчица, каперсы, кардамон, карри (порошок), каффир-лайм (листья), кориандр (кинза), корица (порошок, палочки), криветочная паста, куркума, лавровый лист, лемонграсс, мускатный орех, мята, пажитник, пандан, паприка, петрушка, перец (душистый, черный), соус песто, прованские травы, розмарин, соевый соус, сумах, тимьян, тмин, томатная паста (соус), укроп, устричный соус, хрен, чили (порошок), шафран, шалфей, уксус (бальзамический*, винный, рисовый, солодовый, яблочный)	Кунжутная паста (тахини), хумус (соус), цацки (греческий соус), шрирача (острый соус чили)
<i>Кондитерские изделия</i>	
Агар-агар, ванильная эссенция, кленовый сироп, растворимое желе, сахар (белый, кокосовый, коричневый, пудра), шоколад (темный)	Мед, шоколад (белый, молочный), сахарозаменители (фруктоза, сорбит, ксилит)

Примечание. * – продукты с низким содержанием FODMAP при потреблении в небольших количествах (1 порция продукта).

Note. * – foods with low FODMAP content when consumed in small quantities (1 serving of the product).

Сведения об авторах

Куваев Роман Олегович (Roman O. Kuvayev) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры гастроэнтерологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация); врач-гастроэнтеролог ООО «Медицинский центр диагностики и профилактики плюс», врач-гастроэнтеролог ГБУЗ ЯО «Клиническая онкологическая больница» (Ярославль, Российская Федерация)

E-mail: kuvayev_roman@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0070-9066>

Яковенко Эмилия Прохоровна (*Emiliya P. Yakovenko*) – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры гастроэнтерологии и диетологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: yaep2@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9730-2587>

Никонов Евгений Леонидович (*Evgey L. Nikonov*) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии ФДПО ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: drnikonov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5231-711X>

Зайцев Сергей Вячеславович (*Sergey V. Zaytsev*) – главный внештатный специалист по гастроэнтерологии Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области, заведующий областным гастроэнтерологическим центром ГБУЗ ЯО «Областная клиническая больница» (Ярославль, Российская Федерация)

E-mail: svzaytsev203071@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3807-3243>

Поспелова Екатерина Евгеньевна (*Ekaterina E. Pospelova*) – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль, Российская Федерация)

E-mail: katerina.pospelova28021@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4098-0720>

Крашенкова Анастасия Павловна (*Anastasia P. Krashenkova*) – студент педиатрического факультета ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России (Ярославль, Российская Федерация)

E-mail: krashenkova1997@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0458-6152>

Литература

- Агафонова Н.А., Яковенко Э.П., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Абдоминальная боль и висцеральная гиперчувствительность – две грани одной реальности для пациентов с СРК // Эффективная фармакотерапия. 2018. № 32. С. 26–33.
- Махов В.М., Ромасенко Л.В., Турко Т.В., Шептак Н.Н. Синдром раздраженного кишечника – коморбидное соматопсихическое заболевание // Доказательная гастроэнтерология. 2014. Т. 3, № 2. С. 56–61.
- Пилипенко В.И., Морозов С.В., Исаков В.А. Диетотерапия синдрома раздраженного кишечника с проблемами запоров с использованием специализированного пищевого продукта диетического лечебного питания «концентрат киселя с витаминами и инулином “Интенорм”» // Доказательная гастроэнтерология. 2018. Т. 7, № 4. С. 92–106. DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704192>
- Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M. et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2009. Vol. 104, N 1. P. S1–S35. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122>.
- Hayes P., Corish C., O'Mahony E., Quigley E.M. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2014. Vol. 27, N 2. P. 36–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12114>
- Ostgaard H., Hausken T., Gundersen D., El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *Mol. Med. Rep.* 2012. Vol. 5. P. 1382–1390. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.843>
- Thomas A., Quigley E.M. Diet and irritable bowel syndrome // *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2015. Vol. 31. P. 166–171. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000158>
- Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 10. P. 712–721.
- Налетов А.В., Вьюниченко Ю.С. Использование диеты low-FODMAP – важный этап терапии детей с синдромом раздраженного кишечника // *Педиатр.* 2017. Т. 8, № 6. С. 94–98. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED8694-98>
- Barrett J.S., Garry R.B., Muir J.G., Irving P.M., Rose R., Rosella O. et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2010. Vol. 31. P. 874–882.
- McIntosh K., Reed D.E., Schneider T., Dang F., Keshteli A.H., De Palma G. et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial // *Gut.* 2017. Vol. 66. P. 1241–1251.
- Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis // *Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 164. P. 144–151.
- Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Kilkens T.O., Lindsey P.J., Hamer H.M., Jonkers D.M. et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers // *Neurogastroenterol. Motil.* 2009. Vol. 21. P. 952.
- Hill P., Muir J.G., Gibson P.R. Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet // *Gastroenterol. Hepatol. (N. Y.)*. 2017. Vol. 13. P. 36–45.
- Roberfroid M.B. Inulin-type fructans: functional food ingredients // *J. Nutr.* 2007. Vol. 137, N 11. P. 2493–2502.
- Халиф И.Л., Тишаева И.А. Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов (FODMAP) в лечении синдрома раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27, № 4. С. 22–27. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-22-27>
- Macfarlane G.T., Steed H., Macfarlane S. Bacteria metabolism and health-related effects of galacto oligosaccharides and other prebiotics // *J. Appl. Microbiol.* 2008. Vol. 104. P. 305–344.
- Roberfroid M. et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits // *Br. J. Nutr.* 2010. Vol. 104, N 2. P. 1–63.
- Lumer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Review article: lactose intolerance in clinical practice: myths and realities // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. P. 93–103.
- Jones H.F., Butler R.N., Brooks D.A. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2011. Vol. 300. P. G202–G206.
- Barrett J.S. How to institute the low-FODMAP diet // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 32, N 1. P. 8–10.
- Дичева Д.Т., Андреев Д.Н., Ульянкина Е.В. Синдром перекреста ГЭРБ, функциональной диспепсии и СРК: патогенетические связи и подходы к терапии // *Эффективная фармакотерапия.* 2019. Т. 15, № 36. С. 64–70. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70>
- Whelan K., Martin L.D., Staudacher H.M., Lomer M.C.E. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2018. Vol. 31, N 2. P. 239–255. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12530>
- Gibson P.R., Shepherd S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2010. Vol. 25. P. 252–258.
- Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R. et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment // *Gut.* 2015. Vol. 64. P. 93–100.
- Staudacher H.M., Lomer M.C.E., Anderson J.L. et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. P. 1510–1518.
- Tuck C., Barrett J. Re-challenging FODMAPs: the low FODMAP diet phase two // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 32, N 1. P. 11–15. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.13687>

28. Marsh A., Eslick E.M., Eslick G.D. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Nutr.* 2016. Vol. 55. P. 897–906.
29. Schumann D., Klose P., Lauche R., Dobos G., Langhorst J., Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis // *Nutrition.* 2018. Vol. 45. P. 24–31.
30. Dionne J., Ford A.C., Yuan Y., Chey W.D., Lacy B.E., Saito Y.A. et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome // *Am. J. Gastroenterol.* 2018. Vol. 113. P. 1290–300.
31. Chumpitazi B.P., Cope J.L., Hollister E.B., Tsai C.M., McMeans A.R., Luna R.A. et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2015. Vol. 42. P. 418–427.
32. Laatikainen R., Koskenpato J., Hongisto S.M., Loponen J., Poussa T., Hillilä M. et al. Randomised clinical trial: Low FODMAP rye bread vs. regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2016. Vol. 44. P. 460–470.
33. Staudacher H.M., Lomer M.C.E., Farquharson F.M., Louis P., Fava F., Franciosi E. et al. A Diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and probiotic restores Bifidobacterium species: a randomized controlled trial // *Gastroenterology.* 2017. Vol. 153. P. 936–947.
34. Hustoft T.N., Hausken T., Ystad S.O., Valeur J., Brokstad K., Hatlebakk J.G. et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* 2017. Vol. 29. Article ID e12969.
35. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Баранская Е.К., Белоусова Е.А., Бенишвили А.Г., Васильев С.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению синдрома раздраженного кишечника // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2017. Т. 27, № 5. С. 76–93. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93>
36. Maagaard L., Ankersen D.V., Vegh Z., Burisch J., Jensen L., Pedersen N. et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22. P. 4009–4019.
37. O’Keefe M., Jansen C., Martin L., Williams M., Seamark L., Staudacher H.M. et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome // *Neurogastroenterol. Motil.* 2018. Vol. 30. Article ID e13154.
38. O’Keefe M., Lomer M.C. Who should deliver the low FODMAP diet and what educational methods are optimal: a review // *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2017. Vol. 32, N 1. P. 23–26.
39. Staudacher H.M., Lomer M.C., Anderson J.L., Barrett J.S., Muir J.G., Irving P.M. et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome // *J. Nutr.* 2012. Vol. 142. P. 1510–1518.
40. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R., Sheperd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. Consistent prebiotic effect on gut microbiota with altered FODMAP intake in patients with Crohn’s disease: a randomized controlled cross-over trial of well-defined diets // *Clin. Transl. Gastroenterol.* 2016. Vol. 7. P. e164.
41. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment // *Gut.* 2015. Vol. 64. P. 93–100.
42. Staudacher H.M., Ross F.S., Briscoe Z.M., Irving P.M., Whelan K., Lomer M.C. PTU-183 Advice from a dietitian regarding the low FODMAP diet broadly maintains nutrient intake and does not alter fibre intake // *Gut.* 2015. Vol. 64. P. 143–144.
43. Böhm L., Störsrud S., Liljebo T., Collin L., Lindfors P., Törnblom H. et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. P. 1399–1407.
44. Harvie R.M., Chisholm A.W., Bisanz J.E., Burton J.P., Herbison P., Schultz K. et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs // *World J. Gastroenterol.* 2017. Vol. 23. P. 4632–4643.
45. Eswaran S., Dolan R.D., Ball S.C., Jackson K., Chey W. The impact of a 4-week low-FODMAP and mNICE diet on nutrient intake in a sample of US adults with irritable bowel syndrome with diarrhea // *J. Acad. Nutr. Diet.* 2020. Vol. 120. P. 641–649.
46. Bellini M., Gambaccini D., Bazzichi L., Bassotti G., Mumolo M.G., Fani B. et al. Bioelectrical impedance vector analysis in patients with irritable bowel syndrome on a low FODMAP diet: a pilot study // *Tech. Coloproctol.* 2017. Vol. 21. P. 451–459.

References

1. Agafonova N.A., Yakovenko E.P., Ivanov A.N., Yakovenko A.V. Abdominal pain and visceral hypersensitivity are two facets of the same reality for IBS patients. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy].* 2018; (32): 26–33. (in Russian)
2. Makhov V.M., Romasenko L.V., Turko T.V., Sheptak N.N. Irritable bowel syndrome – comorbid somatopsychic Irritated bowel syndrome is a co-morbid somatopsychic condition *Dokazatel’naya gastroenterologiya [Evidence-Based Gastroenterology].* 2014; 3 (2): 56–61. (in Russian)
3. Pilipenko V.I., Morozov S.V., Isakov V.A. Diet therapy for irritable bowel syndrome followed by constipation with the use of specialized food product of dietary therapeutic nutrition «jelly concentrate with vitamins and inulin «Intenorm»». *Dokazatel’naya gastroenterologiya [Evidence-Based Gastroenterology].* 2018; 7 (4): 92–106. DOI: <https://doi.org/10.17116/dokgastro2018704192> (in Russian)
4. Brandt L.J., Chey W.D., Foxx-Orenstein A.E., Schiller L.R., Schoenfeld P.S., Spiegel B.M., et al. An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104 (1): S1–35. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajg.2008.122>.
5. Hayes P., Corish C., O’Mahony E., Quigley E.M. A dietary survey of patients with irritable bowel syndrome. *J Hum Nutr Diet.* 2014; 27 (2): 36–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12114>
6. Ostgaard H., Hausken T., Gundersen D., El-Salhy M. Diet and effects of diet management on quality of life and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Mol Med Rep.* 2012; 5: 1382–90. DOI: <https://doi.org/10.3892/mmr.2012.843>
7. Thomas A., Quigley E.M. Diet and irritable bowel syndrome. *Curr Opin Gastroenterol.* 2015; 31: 166–71. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000158>
8. Lovell R.M., Ford A.C. Global prevalence of and risk factors for irritable bowel syndrome: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 712–21.
9. Nalyotov A.V., V’unichenko Yu.S. The using of low-FODMAP diet is an important step in the treatment of children with irritable bowel syndrome. *Pediatr [Pediatrician].* 2017; 8 (6): 94–8. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED8694-98> (in Russian)
10. Barrett J.S., Gearry R.B., Muir J.G., Irving P.M., Rose R., Rosella O., et al. Dietary poorly absorbed, short-chain carbohydrates increase delivery of water and fermentable substrates to the proximal colon. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31: 874–82.
11. McIntosh K., Reed D.E., Schneider T., Dang F., Keshteli A.H., De Palma G., et al. FODMAPs alter symptoms and the metabolome of patients with IBS: a randomised controlled trial. *Gut.* 2017; 66: 1241–51.
12. Sivaprakasam S., Prasad P.D., Singh N. Benefits of short-chain fatty acids and their receptors in inflammation and carcinogenesis. *Pharmacol Ther.* 2016; 164: 144–51.
13. Vanhoutvin S.A., Troost F.J., Kilkens T.O., Lindsey P.J., Hamer H.M., Jonkers D.M., et al. The effects of butyrate enemas on visceral perception in healthy volunteers. *Neurogastroenterol Motil.* 2009; 21: 952.
14. Hill P., Muir J.G., Gibson P.R. Controversies and recent developments of the low-FODMAP diet. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2017; 13: 36–45.
15. Roberfroid M.B. Inulin-type fructans: functional food ingredients. *J Nutr.* 2007; 137 (11): 2493–502.
16. Khalif I.L., Tishaeva I.A. Diet with decreased content of fermentable oligo-, di- and monosaccharides and polyols (low FODMAP-diet) in treatment of irritable bowel syndrome. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology].* 2017; 27 (4): 22–7. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-4-22-27> (in Russian)
17. Macfarlane G.T., Steed H., Macfarlane S. Bacteria metabolism and health-related effects of galacto oligosaccharides and other prebiotics. *J Appl Microbiol.* 2008; 104: 305–44.
18. Roberfroid M., et al. Prebiotic effects: metabolic and health benefits. *Br J Nutr.* 2010; 104 (2): 1–63.
19. Lomer M.C., Parkes G.C., Sanderson J.D. Rewiearticle: lactose intolerance in clinical practice: myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 27: 93–103.
20. Jones H.F., Butler R.N., Brooks D.A. Intestinal fructose transport and malabsorption in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011; 300: G202–6.

21. Barrett J.S. How to institute the low-FODMAP diet. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32 (1): 8–10.
22. Dicheva D.T., Andreev D.N., Ul'yankina E.V. Overlap syndrome of GERD, functional dyspepsia, IBS: pathogenetic associations and treatment approach. *Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]*. 2019; 15 (36): 64–70. DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2019-15-36-64-70> (in Russian)
23. Whelan K., Martin L.D., Staudacher H.M., Lomer M.C.E. The low FODMAP diet in the management of irritable bowel syndrome: an evidence-based review of FODMAP restriction, reintroduction and personalisation in clinical practice. *J Hum Nutr Diet.* 2018; 31 (2): 239–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12530>
24. Gibson P.R., Shepherd S.J. Evidence-based dietary management of functional gastrointestinal symptoms: the FODMAP approach. *J Gastroenterol Hepatol.* 2010; 25: 252–8.
25. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R., et al. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut.* 2015; 64: 93–100.
26. Staudacher H.M., Lomer M.C.E., Anderson J.L., et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012; 142: 1510–8.
27. Tuck C., Barrett J. Re-challenging FODMAPs: the low FODMAP diet phase two. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32 (1): 11–5. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.13687>
28. Marsh A., Eslick E.M., Eslick G.D. Does a diet low in FODMAPs reduce symptoms associated with functional gastrointestinal disorders? A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr.* 2016; 55: 897–906.
29. Schumann D., Klose P., Lauche R., Dobos G., Langhorst J., Cramer H. Low fermentable, oligo-, di-, mono-saccharides and polyol diet in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* 2018; 45: 24–31.
30. Dionne J., Ford A.C., Yuan Y., Chey W.D., Lacy B.E., Saito Y.A., et al. A systematic review and meta-analysis evaluating the efficacy of a gluten-free diet and a low FODMAPs diet in treating symptoms of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 1290–300.
31. Chumpitazi B.P., Cope J.L., Hollister E.B., Tsai C.M., McMeans A.R., Luna R.A., et al. Randomised clinical trial: gut microbiome biomarkers are associated with clinical response to a low FODMAP diet in children with the irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 42: 418–27.
32. Laatikainen R., Koskenpato J., Hongisto S.M., Loponen J., Poussa T., Hillilä M., et al. Randomised clinical trial: Low FODMAP rye bread vs. regular rye bread to relieve the symptoms of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44: 460–70.
33. Staudacher H.M., Lomer M.C.E., Farquharson F.M., Louis P., Fava F., Franciosi E., et al. A Diet low in FODMAPs reduces symptoms in patients with irritable bowel syndrome and probiotic restores Bifidobacterium species: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2017; 153: 936–47.
34. Hustoft T.N., Hausken T., Ystad S.O., Valeur J., Brokstad K., Hatlebakk J.G., et al. Effects of varying dietary content of fermentable short-chain carbohydrates on symptoms, fecal microenvironment, and cytokine profiles in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2017; 29: e12969.
35. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya E.K., Belousova E.A., Beniashvili A.G., Vasil'ev S.V., et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2017; 27 (5): 76–93. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93> (in Russian)
36. Maagaard L., Ankersen D.V., Vegh Z., Burisch J., Jensen L., Pedersen N., et al. Follow-up of patients with functional bowel symptoms treated with a low FODMAP diet. *World J Gastroenterol.* 2016; 22: 4009–19.
37. O'Keefe M., Jansen C., Martin L., Williams M., Seamark L., Staudacher H.M., et al. Long-term impact of the low-FODMAP diet on gastrointestinal symptoms, dietary intake, patient acceptability, and healthcare utilization in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2018; 30: e13154.
38. O'Keefe M., Lomer M.C. Who should deliver the low FODMAP diet and what educational methods are optimal: a review. *J Gastroenterol Hepatol.* 2017; 32 (1): 23–6.
39. Staudacher H.M., Lomer M.C., Anderson J.L., Barrett J.S., Muir J.G., Irving P.M., et al. Fermentable carbohydrate restriction reduces luminal bifidobacteria and gastrointestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *J Nutr.* 2012; 142: 1510–8.
40. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R., Sheperd S.J., Muir J.G., Gibson P.R. Consistent prebiotic effect on gut microbiota with altered FODMAP intake in patients with Crohn's disease: a randomized controlled cross-over trial of well-defined diets. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016; 7: e164.
41. Halmos E.P., Christophersen C.T., Bird A.R., Shepherd S.J., Gibson P.R., Muir J.G. Diets that differ in their FODMAP content alter the colonic luminal microenvironment. *Gut.* 2015; 64: 93–100.
42. Staudacher H.M., Ross F.S., Briscoe Z.M., Irving P.M., Whelan K., Lomer M.C. PTU-183 Advice from a dietitian regarding the low FODMAP diet broadly maintains nutrient intake and does not alter fibre intake. *Gut.* 2015; 64: 143–4.
43. Böhn L., Störsrud S., Liljebo T., Collin L., Lindfors P., Törnblom H., et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1399–407.
44. Harvie R.M., Chisholm A.W., Bisanz J.E., Burton J.P., Herbison P., Schultz K., et al. Long-term irritable bowel syndrome symptom control with reintroduction of selected FODMAPs. *World J Gastroenterol.* 2017; 23: 4632–43.
45. Eswaran S., Dolan R.D., Ball S.C., Jackson K., Chey W. The impact of a 4-week low-FODMAP and mNICE diet on nutrient intake in a sample of US adults with irritable bowel syndrome with diarrhea. *J Acad Nutr Diet.* 2020; 120: 641–49.
46. Bellini M., Gambaccini D., Bazzichi L., Bassotti G., Mumolo M.G., Fani B., et al. Bioelectrical impedance vector analysis in patients with irritable bowel syndrome on a low FODMAP diet: a pilot study. *Tech Coloproctol.* 2017; 21: 451–9.

Для корреспонденции

Серба Елена Михайловна – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе ВНИИПБТ – филиала ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

Адрес: 111033, Российская Федерация, г. Москва, ул. Самокатная, д. 46

Телефон: (495) 362-45-72

E-mail: serbae@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1660-2634>

Серба Е.М., Соколова Е.Н., Римарева Л.В., Фурсова Н.А., Волкова Г.С., Курбатова Е.И., Юраскина Т.В., Абрамова И.М.

Перспективные расы хлебопекарных дрожжей для получения пищевых ингредиентов, обогащенных селеном и хромом

Promising races of baker's yeast for the production of food ingredients enriched with selenium and chromium

Serba E.M., Sokolova E.N., Rimareva L.V., Fursova N.A., Volkova G.S., Kurbatova E.I., Yuraskina T.V., Abramova I.M.

Всероссийский научно-исследовательский институт пищевой биотехнологии – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения науки Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи, 111033, г. Москва, Российская Федерация

Russian Research Institute of Food Biotechnology – Branch of Federal Research Centre of Food, Biotechnology and Food Safety, 111033, Moscow, Russian Federation

Известно, что сахаромицеты могут аккумулировать минеральные вещества при целенаправленном обогащении ими среды для выращивания. Однако практически не исследовалось влияние генетической принадлежности культуры и технологических особенностей штаммов дрожжей, состава питательных сред на эффективность встраивания эссенциальных микроэлементов в биомассу, на изменение содержания их внутриклеточных компонентов.

*В связи с этим **цель** данной работы – отбор перспективных рас дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, разработка биотехнологического способа получения на их основе пищевых ингредиентов, обогащенных селеном и хромом, и исследование их микроэлементного состава.*

Материал и методы. В работе использованы промышленные штаммы хлебопекарных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*: RCAM 01137, Y-3439 и Y-581. Дрожжи выращивали на солодовом сусле (рН 4,6) с содержанием 12% сухих веществ с добавлением минеральных солей в стационарных условиях при температуре 30 °С в течение 18 ч, после чего биомассу дрожжей отделяли путем центрифугирования. Выбран способ обогащения дрожжей микроэлементами, заключаю-

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств госбюджета на выполнение государственного задания по НИР.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Серба Е.М., Соколова Е.Н., Римарева Л.В., Фурсова Н.А., Волкова Г.С., Курбатова Е.И., Юраскина Т.В., Абрамова И.М. Перспективные расы хлебопекарных дрожжей для получения пищевых ингредиентов, обогащенных селеном и хромом // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 48–57. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10078

Статья поступила в редакцию 03.06.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The research was carried out at the expense of the subsidy for the implementation of the state task.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

For citation: Serba E.M., Sokolova E.N., Rimareva L.V., Fursova N.A., Volkova G.S., Kurbatova E.I., Yuraskina T.V., Abramova I.M. Promising races of baker's yeast for the production of food ingredients enriched with selenium and chromium. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 48–57. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10078 (in Russian)

Received 03.06.2020. **Accepted** 20.11.2020.

щийся в процессе культивирования клеток на солодовых питательных средах, содержащих хлорид хрома или селена диоксид в различных концентрациях. Содержание общего белка определяли по методу Кьельдаля, полисахаридов и эргостерина – спектрофотометрически, селена – флуориметрически. Масс-спектрометрическим методом (с индуктивно связанной плазмой) исследовано содержание микроэлементов в биомассах дрожжей, обогащенных хромом.

Результаты. Наиболее высокую удельную скорость роста проявили штаммы дрожжей RCAM 01137 и Y-3439, а наиболее высокий уровень мальтазной активности был у штамма Y-581. Количество биомассы после культивирования дрожжей *S. cerevisiae* RCAM 01137 и Y-3439 составило 6,00 и 5,42 г/100 см³ соответственно. Дрожжи *S. cerevisiae* Y-581 обладали способностью к высокому синтезу эргостерина (1,08±0,04%), уровень которого в 2 раза превышал показатели других штаммов. Наибольшую способность к обогащению селеном проявили дрожжи *S. cerevisiae* RCAM 01137, в биомассе которых его содержание повысилось в 137 раз и составило 2740 мкг% при культивировании на среде, содержащей 800 мкг/дм³. Штамм дрожжей *S. cerevisiae* Y-581 проявил наиболее высокую способность к сорбции хрома. Содержание хрома в его биомассе составило 8340 мкг% при культивировании на среде, содержащей 750 мкг/дм³. Использование около 2,7 г дрожжевой биомассы, обогащенной селеном, или 1,0 г, обогащенной хромом, удовлетворяет суточную потребность в этих микроэлементах.

Заключение. Культивирование клеток *S. cerevisiae* на питательных средах, содержащих микроэлементы, позволяет получать образцы дрожжевой биомассы, которые могут использоваться для получения пищевых ингредиентов, применяющихся для создания пищевой продукции, способствующей регуляции деятельности организма человека, поддержанию здоровья человека, повышению качества и продолжительности его жизни.

Ключевые слова: пищевые ингредиенты, эссенциальные микроэлементы, хром, селен, хлебопекарные дрожжи, культивирование

It is known, that Saccharomycetes can accumulate mineral substances with targeted enrichment of the growth medium. However, the influence of the genetic affiliation of the culture and the technological factors of yeast strains, the composition of growth media on the efficiency of essential trace elements incorporation into the biomass and on the change of theirs intracellular components content have hardly been investigated.

In this regard, the aims of this work was to select promising races of yeast Saccharomyces cerevisiae, develop a biotechnological method for obtaining food ingredients enriched with selenium and chromium on their basis, and study their trace element composition.

Material and methods. Industrial strains of baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*) were used: RCAM 01137, Y-3439 and Y-581. Yeast were grown on malt wort (pH 4.6) with a dry matter content of 12% with the addition of mineral salts in stationary conditions at a temperature of 30 °C for 18 h, after which the yeast biomass was separated by centrifugation. A method for enriching yeast with trace elements has been selected, which consists in the process of culturing cells on malt growth media containing chromium chloride or selenium dioxide in various concentrations. The total protein content was determined by the Kjeldahl method, polysaccharides and ergosterol – by spectrofluorometric method, selenium – by fluorimetric method. The content of trace elements in yeast biomass enriched with chromium was studied by mass spectrometric method with inductively coupled plasma.

Results. It was shown that the highest specific growth rate was demonstrated by the yeast strains RCAM 01137 and Y-3439, and the highest level of maltase activity was in the Y-581 strain. It was found that the amount of biomass after cultivation of the yeast *S. cerevisiae* RCAM 01137 and Y-3439 was 6.00 u 5.42 g/100 cm³, respectively. It was noted, that the yeast *S. cerevisiae* Y-581 had capability of high synthesis of ergosterol (1.08±0.04%), the level of which was 2 fold higher than other strains. *S. cerevisiae* RCAM 01137 yeast showed the greatest ability to selenium enrichment, its content in biomass increased 137 fold and amounted to 2740 µg% when cultivated on a medium containing 800 µg/dm³. *S. cerevisiae* Y-581 yeast strain showed the highest capability to chromium sorption. The chromium concentration in its biomass was 8340 µg% in case of cultivating on a medium containing 750 µg/dm³. The usage of about 2.7 g of selenium enriched yeast biomass, or 1.0 g chromium enriched one, satisfies the daily requirement for these trace elements.

Conclusion. Cultivation of *S. cerevisiae* cells on growth media containing trace elements makes it possible to obtain yeast biomass samples that can be used to obtain food ingredients for creating food products that contribute to the maintaining human health and improve the quality and duration of life.

Keywords: food ingredients, essential trace elements, chromium, selenium, baker's yeast, cultivation

В настоящее время проблемы и методы использования эссенциальных микроэлементов в лечебно-профилактическом питании достаточно широко обсуждаются во всем мире [1–4]. Установлено, что с недостатком потребления эссенциальных микронутриентов связано развитие многих заболеваний. Так, недостаточность селена (Se) и хрома (Cr) вызывает нарушения в функционировании сердечно-сосудистой, иммунной, эндокринной, репродуктивной, нервной и других систем организма [4–7]. Se и Cr участвуют в синтезе многих ферментов и гормонов в организме человека.

Селен относится к эссенциальным микроэлементам, в организме человека его содержится 10 000–14 000 мкг, а суточная потребность взрослого человека

в Se составляет 55–75 мкг [5, 8–10]. Его биологическая роль заключается в регуляции обменных и окислительно-восстановительных процессов [9–12]. Наиболее значимо влияние Se на течение сердечно-сосудистых заболеваний и защитные свойства организма от окислительного стресса. Порог токсичности Se составляет 900 мкг/сут [13].

Хром – один из микроэлементов, участвующих в регуляции липидного и углеводного обмена в организме человека и животных [7]. Недостаток Cr приводит к уменьшению синтеза гликогена из глюкозы, повышению уровня глюкозы в крови. В организме человека содержится от 6000 до 12 000 мкг Cr, суточная потребность взрослых в Cr составляет 50 мкг [10]. Дефицит Cr

Таблица 1. Технологические показатели штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*

Table 1. Technological parameters of *Saccharomyces cerevisiae* yeast strains

Штамм дрожжей <i>Yeast strain</i>	Характеристика роста дрожжей <i>Characteristics of yeast growth</i>		Показатели качества дрожжей <i>Yeast quality characteristic</i>		
	удельная скорость роста, ч ⁻¹ <i>specific growth rate, h⁻¹</i>	количество клеток, млн/см ³ <i>number of cells, million/cm³</i>	подъемная сила, мин <i>lifting force, min</i>	мальтазная активность, мин <i>maltase activity, min</i>	осмосочувствительность, мин <i>osmosensitivity, min</i>
RCAM 01137	0,2520±0,0020 ^a	5,700×10 ⁸	34,00±1,63 ^a	41,00±2,05 ^a	3,50±0,12 ^a
Y-3439	0,2490±0,0013 ^a	4,900×10 ⁸	35,00±1,63 ^a	39,00±1,63 ^b	7,00±0,17 ^b
Y-581	0,2180±0,0025 ^b	4,100×10 ⁸	50,00±2,45 ^b	65,00±2,16 ^c	13,50±0,26 ^c

Примечание. Здесь и в табл. 2: значения в каждом столбце, обозначенные разными надстрочными буквенными индексами, различаются статистически значимо (p<0,05).

Note and in table 2: the values in each column, indicated by different superscript letter indices, differ statistically significantly (p<0.05).

в организме может развиваться при недостаточном поступлении этого элемента (<20 мкг/сут). Порог токсичности хрома – 5000 мкг/сут [7].

Дефицит эссенциальных нутриентов, а также возрастающий уровень так называемых заболеваний цивилизации обуславливает необходимость дополнительного введения в рацион человека пищевых ингредиентов, направленных на оптимизацию нутриома и микробиома человека. Одним из перспективных методов повышения пищевой и биологической ценности пищевых продуктов является включение в состав специализированной продукции белково-аминокислотных и полисахаридных ингредиентов, полученных на основе обогащенной микроэлементами микробной биомассы [14]. Микробная биомасса является источником белка, полиаминосакхаридов, витаминов, незаменимых аминокислот и других эссенциальных нутриентов [15, 16].

Наиболее часто в качестве модельного объекта используют непатогенные дрожжи *Saccharomyces cerevisiae*, широко применяемые в пищевой промышленности [17–19]. Получаемые на их основе изоляты белка хорошо перевариваются и усваиваются; белок характеризуется высокой биологической ценностью, при добавлении метионина и цистеина не уступает белку мяса. Дрожжи-сахаромицеты являются источниками витаминов группы В (В₁, В₂, В₆, РР и др., за исключением витамина В₁₂), содержат витамин Е, эргостерин – предшественник витамина D; в составе дрожжей присутствуют многие химические элементы К, Са, Mg, Fe, Р и др. [19–21].

Показано, что сахаромицеты могут эффективно аккумулировать минеральные вещества, в том числе и эссенциальные микроэлементы, при целенаправленном обогащении ими среды для выращивания [17, 22]. Однако качество дрожжей, состав и содержание их внутриклеточных компонентов варьируют в широких пределах и зависят от генетической принадлежности клетки, условий культивирования и состава питательных сред [21–23].

В связи с этим отбор перспективных рас дрожжей *S. cerevisiae* и разработка биотехнологических способов получения на их основе пищевых ингредиентов, обогащенных эссенциальными микроэлементами, для создания пищевых продуктов, предназначенных для поддержания здоровья человека и для профилактики недостаточности нутриентов, особенно у людей, испытывающих интенсивные физические нагрузки, является актуальным и перспективным направлением.

Цель данной работы состояла в получении пищевых ингредиентов, обогащенных эссенциальными микроэлементами (селеном и хромом), на основе отобранных рас дрожжей *S. cerevisiae* и исследовании их микроэлементного состава.

Материал и методы

Объектами исследований служили отобранные из коллекции микроорганизмов ВНИИ пищевой биотехнологии промышленные штаммы хлебопекарных дрожжей

Таблица 2. Сравнительная характеристика биохимического состава биомассы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*

Table 2. Comparative characteristics of the biochemical composition of *Saccharomyces cerevisiae* biomass

Штамм дрожжей <i>Yeast strain</i>	Количество биомассы, г/100 см ³ <i>Amount of biomass, g/100 cm³</i>	Состав биомассы, % сухого вещества/ <i>The composition of the biomass, % DM</i>				
		полисахариды <i>polysaccharides</i>	белок <i>protein</i>	эргостерин <i>ergosterine</i>	микроэлементы, мкг%/ <i>trace elements, mcg%</i>	
					Se	Cr
RCAM 01137	6,00±0,25 ^a	26,10±0,38 ^a	52,10±1,72 ^a	0,55±0,03 ^a	20,00±4,00 ^a	8,00±0,08 ^a
Y-3439	5,42±0,13 ^b	24,30±0,37 ^b	51,20±0,95 ^a	0,56±0,03 ^a	21,00±4,00 ^a	7,40±0,06 ^b
Y-581	4,81±0,06 ^c	25,60±0,33 ^a	50,60±0,39 ^a	1,08±0,04 ^b	19,00±3,00 ^a	8,40±0,07 ^c

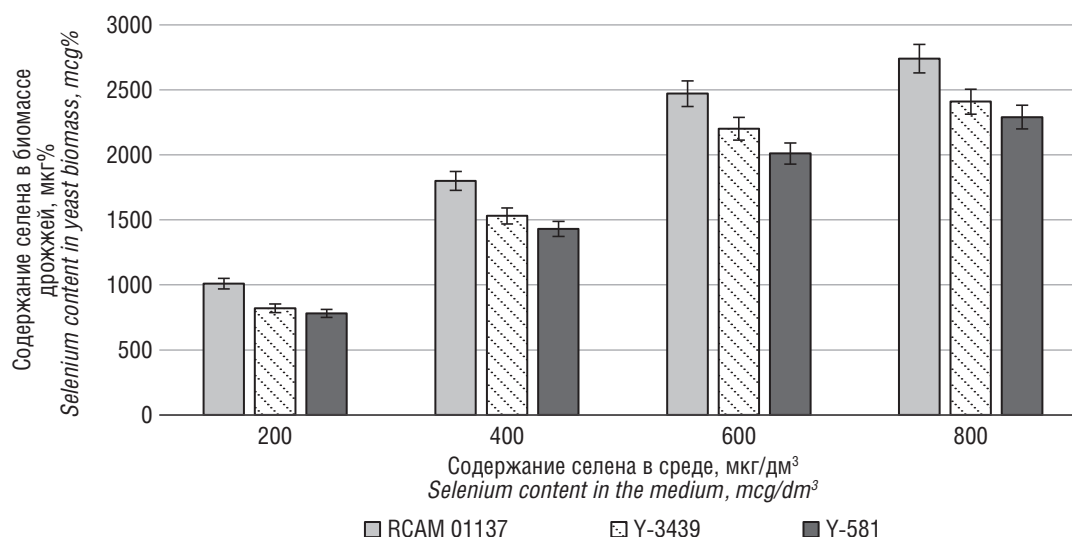


Рис. 1. Содержание селена в биомассе дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* после культивирования на обогащенной диоксидом селена среде

Fig. 1. Selenium content in *Saccharomyces cerevisiae* biomass after cultivation on a selenium dioxide-rich medium

S. cerevisiae: RCAM 01137, Y-3439 и Y-581. Технологические и качественные показатели штаммов дрожжей определяли согласно технологической инструкции [24].

Дрожжи *S. cerevisiae* выращивали на солодовом сусле с содержанием 12% сухих веществ (СВ) с добавлением минеральных солей (рН среды 4,6) в стационарных условиях при температуре 30 °С в течение 18 ч (контроль). В состав питательных сред дополнительно вводили Cr или Se (опыт). В качестве источника Se использовали диоксид селена (SeO_2), вводимый в состав питательной среды из расчета содержания Se от 200 до 1000 мкг/дм³, а в качестве источника Cr – хлорид хрома ($\text{CrCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) из расчета содержания Cr от 100 до 1250 мкг/дм³. По окончании процесса культивирования биомассу дрожжей отделяли путем центрифугирования при 6000 об/мин (при относительном ускорении 6430g) в течение 10 мин, промывали дистиллированной водой и вновь центрифугировали.

Содержание общего белка определяли по методу Кьельдаля на автоматической установке «Vadepost» (Gerhardt, Германия) по ГОСТ 32044.1-2012 «Определение массовой доли азота и вычисление массовой доли сырого протеина. Часть 1. Метод Кьельдаля»; содержание полисахаридов – спектрофотометрическим методом [25], эргостерина – спектрофотометрическим методом, основанным на галохромной реакции в серной кислоте [26]. Содержание Se определяли флуориметрическим методом, основанном на способности 2,3-диаминонафталина избирательно образовывать комплексное соединение с четырехвалентным селеном, находящимся в форме селенит-иона [27].

Содержание микроэлементов в биомассе дрожжей определяли методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой на квадрупольном масс-спектрометре ELAN DRC-e (PerkinElmer Inc., США) [28].

Измерения проводили в 3 повторностях. Результаты представлены в виде среднего значения \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). Статистическую значимость различий исследуемых показателей оценивали методом однофакторного дисперсионного анализа с апостериорным критерием Тьюки (при $p < 0,05$) с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Исследуемые штаммы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* обладают ценными технологическими свойствами и применяются в промышленном производстве хлебопекарных дрожжей. В табл. 1 представлены технологические и качественные показатели отобранных штаммов, выращенных на стандартной питательной среде.

Результаты исследований показали, что более высокую удельную скорость роста проявили штаммы дрожжей RCAM 01137 и Y-3439. Количество клеток, синтезированных этими штаммами в солодовой среде, в 1,4 и 1,2 раза соответственно превосходило аналогичные показатели дрожжей Y-581 (см. табл. 1). При этом уровень их мальтазной активности и подъемной силы практически в 1,5 раза уступал уровню, проявленному штаммом Y-581.

Изучен биохимический состав биомассы различных штаммов дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*. Результаты представлены в табл. 2.

Установлено, что содержание биомассы после культивирования у дрожжей *S. cerevisiae* RCAM 01137 и Y-3439 было в 1,25 и 1,13 раза выше, чем у штамма Y-581. Дрожжи *S. cerevisiae* Y-581 обладали способностью к высокому синтезу эргостерина, в 2 раза превышающему показатели других штаммов. При этом порядка 25% от общего количества СВ в дрожжевой

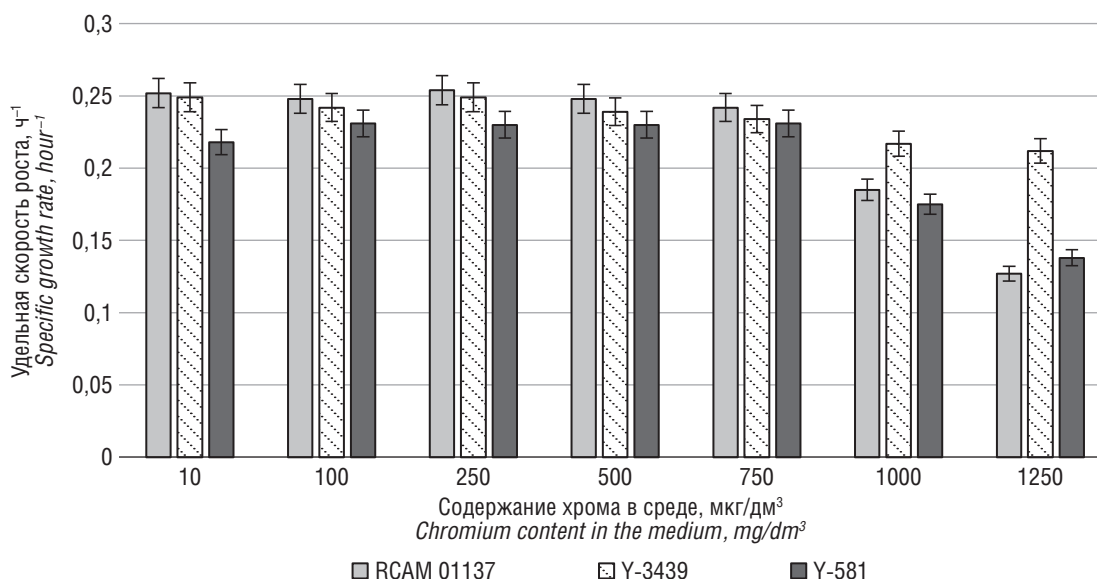


Рис. 2. Влияние содержания хрома в питательной среде на удельную скорость роста дрожжей при культивировании

Fig. 2. Effect of the chromium content in the nutrient medium on the specific growth rate of yeast during cultivation

биомассе приходилось на долю полисахаридов, а более 50% – на долю белка (см. табл. 2), который характеризуется оптимальным соотношением незаменимых и заменимых аминокислот [14, 19, 29]. Исходное содержание микроэлементов (Se и Cr) в биомассе дрожжей находилось на низком уровне.

По результатам предварительных исследований выбран способ обогащения дрожжевой биомассы, заключающийся в культивировании дрожжей на солодовых питательных средах, содержащих микроэлементы [22]. При этом установлено, что концентрация диоксида селена (SeO₂), вводимого в состав питательной среды из расчета содержания Se от 200 до 1000 мкг/дм³, не оказывала негативного влияния на развитие дрожжевых клеток, наблюдалась даже незначительная стимуляция роста отдельных штаммов дрожжей. Повышение содержания Se >2000 мкг/дм³ приводило к лизису клеток, уплотнению клеточных стенок дрожжей и снижению уровня образования биомассы.

В данном исследовании отобранные штаммы дрожжей выращивали на средах с содержанием Se 200; 400; 600 и 800 мкг/дм³. Содержание Se в питательных средах практически не сказалось на уровне образования биомассы, который в большей степени зависел от генетической принадлежности штамма (см. табл. 2). Результаты исследований показали, что исходное содержание Se в дрожжах, культивируемых на средах, в состав которых этот микроэлемент не входил, был очень низким (~20 мкг%). Введение диоксида селена в состав среды приводило к накоплению Se в биомассе, содержание которого увеличивалось более чем в 100 раз. Наибольшее накопление ионов Se отмечено в биомассе дрожжей RCAM 01137 (2470–2740 мкг%) при культивировании на средах, содержащих 600–800 мкг/дм³ Se (рис. 1). Содержание Se в дрожжах Y-3439 и Y-581 было несколько ниже.

Таким образом, при культивировании дрожжей *S. cerevisiae* RCAM 01137 получена обогащенная биомасса, в которой содержание Se повысилось в 137 раз и составило 2740 мкг%. Учитывая физиологическую суточную потребность организма в Se, составляющую для взрослых 55–75 мкг [9, 10], для покрытия этой величины и восполнения его дефицита достаточно использовать 2,0–2,7 г обогащенной дрожжевой биомассы в сутки.

Обогащение биомассы дрожжей Cr проводили также на стадии культивирования при введении источника Cr (CrCl₃·6H₂O) в состав питательной среды из расчета содержания этого микроэлемента от 100 до 1250 мкг/дм³ (рис. 2). Содержание в среде Cr до 750 мкг/дм³ практически не сказалось на росте дрожжей, содержание биомассы которых после культивирования соответствовало контрольному уровню (см. табл. 2). Дальнейшее увеличение содержания Cr в среде приводило к снижению скорости роста дрожжевых клеток и образования биомассы.

Данные, приведенные на рис. 3, показывают, что с увеличением содержания Cr в питательной среде повышалось его содержание в биомассе дрожжей (рис. 3А). Однако пропорциональной зависимости не наблюдалось: наибольший процент встроенных ионов отмечен на средах, содержащих 500 и 750 мкг Cr в дм³ (рис. 3Б).

В результате исследований установлено, что штамм Y-581 дрожжей *S. cerevisiae* проявил наиболее высокую способность к сорбции Cr. Содержание Cr в его биомассе повысилось более чем в 1000 раз от исходного уровня и составило 8340,0 мкг% при культивировании на среде, содержащей 750 мкг/дм³ Cr (см. табл. 2, рис. 3А).

В биомассе дрожжей RCAM 01137 и Y-3439 после культивирования на подобранной среде содержание Cr составило 5560,0 и 4000,0 мкг%, что в 600 раз превысило

исходный уровень. Дальнейшее повышение содержания Cr в среде привело к угнетению роста дрожжевых клеток и к снижению уровня обогащения биомассы хромом (см. рис. 2 и 3).

Из расчета предполагаемой суточной потребности организма человека в Cr, составляющей 50 мкг [10], расход обогащенной дрожжевой биомассы для полного восполнения его недостатка в рационе составит 0,6–1,0 г/сут.

Таким образом, направленное добавление в питательную среду неорганических соединений Se и Cr приводит к обогащению биомассы дрожжей микроэлементами. Методом масс-спектрометрии исследовано содержание Cr в биомассе дрожжей (табл. 3).

Анализ элементного состава показал, что наиболее высокая доля от общего количества идентифицированных элементов приходится на калий, фосфор

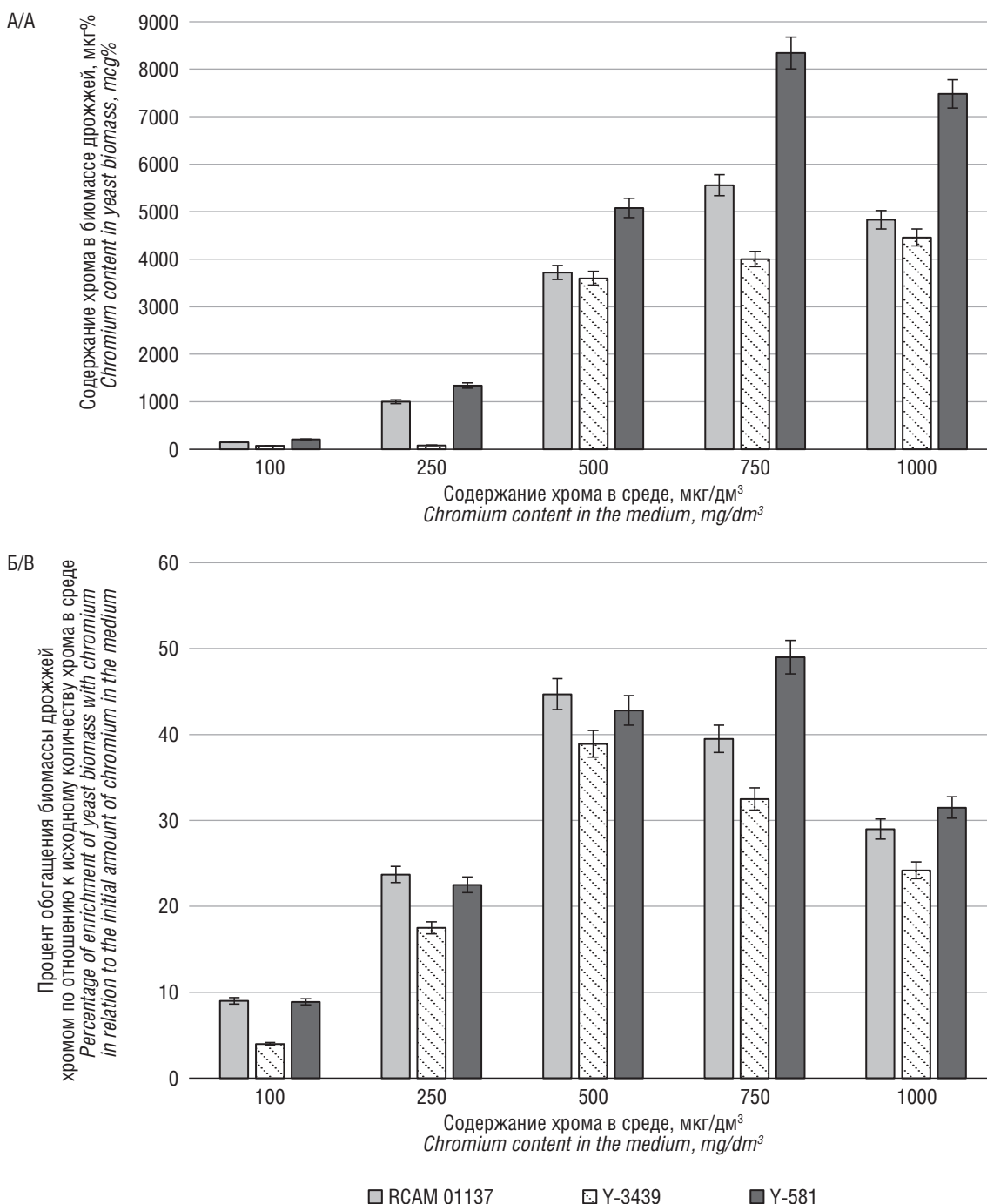


Рис. 3. Содержание хрома в биомассе дрожжей после культивирования (А) и процент обогащения биомассы дрожжей хромом по отношению к исходному количеству хрома, введенному в среду (Б)

Fig. 3. The chromium content in the yeast biomass after cultivation (A) and the percentage of enrichment of the yeast biomass with chromium in relation to the initial amount of chromium introduced into the medium (B)

Таблица 3. Сравнительный анализ элементного состава биомассы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*

Table 3. Comparative analysis of the elemental composition of *Saccharomyces cerevisiae* biomass

Элемент Element	Содержание элементов в биомассе дрожжей, мкг/г/Content of elements in yeast biomass, mcg/g			
	обогащенной хромом/enriched with chromium			без хрома/chromium free
	RCAM 01137	Y-3439	Y-581	RCAM 01137
Li	0,005±0,0002	0,004±0,0002	0,005±0,0003	0,007±0,0004
B	0,230±0,011	0,350±0,018	0,400±0,020	0,230±0,012
Na	8,80±0,44	8,20±0,41	11,1±0,56	12,0±0,60
Mg	555,5±27,8	536,9±26,9	556,8±27,8	810,0±45,0
Al	0,610±0,031	0,640±0,032	0,600±0,003	0,830±0,042
P	6132±307	5562±278	5930±297	7716±386
K	10000±500	9493±475	10069±504	8866±443
Ca	65,0±3,3	91,0±4,6	74,0±3,7	75,0±3,8
Ti	0,11±0,01	0,14±0,01	0,12±0,01	0,14±0,01
V	0,018±0,001	0,009±0,001	0,013±0,001	0,006±0,001
Cr	55,61±2,78	40,03±2,00	83,41±4,17	0,08±0,01
Mn	0,74±0,04	0,68±0,03	0,91±0,05	0,86±0,04
Fe	2,8±0,1	4,8±0,2	6,5±0,3	2,5±0,1
Co	0,012±0,001	0,013±0,001	0,013	0,012±0,001
Ni	0,055±0,003	0,066±0,003	0,114±0,006	0,120±0,006
Cu	4,8±0,2	4,9±0,2	5,4±0,3	5,9±0,3
Zn	11,4±0,6	17,4±0,9	12,0±0,6	13,3±0,7
As	0,016±0,001	0,018±0,001	0,020±0,001	0,021±0,001
Rb	0,36±0,02	0,43±0,02	0,37±0,02	0,56±0,03
Sr	0,27±0,01	0,63±0,03	0,70±0,04	0,35±0,02
Mo	0,050±0,003	0,056±0,003	0,049±0,003	0,041±0,002
Ag	0,0023±0,0001	0,0019±0,0001	0,0020±0,0001	0,0026±0,0001
Cd	0,0053±0,0003	0,0050±0,0003	0,0052±0,0003	0,0061±0,0003
Ba	0,15±0,01	0,16±0,01	0,26±0,01	0,21±0,01
Hg	0,0013±0,0001	0,0017±0,0001	0,0011±0,0001	0,0012±0,0001
Pb	0,013±0,001	0,016±0,001	0,012±0,001	0,015±0,001
U	0,0025±0,0001	0,0027±0,0001	0,0017±0,0001	0,0017±0,0001

и магний, их содержание в зависимости от расы дрожжей составило соответственно 8866–10 000, 5562–7716 и 536,9–810,0 мкг/г биомассы (см. табл. 3). Наиболее высоким содержанием хрома (40,03–83,41 мкг/г) отличалась обогащенная биомасса, его количество сравнимо с содержанием кальция (65–91 мкг/г), уровни цинка (11,4–17,4 мкг/г) и натрия (8,2–12,0 мкг/г) были в 4–5 раз меньше. Остальные элементы содержались в микроколичествах.

Заключение

Результаты исследований технологических и культуральных особенностей хлебопекарных дрожжей *Saccharomyces cerevisiae*, биохимического состава их биомассы подтвердили перспективность использования отобранных штаммов в качестве объектов для получения функциональных пищевых ингредиентов, содержащих белок, витамины, в том числе эргостерин – предшественник витамина D, полисахариды, обладающие высокой сорбционной способностью. Особенно

высокое содержание эргостерина выявлено у дрожжей *S. cerevisiae* штамма Y-581, что указывает на возможность получения на его основе пищевых ингредиентов, обогащенных эргостерином.

Экспериментально подтверждено, что целенаправленное добавление в питательную среду неорганических форм селена и хрома при культивировании дрожжей позволяет получить обогащенную микробную биомассу, которая может быть использована в качестве дополнительного источника эссенциальных микроэлементов, необходимых для регуляции важных функций в организме человека.

Содержание микроэлементов в дрожжевой биомассе зависело от технологических особенностей исследуемых штаммов. Наибольшую способность к обогащению Se проявили дрожжи *S. cerevisiae* RCAM 01137. При этом содержание Se в их биомассе повысилось в 137 раз и составило 2740 мкг%. Штамм дрожжей *S. cerevisiae* Y-581 проявил высокую способность к сорбции Cr, содержание которого в его биомассе повысилось более чем в 1000 раз от исходного уровня и составило 8340 мкг% при культивировании на среде, содержащей 750 мкг Cr

в 1 дм³. Дальнейшее повышение концентрации хрома в среде привело к угнетению роста дрожжевых клеток и к снижению уровня его содержания в биомассе.

В результате наработаны экспериментальные образцы хлебопекарных дрожжей, содержащие 2700 мкг% Se или 8340 мкг% Cr. Для восполнения суточной потребности организма в исследованных эссенциальных микроэлементах достаточно использовать до 2,7 г селенсодержащей или 1,0 г хромсодержащей дрожжевой биомассы.

Анализ минерального состава экспериментальных образцов дрожжевой биомассы показал, что содержание в них калия, фосфора и магния существенно различалось и в зависимости от расы дрожжей составило

8866–10 000, 5562–7716 и 536,9–810,0 мкг/г биомассы соответственно. Наиболее высоким содержанием хрома (40,03–83,41 мкг/г) отличалась обогащенная биомасса, его количество сравнимо с содержанием кальция (65–91 мкг/г).

Исследованный способ обогащения дрожжевой биомассы микроэлементами и полученные образцы обогащенной дрожжевой биомассы в дальнейшем можно использовать для получения функциональных пищевых ингредиентов или для изготовления хлебобулочных изделий, обогащенных микроэлементами, способствующими регуляции физиологических процессов организма человека, повышению качества и продолжительности его жизни.

Сведения об авторах

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

Серба Елена Михайловна (Elena M. Serba) – член-корреспондент РАН, доктор биологических наук, доцент, заместитель директора по научной работе

E-mail: serbae@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1660-2634>

Соколова Елена Николаевна (Elena N. Sokolova) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок

E-mail: elenani Sokolova@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6084-7786>

Римарева Любовь Вячеславовна (Liubov V. Rimareva) – академик РАН, доктор технических наук, профессор, главный научный сотрудник отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок

E-mail: lrimareva@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3097-0836>

Фурсова Наталья Александровна (Natalya A. Fursova) – заведующий лабораторией биотехнологии пекарных дрожжей

E-mail: pekardroj@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3903-6644>

Волкова Галина Сергеевна (Galina S. Volkova) – доктор биологических наук, заведующий лабораторией биотехнологии пищевых и кормовых добавок

E-mail: galina_volkova@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4051-1828>

Курбатова Елена Ивановна (Elena I. Kurbatova) – кандидат технических наук, доцент, ведущий научный сотрудник отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок

E-mail: elena_kurbatova@list.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6939-2768>

Юраскина Татьяна Владимировна (Tatyana V. Yuraskina) – младший научный сотрудник отдела биотехнологии ферментов, дрожжей, органических кислот и биологически активных добавок, аспирант ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

E-mail: tata-santetlor@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6877-9933>

Абрамова Ирина Михайловна (Irina M. Abramova) – доктор технических наук, директор

E-mail: i-abramova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9297-0554>

Литература

- Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. Москва: Колос, 2002. 424 с.
- Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 4. С. 113–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
- Сенкевич О.А., Ковальский Ю.Г., Голубкина Н.А. Мониторинг содержания селена в некоторых пищевых продуктах Хабаровска // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 6. С. 89–94. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10070>

4. Панасенко Л.М., Карцева Т.В., Нефедова Ж.В., Задорина-Хуторная Е.В. Роль основных минеральных веществ в питании детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018. Т. 63, № 1. С. 122–127. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-122-127>
5. Kieliszek M., Blazejak S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review // *Molecules*. 2016. Vol. 21, N 5. P. 609. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21050609>
6. Mutakin P., Meiliana A., Wijaya A. Association between selenium nutritional status and metabolic risk factors in men with visceral obesity // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2013. Vol. 27. P. 112–116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.09.006>
7. Реутин С.В. Роль хрома в организме человека // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. 2009. № 4. С. 50–55.
8. Schomburg L., Rasmussen L., Kohrle J. Dietary selenium and human health // *Nutrient*. 2017. Vol. 9, N 1. P. 22. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9010022>
9. Тутельян В.А. Княжев В.А., Хотимченко С.А., Голубкина Н.А., Кушлинский Н.Е., Соколов Я.А. Селен в организме человека: метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. Москва: Изд-во РАМН, 2002. 220 с. ISBN: 5-7901-0023-6.
10. Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Москва, 2009. 36 с.
11. Громова О.А. Селен – впечатляющие итоги и перспективы применения // Трудный пациент. 2007. Т. 5, № 14. С. 25–30.
12. Мазо В.К., Гмошинский И.В., Ширина Л.И. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов-антиоксидантов. Москва: Миклош, 2009. 208 с.
13. Третьяк Л.Н., Герасимов Е.М. Специфика влияния селена на организм человека и животных // Вестник Оренбургского государственного университета. 2007. № 12. С. 136–145.
14. Серба Е.М., Римарева Л.В., Оверченко М.Б., Мочалина П.Ю., Игнатова Н.И., Соколова Е.Н. Микробная биомасса – перспективный источник биологически полноценного белка и полисахаридов // Вопросы питания. 2018. Т. № 87, № 5. С. 235–236. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10346>
15. Brar S.K., Dhillon G.S., Soccol C.R. Biotransformation of Waste Biomass into High Value Biochemicals. Springer, 2014. 504 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8005-1>
16. Серба Е.М., Таджикова П.Ю., Римарева Л.В., Оверченко М.Б., Игнатова Н.И. Получение пептидно-аминокислотных ингредиентов на основе грибной биомассы *Aspergillus oryzae* // Микология и фитопатология. 2020. Т. 54, № 1. С. 23–32 DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026364820010079>
17. Зорин С.Н., Гмошинский И.В., Бурдза Е.А., Мазо В.К. Новые пищевые источники эссенциальных микроэлементов. Сообщение 7. Получение автолизатов селеносодержащих пищевых дрожжей и их физико-химическая характеристика // Вопросы детской диетологии. 2006. Т. 4, № 6. С. 18–21.
18. Ermakova A.M. Study of complex additive use possibility to improve yeast and wheat bread quality // *Indo Am. J. Pharm. Sci.* 2018. Vol. 5, N 9. P. 9275–9281. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1439279>
19. Jach M. E., Serefko A. Nutritional yeast biomass: characterization and application // *Diet, Microbiome and Health*. Elsevier; Academic Press, 2018. P. 237–270. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811440-7.00009-0>
20. Римарева Л.В., Серба Е.М., Оверченко М.Б., Игнатова Н.И., Поливановская Д.В., Борщева Ю.А. Специализированный пищевой продукт на основе ферментализата биомассы дрожжей // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 5. С. 231–232. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10341>
21. Римарева Л.В., Оверченко М.Б., Игнатова Н.И., Шелехова Н.В., Серба Е.М., Кривова А.Ю. Исследование внутриклеточного ионного состава биомассы дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* // Российская сельскохозяйственная наука. 2017. № 1. С. 51–54.
22. Римарева Л.В., Курбатова Е.И., Фурсова Н.А., Соколова Е.Н., Борщева Ю.А., Макарова А.В. Биотехнологические аспекты создания пищевых добавок биокорректирующего действия на основе микробной биомассы // Хранение и переработка сельхозсырья. 2011. № 2. С. 45–47.
23. Исламгагомедова Э.А., Халилова Э.А., Гасанов Р.З., Абакарова А.А. Содержание минеральных веществ в дрожжах рода *Saccharomyces* в зависимости от условий культивирования // Вестник Дагестанского научного центра РАН. 2017. № 65. С. 24–31.
24. Инструкция по микробиологическому и технокимическому контролю дрожжевого производства / под ред. И.Н. Кобчикова. Москва: Легкая и пищевая промышленность, 1984. 250 с.
25. Серба Е.М., Оверченко М.Б., Кривова А.Ю., Игнатова Н.И., Римарева Л.В. Разработка метода определения содержания полисахаридов в биомассах микроорганизмов // Хранение и переработка сельхозсырья. 2015. № 7. С. 32–35.
26. Способ количественного определения стерина в корневищах с корнями крапивы двудомной: пат. 2599014 Рос. Федерация. № 2015136340/15 / В.А. Куркин и др.; заявл. 08.26.15; опубл. 10.10.16. 7 с.
27. Голубкина Н.А. Флуориметрический метод определения Se // Журнал аналитической химии. 1995. Т. 50, № 5. С. 492–497.
28. Методические указания МУ 4.1.1483-03. Определение химических элементов в биологических средах и препаратах методами атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой и масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой: Москва: Федеральный центр госстандартнадзора Минздрава России, 2003. 56 с.
29. Satyanarayana T., Kunze G. Yeast Biotechnology: Diversity and Applications. Chapter 12: Interaction between Yeasts and Zinc. Springer, 2009. P. 237–257. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8292-4_12

References

1. Tutelyan V.A., Spirichev V.B., Sukhanov B.P. Micronutrients in the nutrition of a healthy and sick person. Moscow: Kolos, 2002: 442 p. (in Russian)
2. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Provision of the Russian population with micronutrients and opportunities for its correction. State of the problem. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (4): 113–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067> (in Russian)
3. Senkevich O.A., Kovalk'sky Yu.G., Golubkina N.A. Monitoring of selenium content in some food products of Khabarovsk. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (6): 89–94. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10070> (in Russian)
4. Panasenko L.M., Kartseva T.V., Nefedova J.V., Zadorina-Khutor-naya E.V. The Role of major minerals in the nutrition of children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2018; 63 (1): 122–7. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2018-63-1-122-127> (in Russian)
5. Kieliszek M., Blazejak S. Current knowledge on the importance of selenium in food for living organisms: a review. *Molecules*. 2016; 21 (5): 609. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules21050609>
6. Mutakin P., Meiliana A., Wijaya A. Association between selenium nutritional status and metabolic risk factors in men with visceral obesity. *J Trace Elem Med Biol*. 2013; 27: 112–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.09.006>

7. Reutina S.V. The role of chromium in the human body. Vestnik Rossiyskogo universiteta druzhby narodov. Seriya: Ekologiya i bezopasnost' zhiznedeaytel'nosti [Bulletin of the Russian University of Peoples' Friendship. Series: Ecology and Life Safety]. 2009; (4): 50–5. (in Russian)
8. Schomburg L., Rasmussen L., Kohrle J. Dietary selenium and human health. Nutrient. 2017; 9 (1): 22. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9010022>
9. Tutelyan V.A., Knyazhev V.A., Khotimchenko S.A., Golubkina N.A., Kushlinsky N.E., Sokolov Ya.A. Selenium in the human body: metabolism, antioxidant properties, role in carcinogenesis. Moscow: Izdatel'stvo RAMN, 2002: 41 p. (in Russian)
10. Methodological recommendations MP 2.3.1.2432-08. Standards of physiological requirements for energy and food substances for different population groups of the Russian Federation. Moscow, 2009: 36 p. (in Russian)
11. Gromova O.A. Selenium – impressive results and application prospects. Trudniy patsient [Difficult patient]. 2007; 5 (14): 25–30. (in Russian)
12. Mazo V.K., Gmshinsky I.V., Shirina L.I. New food sources of essential antioxidant trace element. Moscow: Miklosh, 2009: 208 p. (in Russian)
13. Tret'yak L.N., Gerasimov E.M. Specifics of selenium influence on human and animal body. Vestnik Orenburgskogo gosudarstvennogo universiteta [Bulletin of the Orenburg State University]. 2007; (12): 136–45. (in Russian)
14. Serba E.M., Rimareva L.V., Overchenko M.B., Mochalina P.Yu., Ignatova N.I., Sokolova E.N. Microbial biomass is a promising source of biologically complete protein and polysaccharides. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (5): 235–6. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10346> (in Russian)
15. Brar S.K., Dhillon G.S., Soccol C.R. Biotransformation of Waste Biomass into High Value Biochemicals. Springer, 2014: 504 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4614-8005-1>
16. Serba E.M., Tadzhibova P.Yu., Rimareva L.V., Overchenko M.B., Ignatova N.I. Obtaining peptide-amino acid ingredients based on fungal biomass of *Aspergillus oryzae*. Mikologiya i fitopatologiya [Mycology and Phytopathology]. 2020; 54 (1): 23–32. DOI: <https://doi.org/10.31857/S0026364820010079> (in Russian)
17. Zorin S.N., Gmshinsky I.V., Burdza E.A., Mazo V.K. New food sources of essential trace elements. Message 7. Obtaining autoly-sates of selenium-containing food yeast and their physical and chemical characteristics. Voprosy detskoj dietologii [Problems of Pediatric Nutrition]. 2006; 4 (6): 18–21. (in Russian)
18. Ermakova A.M. Study of complex additive use possibility to improve yeast and wheat bread quality. Indo Am J Pharm Sci. 2018; 5 (9): 9275–81. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1439279>
19. Jach M. E., Serefko A. Nutritional yeast biomass: characterization and application. In: Diet, Microbiome and Health. Elsevier; Academic Press, 2018: 237–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-811440-7.00009-0>
20. Rimareva L.V., Serba E.M., Overchenko M.B., Ignatova N.I., Polivanovskaya D.V., Borshcheva Yu.A. Specialized food product based on yeast biomass fermentolysate. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (5S): 231–2. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10341> (in Russian)
21. Rimareva L.V., Overchenko M.B., Ignatova N.I., Shelekhova N.V., Serba E.M., Krivova A.Yu. Investigation of intracellular ion composition of yeast biomass *Saccharomyces cerevisiae*. Rossiyskaya sel'skokhozyaystvennaya nauka [Russian Agricultural Science]. 2017; (1): 51–4. (in Russian)
22. Rimareva L.V., Kurbatova E.I., Fursova N.A. Sokolova E.N., Borshcheva Yu.A., Makarova A.V. Biotechnological aspects of creating food additives of biocorrective action based on microbial biomass. Khranenie i pererabotka sel'khozsyra [Storage and Processing of Agricultural Raw Materials]. 2011; (2): 45–7. (in Russian)
23. Islammagomedova E.A., Khalilova E.A., Gasanov R.Z., Abakarova A.A. Mineral content in yeast of the genus *Saccharomyces* depending on cultivation conditions. Bulletin of the Vestnik Dagestanskogo nauchnogo tsentra RAN [Bulletin of the Dagestan scientific center of RAS]. 2017; (65): 24–31. (in Russian)
24. Instruction on microbiological and technochemical control of yeast production. In: I.N. Kobchikov (ed.). Moscow: Legkaya i pishchevaya promyshlennost', 1984: 250 p. (in Russian)
25. Serba E.M., Overchenko M.B., Krivova A.Yu., Ignatova N.I., Rimareva L.V. Development of a method for determining the content of polysaccharides in the biomass of microorganisms. Khranenie i pererabotka sel'khozsyra [Storage and Processing of Agricultural Raw Materials]. 2015; (7): 32–5. (in Russian)
26. A method for the quantitative determination of sterols in rhizomes with the roots of nettle dioica: Pat. 2599014 Russian Federation. No. 2015136340/15. Kurkin V.A., et al.; Declared 08.26.15; publ. 10.10.16: 7 p. (in Russian)
27. Golubkina N.A. Fluorimetric method for determining Se. Zhurnal analiticheskoy khimii [Journal of Analytical Chemistry]. 1995; 50 (5): 492–7. (in Russian)
28. Methodological guideline MU 4.1.1483-03 Determination of chemical elements in biological media and preparations by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry and inductively coupled plasma mass spectrometry. Moscow: Federal'nyi tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2003: 56 p. (in Russian)
29. Satyanarayana T., Kunze G. Yeast Biotechnology: Diversity and Applications. Chapter 12: Interaction between Yeasts and Zinc. Springer, 2009: 237–57. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4020-8292-4_12

Для корреспонденции

Писков Сергей Иванович – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет»
 Адрес: 355017, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Пушкина, д. 1
 Телефон: (8652) 33-06-60, доб. 5803
 E-mail: piskovsi77@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-5558-5486>

Беляев Н.Г.¹, Тимченко Л.Д.¹, Ржепаковский И.В.¹, Писков С.И.¹, Лодыгин А.Д.¹, Гапонов В.И.², Хлебак Т.С.¹

Остеопротективный эффект хлеба, обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом, при гипоэстроген-индуцированном остеопорозе у крыс

Osteoprotective effect of bread enriched with protein, dietary fiber, calcium, iron and iodine in hypoestrogen-induced osteoporosis among rats

Belyaev N.G.¹, Timchenko L.D.¹, Rzhepakovsky I.V.¹, Piskov S.I.¹, Lodygin A.D.¹, Gaponov V.I.², Khlebak T.S.¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Кавказский федеральный университет», 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация

² Государственное бюджетное профессиональное образовательное учреждение «Ставропольский колледж сервисных технологий и коммерции», 355017, г. Ставрополь, Российская Федерация

¹ North-Caucasus Federal University, 355017, Stavropol, Russian Federation

² Stavropol College of Technology and Commerce Service, 355017, Stavropol, Russian Federation

Поиск новых стратегий профилактики и борьбы с остеопорозом представляет актуальную задачу. Особый интерес в этом плане вызывают функциональные пищевые продукты и их компоненты.

Цель – изучение влияния хлеба, обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом, на состояние костной ткани крыс в условиях модели постменопаузального остеопороза.

Материал и методы. Эксперимент проводили на 55 половозрелых самках крыс линии Wistar массой тела 250–270 г, разделенных на группы: К – контрольная (ложно оперированные крысы, не подвергнутые овариэктомии); О₃₀ – модель остеопороза (животных умерщвляли через 30 дней после овариэктомии); группы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Беляев Н.Г., Тимченко Л.Д., Ржепаковский И.В., Писков С.И., Лодыгин А.Д., Гапонов В.И., Хлебак Т.С. Остеопротективный эффект хлеба, обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом, при гипоэстроген-индуцированном остеопорозе у крыс // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 58–69. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10079

Статья поступила в редакцию 11.06.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The study had no sponsor support.

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

For citation: Belyaev N.G., Timchenko L.D., Rzhepakovsky I.V., Piskov S.I., Lodygin A.D., Gaponov V.I., Khlebak T.S. Osteoprotective effect of bread enriched with protein, dietary fiber, calcium, iron and iodine in hypoestrogen-induced osteoporosis among rats. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 58–69. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10079 (in Russian)

Received 11.06.2020. **Accepted** 20.11.2020.

O_{120} и O_{120+} – модель остеопороза (животные умерщвлялись через 120 дней после овариэктомии). Все крысы находились на стандартном виварном рационе. Животным группы O_{120+} с 40-го по 120-й день в рацион включали хлеб в количестве 6 г на 100 г массы тела в сутки, обогащенный белком (молочный сывороточный, белки плазмы крови сельскохозяйственных животных), пищевыми волокнами, кальцием (скорлупа куриных яиц), железом (очищенный гемоглобин) и йодом (йодированный белок молочной сыворотки). Крысы групп К и O_{120} с 40-го по 120-й день получали необогащенный хлеб в таком же количестве. В крови животных определяли концентрацию общего кальция колориметрическим методом, гонадотропинов, тестостерона и эстрадиола – методом твердофазного иммуноферментного анализа. Проводили микромографическую оценку архитектуры и минеральной плотности трабекулярной части бедренной кости и поясничных позвонков, выполняли гистоморфологический анализ матки и бедренной кости животных.

Результаты и обсуждение. У животных группы O_{120+} в сравнении с выборкой O_{120} наблюдалось уменьшение в крови концентрации тестостерона и выраженное компенсаторное выделение фолликулостимулирующего гормона, при этом не выявлялось изменений в концентрации эстрадиола и состоянии атрофированной на фоне овариэктомии матки. Отмечалось увеличение трабекулярной минеральной плотности бедренной кости и поясничных позвонков. Доля костных трабекул в общем объеме метафиза бедренной кости (BV/TV) у животных выборки O_{120+} составила $12,5 \pm 0,7$ против $10,4 \pm 0,5\%$ в группе O_{120} . Величины структурного модельного индекса (SMI), отражающего потерю прочности кости, и коэффициента трабекулярности (TbPf) у крыс O_{120+} ($1,44 \pm 0,07$ и $5,96 \pm 0,29$ 1/мм) были значительно ниже этих параметров в группе O_{120} ($1,74 \pm 0,08$; $9,13 \pm 0,46$ 1/мм, $p < 0,05$). Микроархитектурная структура бедренной кости у крыс группы O_{120+} приближалась к таковой выборки O_{30} , выступающей моделью раннего этапа остеопороза (SMI $1,42 \pm 0,07$; TbPf $5,55 \pm 0,28$ 1/мм). Процент периметра резорбции кости и число остеокластов в трабекулах бедренной кости животных O_{120+} были меньше, чем в группе O_{120} . В группе O_{120+} в значительной части полостей резорбции отмечалось появление активных остеобластов. Дифференцировка клеток наблюдалась больше в остеогенном направлении, нежели в адипогенном.

Заключение. Потребление обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом хлеба ослабило проявления остеопороза, вызванного овариэктомией у крыс. Включение его в рацион может быть полезно для профилактики и лечения системного постменопаузального остеопороза.

Ключевые слова: остеопротективный эффект, обогащенный пищевой продукт, постменопаузальный остеопороз, овариэктомизированные крысы

The search for new strategies for the prevention and control of osteoporosis is an urgent task. Functional foodstuffs and their components are of particular interest in this regard.

The aim was to study the effect of bread enriched with protein, dietary fiber, calcium, iron and iodine on the state of the bone tissue of rats in a model of postmenopausal osteoporosis.

Material and methods. The experiment was performed on sexually mature female Wistar rats divided into groups: K – control (sham-operated rats, not ovariectomized); O_{30} – osteoporosis model (animals were sacrificed 30 days after ovariectomy); groups O_{120} and O_{120+} – a model of osteoporosis (rats were sacrificed 120 days after ovariectomy). All animals were fed a standard vivary diet. For rats of the O_{120+} group, from the 40th to the 120th day, enriched bread was included in the diet in an amount of 6 g per 100 g of body weight per day. The bread was fortified with protein (whey protein, blood plasma proteins from farm animals), dietary fiber, calcium (eggshell), iron (purified hemoglobin) and iodized whey protein. Animals of groups K and O_{120} received unfortified bread in the same amount. Blood levels of total calcium (by colorimetric method), gonadotropins, testosterone, and estradiol (by enzyme-linked immunosorbent assay) were analyzed. Microtomographic evaluation of the architecture and mineral density of the trabecular part of the femur and lumbar vertebrae was performed. Histomorphological analysis of the uterus and femur of animals was performed.

Results and discussion. In animals of the O_{120+} group, in comparison with the O_{120} sample, there was a decrease in blood testosterone and a marked compensatory release of follicle-stimulating hormone, while no changes were detected in the concentration of estradiol and the state of the uterus atrophied against the background of ovariectomy. There was an increase in the trabecular mineral density of the femur and lumbar vertebrae. The proportion of bone trabeculae in the total volume of the femoral metaphysis (BV/TV) in animals of the O_{120+} sample was $12.5 \pm 0.66\%$ compared to $10.4 \pm 0.52\%$ in the O_{120} group. The values of the structural model index (SMI) reflecting the loss of bone strength and the trabecularity coefficient (TbPf) in O_{120+} rats (1.44 ± 0.07 and 5.96 ± 0.29 1/mm) were significantly lower than these parameters in the O_{120} group (1.74 ± 0.08 ; 9.13 ± 0.46 1/mm, $p < 0.05$). The micro-architectural structure of the femur in the O_{120+} group of rats was close to that of the O_{30} sample, which serves as a model of the early stage of osteoporosis (SMI 1.42 ± 0.07 ; TbPf 5.55 ± 0.28 1/mm). The percentage of bone resorption perimeter and the number of osteoclasts in the O_{120+} femoral trabeculae were lower than in the O_{120} group. In the O_{120+} group, active osteoblasts were observed in a significant part of the resorption cavities. Cell differentiation more was observed in the osteogenic direction than in the adipogenic direction.

Conclusion. Bread enriched with protein, fiber, calcium, iron and iodine, effectively weakens osteoporosis induced by ovariectomy in rats. Its inclusion in the diet may be beneficial for the prevention and treatment of systemic postmenopausal osteoporosis.

Keywords: osteoprotective effect, enriched bread, postmenopausal osteoporosis, ovariectomized rats

Распространенность остеопороза в настоящее время достигает эпидемических масштабов. По данным Всемирной организации здравоохранения, почти 200 млн человек страдают этой патологией, и каждый год из-за остеопороза происходит более 9 млн переломов [1]. Постменопаузальная потеря костной ткани остается наиболее распространенной причиной остео-

пороза. Постклимактерический остеопороз обусловлен ускорением костной резорбции и системным дисбалансом кальция в результате дефицита эстрогена [2]. Для профилактики и лечения остеопороза, вызванного гипоестрогенией, в основном применяют средства, предотвращающие резорбцию или стимулирующие формирование костной ткани. В первую очередь это препараты

на основе женских половых гормонов или селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов [3]. Однако следует констатировать, что частота развития остеопороза и выраженность связанных с ним последствий не несут тенденции к снижению. Кроме того, длительные курсы гормонотерапии в постменопаузе могут приводить к развитию у женщин инсульта, инфаркта миокарда, тромбозмболии и рака молочной железы [4]. Все это определяет важность поиска иных стратегий профилактики и лечения остеопороза, связанного с менопаузой. Акцент смещается в сторону естественных альтернатив. Обнадеживает, что с ростом знаний о критических звеньях патогенеза и терапии остеопороза доказано, что его алиментарная коррекция вполне реалистична. Диетические подходы могут служить эффективной стратегией в поддержании костного гомеостаза [5]. Особый интерес в этом плане вызывают функциональные пищевые продукты и их компоненты.

Цель настоящего исследования – изучение влияния хлеба, обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом, на состояние костной ткани крыс в условиях модели системного постменопаузального остеопороза при гипоестрогении.

Материал и методы

Эксперимент осуществляли на половозрелых самках белых крыс линии Wistar в возрасте 12–14 мес с массой тела 250–270 г. Содержание животных и все манипуляции с ними осуществляли в условиях вивария в строгом соответствии с ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами». Исследования одобрены комиссией по биотике Института живых систем СКФУ (протокол № 002).

Таблица 1. Показатели пищевой и энергетической ценности обогащенного хлебобулочного изделия в сравнении с пшеничным хлебом из муки 1-го сорта (в 100 г)

Table 1. Nutritional and energy value of a fortified bakery product in comparison with wheat bread made from the 1st grade flour (per 100 g)

Показатель <i>Indicator</i>	Обогащенный хлеб <i>Enriched bread</i>	Необогащенный пшеничный хлеб <i>Unfortified wheat bread</i>
Белок, г/ <i>Protein, g</i>	10,6	7,6
Углеводы, г <i>Carbohydrates, g</i>	50,8	50,0
Жиры, г/ <i>Fat, g</i>	0,93	0,9
Пищевые волокна, г <i>Dietary fiber, g</i>	1,2	0,2
Кальций, мг <i>Calcium, mg</i>	126	26,0
Железо, мг/ <i>Iron, mg</i>	2,2	1,6
Йод, мкг/ <i>Iodine, mcg</i>	15,0	5,0
Энергетическая ценность, ккал <i>Energy value, kcal</i>	260,4	238,5

Гипоестроген-индуцированный остеопороз воспроизводили путем двусторонней овариэктомии [6]. Операцию у крыс проводили на фоне наркоза в условиях оперблока вивария. В качестве анестетика использовали смесь тилетамина гидрохлорида и золазепам гидрохлорида (Virbac, Франция).

В эксперименте животные были разделены на 4 группы: К – контрольная (ложно оперированные крысы, не подвергнутые овариэктомии, $n=12$); O_{30} – модель остеопороза (животных умерщвляли через 30 дней после овариэктомии, $n=12$); группы O_{120} и O_{120+} – модель остеопороза (животных умерщвляли через 120 дней после овариэктомии, $n=15$ и 16 соответственно). Крысы группы O_{120+} получали с 40-го по 120-й день хлеб с добавлением пищевого обогатителя «МОБИ-ЛЮКС КОМБИ» (ООО НПФ «Мобитек-М», РФ). Животные групп К и O_{120} с 40-го по 120-й день получали пшеничный хлеб из муки 1-го сорта аналогичного состава без обогащающей добавки.

Хлеб был произведен и предоставлен для эксперимента Центром здорового питания ГБПОУ «Ставропольский колледж сервисных технологий и коммерции». В состав пищевого обогатителя входит белок молочный сывороточный, пищевые волокна, очищенный гемоглобин, белки плазмы крови сельскохозяйственных животных, минеральный компонент из скорлупы куриных яиц, йодированный белок молочной сыворотки. Пищевая ценность обогатителя из расчета на 100 г: белок – не менее 60 г, углеводы – 15 г, жиры – 0,5 г, пищевые волокна – 20 г, кальций – 2000 мг, железо – 12 мг, йод – 400 мкг [7]. В состав хлеба пищевой обогатитель вносили на этапе замеса теста в количестве 5% от массы муки. Сведения по пищевой и энергетической ценности обогащенного хлеба и пшеничного хлеба без обогатителя представлены в табл. 1.

Принимая во внимание, что количество хлеба и хлебобулочных изделий в суточном рационе человека составляет в среднем 354 г, руководствуясь правилами межвидового переноса доз (коэффициент пересчета дозы в мг на 1 кг массы с крысы на человека – 0,17) [8], а также ориентируясь на величины, сопоставимые с физиологическими нормами потребления пищевых веществ, и исследования подобного плана других авторов [9], количество хлеба, вводимое в рацион крыс, составляло 6 г на 100 г массы тела в сутки.

Экспериментальных животных содержали в индивидуальных клетках. Взвешенные порции хлеба с учетом массы тела крыс подконтрольно до полного потребления продукта скармливали ежедневно в утреннее время. После этого животные получали стандартный виварный рацион в виде гранулированного корма (ГОСТ Р 50258-92) в свободном доступе. Во всех группах животных контролировали потребление корма, прием воды и поведенческий статус. Массу тела животных оценивали с использованием тензометрических весов ВТ-3000 («Госметр», РФ) еженедельно. После выведения животных из эксперимента методом декапитации внутренние органы (надпочечники, матка) взвешивали с помощью прецизионных весов ML203E (Mettler Toledo, Испания).

В сыворотке крови измеряли концентрацию общего кальция, гонадотропных и половых гормонов. Исследования крови проведены на кафедре биомедицины и физиологии СКФУ. Уровни фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, тестостерона и эстрадиола определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа на микропланшетном фотометре ImmunoChem-2100 (НТИ, США) с использованием коммерческих наборов, концентрацию общего кальция – колориметрическим методом с использованием биохимического анализатора BioChem SA Plus (НТИ, США) и набора реагентов «Кальций-2 Ольвекс» («Ольвекс Диагностикум», РФ).

Оценку минеральной плотности и архитектуры костной ткани осуществляли методом рентгеновской микрофотографии (микро-КТ). При вскрытии животных отбирали левую бедренную кость и поясничный отдел позвоночника. Сканирование костей проводилось с использованием компьютерного микрофотографа SkyScan 1176 (Bruker-microCT, Бельгия). Зонами интереса рентгеновского сканирования выступали дистальный метафиз бедренной кости и тело 4-го поясничного позвонка.

Протокол сканирования: ускоряющее напряжение источника рентгеновского излучения 80 кВ, ток источника излучения 300 мкА, фильтр Cu + Al, размер пикселя 17,54 мкм, томографическое вращение 180°, шаг съемки 0,3°, усреднение по 3 кадрам.

Объемную реконструкцию, 3-мерный количественный анализ и реалистичную 3-мерную визуализацию сканируемых костей проводили с помощью программ Nrecon (1.7.4.2), DataViewer (1.5.6.2), CTAn (1.18.4.0), CTVox (3.3.0r1403) (Bruker-microCT, Бельгия).

Проводили гистоморфологическую оценку костной ткани и матки крыс. Правую бедренную кость и матку животных после извлечения фиксировали в 10% растворе формалина в течение 72 ч. Для костной ткани проводили кислотную декальцинацию. После промывки органы дегидратировали в изопропиловом спирте и заключали в парафин. Гистологические срезы толщиной 5–6 мкм осуществляли на санном микротоме MC-2 («АТМ-практика», РФ) и окрашивали гематоксилином и эозином.

Оценку гистологических микропрепаратов и визуализацию полученных изображений осуществляли с помощью микроскопа Axio Imager 2(A2), фотокамеры AxioCam MRc5 и программного обеспечения Zen 2 (Carl Zeiss Microscopy, Германия).

Статистическую обработку данных проводили с помощью программ Statistics для Windows 6.0 и Biostat 4.03. Применяли *t*-критерий Стьюдента (в случае нормального распределения переменных) и критерий Манна–Уитни (при отсутствии согласия данных с нормальным распределением). Полученные результаты фиксировали в виде среднего арифметического ± стандартная ошибка среднего арифметического ($M \pm m$). О статистической значимости различий величин исследуемых показателей судили при $p < 0,05$.

Результаты

На фоне включения образцов хлеба в рацион животных не отмечено изменений в приеме воды и поведенческом статусе. Среднесуточная потребляемость животными основного рациона без учета хлеба в группах К, O₁₂₀ и O₁₂₀₊ не имела статистически значимых различий и составляла 7,92±0,19; 8,41±0,22 и 8,31±0,18 г соответственно на 100 г массы тела животного. Отмечалась лишь некоторая тенденция к ее увеличению в группах овариэктомированных животных (O₁₂₀ – на 6,2%; O₁₂₀₊ – 4,9%).

Пищевая ценность рационов животных с учетом среднесуточной потребляемости основного рациона и потребления хлеба представлена в табл. 2.

Согласно данным табл. 2, спектр усиления среднесуточного рациона животных с индуцированным остеопорозом группы O₁₂₀₊ в сравнении с выборкой O₁₂₀ характеризовался увеличением количества белка (на 8,13%), пищевых волокон (17,65%), кальция (7,50%), железа (5,43%) и йода (7,01%).

К завершению эксперимента прирост массы тела у овариэктомированных крыс групп O₁₂₀ и O₁₂₀₊ оказался значительно больше, чем у ложно оперированных. Полученные данные согласуются с результатами других авторов [10] и обусловлены дефицитом эстрогена, способного вызывать снижение секреции из жировой ткани лептина, оказывающего анорексигенное действие и, как следствие, приводящее к гиперфагии. При этом следует отметить, что прирост массы тела у крыс группы O₁₂₀ насчитывал 21,4%, у животных O₁₂₀₊ – 10,9% (табл. 3).

При оценке гормонального статуса выявлено снижение концентрации эстрадиола в крови животных групп O₃₀, O₁₂₀ и O₁₂₀₊ более чем на 80% по сравнению с контрольной группой (табл. 4).

В группах O₃₀ и O₁₂₀ наблюдалось статистически значимое увеличение концентрации тестостерона, что,

Таблица 2. Пищевая ценность суточного рациона на 100 г массы тела животного ($M \pm m$)

Table 2. Nutritional value of the daily diet per 100 g of animal body weight ($M \pm m$)

Показатель <i>Indicator</i>	Группа животных/ <i>Animal group</i>		
	К	O ₁₂₀	O ₁₂₀₊
Белок, г/ <i>Protein, g</i>	2,00±0,05	2,09±0,05	2,26±0,06 ^{■●}
Углеводы, г <i>Carbohydrates, g</i>	6,57±0,18	6,79±0,17	6,81±0,19
Жиры, г/ <i>Fat, g</i>	0,45±0,01	0,48±0,01	0,48±0,02
Пищевые волокна, г <i>Dietary fiber, g</i>	0,32±0,01	0,34±0,01	0,40±0,02 ^{■●}
Кальций, мг <i>Calcium, mg</i>	72,84±1,82	77,16±1,93	82,95±2,06 ^{■●}
Железо, мг/ <i>Iron, mg</i>	0,88±0,02	0,92±0,02	0,97±0,01 ^{■●}
Йод, мкг/ <i>Iodine, mcg</i>	8,22±0,21	8,70±0,22	9,31±0,23 [■]

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): ■ – по отношению к группе К; ● – по отношению к группе O₁₂₀.

Note. Statistically significant differences ($p < 0,05$): ■ – in relation to group K; ● – in relation to group O₁₂₀.

Таблица 3. Масса тела и внутренних органов крыс ($M \pm m$)

Table 3. Body weight and weight of internal organs of rats ($M \pm m$)

Группа животных <i>Animal group</i>	Масса тела, г/ <i>Body weight, g</i>		Относительная масса, %/ <i>Relative mass, %</i>		
	начальная/ <i>initial</i>	конечная/ <i>final</i>	матка/ <i>uterus</i>	надпочечники/ <i>adrenal glands</i>	
				левый/ <i>left</i>	правый/ <i>right</i>
К	253,3±8,6	268,3±6,4 ^a	0,32±0,01 ^a	7,6±0,3 ^a	7,3±0,6 ^a
O ₃₀	251,0±9,3 ^a	256,7±9,6 ^a	0,21±0,01 ^b	10,4±0,6 ^b	10,5±0,7 ^b
O ₁₂₀	269,8±7,5 ^a	327,6±8,5 ^b	0,12±0,01 ^c	8,8±0,4 ^c	9,0±0,5 ^c
O ₁₂₀₊	260,0±6,7 ^a	288,4±6,5 ^c	0,16±0,01 ^d	7,9±0,2 ^a	8,3±0,2 ^a

Примечание. Здесь и в табл. 4, 5: средние значения в одном столбце с разными индексами статистически различны ($p < 0,05$).
Note. Here and in tables 4, 5: mean values in the same column with different indices are statistically different ($p < 0.05$).

по всей видимости, обусловлено возросшей на фоне овариэктомии компенсаторной секреторной активностью сетчатой зоны коры надпочечников, косвенным подтверждением чего являлось увеличение их массы (табл. 3). При этом следует отметить, что гормональный профиль животных групп O₁₂₀ и O₁₂₀₊ по сравнению с выборкой O₃₀ характеризовался значительно меньшим количеством в крови тестостерона и более высоким уровнем эстрадиола. Мы склонны полагать, что выявленная тенденция может быть связана с увеличением у овариэктомированных животных количества жировой ткани, где под действием ароматазы происходит конверсия эстрогенов из андрогенов. Вместе с тем концентрация эстрадиола в крови животных как группы O₁₂₀, так и группы O₁₂₀₊ оставалась низкой и не превышала 16% от ее значения в контроле.

На фоне овариэктомии у крыс отмечалось увеличение концентрации ЛГ и ФСГ, что расценивается нами как ответная реакция аденогипофиза на снижение концентрации эстрадиола. Наиболее высокими величинами ЛГ характеризовались животные модельной группы остеопороза O₃₀. Сходные по величине уровни ЛГ в выборках O₁₂₀ и O₁₂₀₊ относительно группы O₃₀ имели тенденцию к уменьшению, оставаясь при этом значимо выше по сравнению с концентрацией у крыс контрольной группы. Концентрации ФСГ у животных в группах К и O₃₀ не имели статистически значимых различий. Уровни ФСГ в крови животных групп O₁₂₀ и O₁₂₀₊ превышали таковой в выборке К более чем в 2 и в 6 раз соответственно.

Относительная масса матки крыс в группах O₃₀, O₁₂₀, O₁₂₀₊ оказалась значительно меньше по сравнению с таковой в контроле (см. табл. 1). Приведенные изменения

в сочетании со сдвигами в гормональном статусе указывают на успешно воспроизведенную модель овариэктомии и согласуются с результатами S. Reddi и соавт. [11], демонстрирующими, что овариэктомия сопровождается уменьшением матки и атрофией эндометрия.

По гистоморфологическим данным толщина стенки матки у животных составила: в группе К – 1235,0±22,9 мкм; O₃₀ – 870,8±18,3 мкм; O₁₂₀ – 699,7±30,46 мкм; O₁₂₀₊ – 706,7±28,49 мкм. В группе O₃₀ наибольшим изменениям подвергался именно внутренний слой матки (рис. 1). В группах O₁₂₀ и O₁₂₀₊ отмечалась выраженная гипоплазия как эндометрия, так и миометрия, регистрировалась атрофия органа почти до половины его размеров в контроле.

Таким образом, включение в рацион животных O₁₂₀₊ обогащенного белком, пищевыми волокнами и минеральными веществами хлеба сопровождалось снижением в крови уровня тестостерона и выраженным компенсаторным выделением ФСГ. При этом оно не оказывало влияния на концентрацию эстрадиола и не приводило к гистоморфологическим изменениям в атрофированной на фоне овариэктомии матки.

В диагностике остеопороза показатель минеральной плотности костной ткани (МПКТ) является «золотым стандартом». Увеличение МПКТ выступает одним из основных критериев для оценки эффективности средств при постменопаузальном остеопорозе.

В настоящем исследовании, согласно результатам, полученным методом микро-КТ, выявлено, что овариэктомия у животных привела к значительному снижению величины трабекулярной МПКТ. Введение в пищевую рацион овариэктомированным животным

Таблица 4. Содержание половых и гонадотропных гормонов в сыворотке крови крыс ($M \pm m$)

Table 4. Content of sex and gonadotropic hormones in the blood serum of rats ($M \pm m$)

Группа животных <i>Animal group</i>	Тестостерон, нмоль/л <i>Testosterone, nmol/l</i>	Эстрадиол, нмоль/л <i>Estradiol, nmol/l</i>	Фолликулостимулирующий гормон, МЕ/л <i>Follicle-stimulating hormone, IU/l</i>	Лютеинизирующий гормон, МЕ/л <i>Luteinizing hormone, IU/l</i>
К	0,62±0,03 ^a	1,52±0,04 ^a	24,1±2,4 ^a	20,4±3,8 ^a
O ₃₀	1,40±0,09 ^b	0,19±0,01 ^b	26,6±2,8 ^a	49,9±3,5 ^c
O ₁₂₀	1,12±0,01 ^c	0,26±0,01 ^c	55,9±6,4 ^b	35,8±2,5 ^b
O ₁₂₀₊	0,48±0,09 ^a	0,24±0,01 ^c	164,1±18,3 ^c	33,4±4,0 ^b

группы O_{120+} обогащенного хлеба на протяжении 80 дней сопровождалось статистически значимым увеличением трабекулярной МПКТ как для бедренной кости, так и для поясничных позвонков (табл. 5).

Однако следует упомянуть, что МПКТ не всегда определяет ее прочность. МПКТ-независимые переломы могут возникать из-за количественных изменений в кости, в частности из-за истончения и потери трабекул [12]. Поэтому в нашем исследовании дополнительно проводилась микро-КТ-оценка трабекулярной микроархитектуры костей.

На полученных микрофотограммах у овариэктомированных животных в губчатой костной ткани бедренной кости и тел позвонков регистрировалось снижение количества костных трабекул, которые у крыс контрольной группы формируют крупноплетистую сеть костных пластин (рис. 2, 3).

Согласно 3D-изображениям в контрольной группе животных метафиз бедренной кости и тела позвонков состоял из хорошо организованной губчатой костной ткани. В группах крыс O_{30} , O_{120} , O_{120+} изменения качества костной ткани характеризовались более высокой пористостью и потерей трабекулярных связей. Костные трабекулы утратили свою нормальную архитектуру и выглядели как отдельные костные участки, разделенные расширенными пространствами.

По сравнению с группой O_{120} у животных группы O_{120+} отмечалась меньшая потеря костной массы. Структура трабекулярной сети метафиза бедренной кости и тел поясничных позвонков крыс группы O_{120+} имела сходную картину с таковой у животных группы O_{30} , что указывает на сохранение и/или восстановление трабекул.

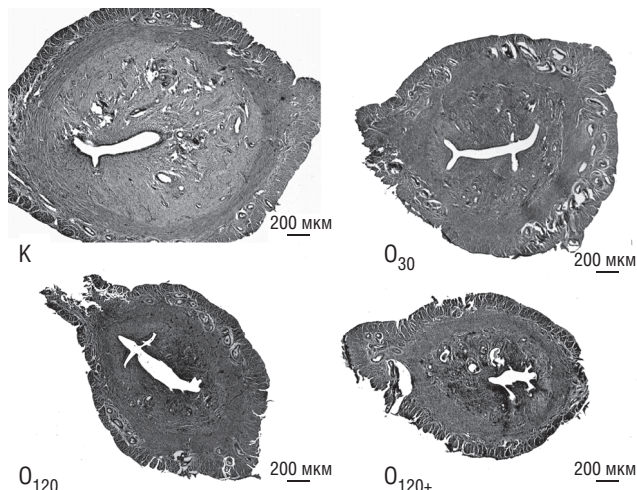


Рис. 1. Микрофотографии поперечных срезов матки белых крыс на уровне средней части рогов

Окраска гематоксилином и эозином. Ув. $\times 50$.

Fig. 1. Micrographs of transverse sections of the uterus of white rats at the level of the middle part of the horns

Hematoxylin and eosin staining. 50x Magnification.

Основные количественные параметры трабекулярной микроархитектуры, воспроизведенной с помощью трехмерного микро-КТ-анализа, представлены в табл. 6.

Согласно данным табл. 6, овариэктомия приводила к снижению величины объемной доли трабекулярной кости (BV/TV) и числа трабекул (Tb.N) при одновременном увеличении показателей трабекулярного разделе-

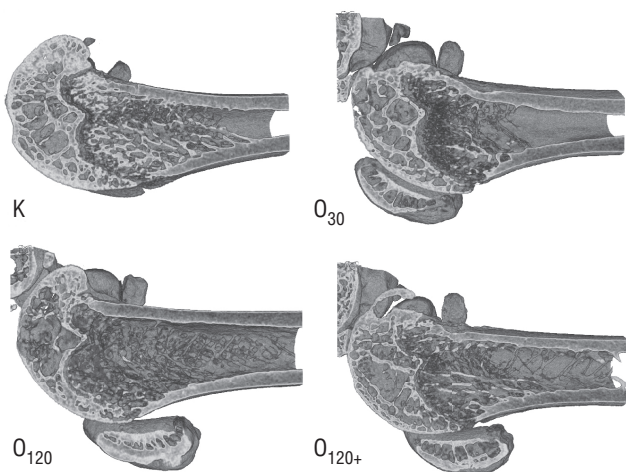


Рис. 2. Микрофотографические 3D-изображения дистального метафиза бедренной кости крыс

Изотропное пространственное разрешение 17,54 мкм.

Fig. 2. Microtomographic 3D images of the femur distal metaphysis of rats

Isotropic spatial resolution 17.54 μm .

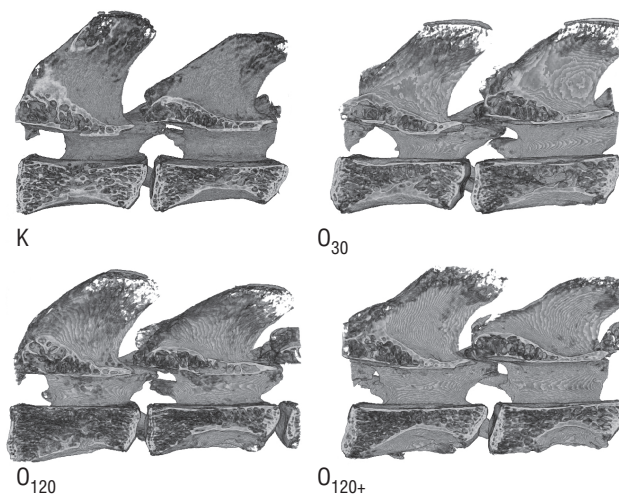


Рис. 3. Микрофотографические 3D-изображения поясничных позвонков крыс

Изотропное пространственное разрешение 17,54 мкм.

Fig. 3. Microtomographic 3D images of the lumbar vertebrae of rats

Isotropic spatial resolution 17.54 μm .

Таблица 5. Трабекулярная минеральная плотность костной ткани крыс (МПКТ, $M \pm m$)

Table 5. Trabecular bone mineral density of rats (BMD, $M \pm m$)

Группа животных <i>Animal group</i>	МПКТ метафиза бедренной кости, мг/см ³ <i>Femoral metaphysis bone BMD, mg/cm³</i>	МПКТ тела поясничного позвонка, мг/см ³ <i>Lumbar vertebral body BMD, mg/cm³</i>
К	394,8±9,8 ^a	495,6±13,4 ^a
O ₃₀	210,6±5,4 ^b	356,5±9,2 ^b
O ₁₂₀	192,0±4,9 ^c	398,2±11,0 ^c
O ₁₂₀₊	226,4±5,7 ^b	453,8±12,1 ^d

ния (Tb.Sp) и структурного модельного индекса (SMI) в метафизе бедренной кости, что согласуется с данными T.R. Gíaze и соавт. [13] и подтверждает успешность воспроизводимой модели остеопороза. При этом отсутствующие различия в показателях толщины трабекул (Tb.Th) в группах К и O₃₀ указывают на то, что потеря костной ткани у крыс на 30-е сутки после овариэктомии обусловлена в основном перфорацией трабекулярной структуры и потерей трабекулярной связи, а не истончением трабекул. Это подтверждается значительным увеличением у крыс группы O₃₀ величины показателя Tb.Pf, количественно отражающего связность костных структур, и логически согласуется с результатами Z. Hayatullina и соавт. [14], показывающими, что перфорация трабекулярной структуры выступает основным механизмом потери костной ткани на ранней стадии дефицита эстрогена.

Сравнительно низкие значения показателя Tb.Th у крыс группы O₁₂₀ по сравнению с показателем овариэктомированных животных на 30-е сутки (O₃₀) отражают нарастающие в последующие 80 дней остеопоротические изменения.

Проявления остеопороза у всех овариэктомированных крыс более выраженными оказались в метафизах бедренных костей, нежели в губчатой ткани поясничных позвонков. Это подтверждает данные С. Palumbo и соавт. [15] и показывает, что овариэктомия влияет на кости осевого и периферического скелета в разной степени с большей резорбцией костной ткани в последнем.

После приема обогащенного хлеба в группе O₁₂₀₊ по сравнению с животными выборки O₁₂₀ наблюдалось статистически значимое увеличение объемной доли костных трабекул в дистальной части метафиза бедренной кости (BV/TV). Выявлено снижение величины показателей SMI и Tb.Pf, рост которых отражает потерю прочности кости как результат изменений структуры трабекул от пластин до стержней к сферам. Это указывает на сохранность или восстановление микроархитектурной структуры бедренной кости до уровня таковой у крыс группы O₃₀, выступающей моделью раннего этапа остеопороза.

Проведенная гистопатологическая оценка представила дополнительные доказательства того, что дефицит эстрогена значительно изменяет внутреннюю структуру кости, а прием обогащенного продукта на протяжении 80 дней ингибирует развитие остеопоротических изменений.

В созвучии с данными микро-КТ результаты проведенного гистологического исследования регистрируют увеличение количества остеокластов и полостей эрозии,

Таблица 6. Количественные параметры трабекулярной части метафиза бедренной кости и тела 4-го поясничного позвонка крыс, полученные методом рентгеновской микротомографии ($M \pm m$)

Table 6. Quantitative X-ray microtomographic parameters of the trabecular part of the femur metaphysis and the 4th lumbar vertebra body in rats ($M \pm m$)

Параметр/ <i>Parameter</i>	Группа животных/ <i>Animal group</i>			
	К	O ₃₀	O ₁₂₀	O ₁₂₀₊
Метафиз бедренной кости/<i>Femur metaphysis</i>				
BV/TV	23,2±1,2	11,2±0,58 [■]	10,4±0,52 [■]	12,5±0,7 ^{■●}
Tb.Th	102,4±5,1	108,4±5,6	89,6±4,7 [▼]	103,1±6,3
Tb.Sp	0,61±0,03	1,16±0,05 [■]	0,83±0,04 [▼]	0,96±0,06 [▼]
Tb.N	2,34±0,12	1,04±0,05 [■]	1,16±0,062 [■]	1,21±0,07 [▼]
Tb.Pf	1,93±0,09	5,55±0,28 [■]	9,13±0,46 [▼]	5,96±0,29 ^{■●}
SMI	0,90±0,05	1,42±0,07 [■]	1,74±0,08 [▼]	1,44±0,07 ^{■●}
Тело 4-го поясничного позвонка/<i>The 4th lumbar vertebra body</i>				
BV/TV	33,1±0,8	26,7±0,7 [■]	30,7±0,8	32,8±0,8 [▼]
Tb.Th	100,7±2,5	92,9±2,4	86,9±2,2 [■]	93,0±2,3
Tb.Sp	0,27±0,01	0,37±0,01 [■]	0,22±0,01 [▼]	0,25±0,01 [▼]
Tb.N	3,40±0,09	2,90±0,07 [■]	3,54±0,09 [▼]	3,51±0,09 [▼]
Tb.Pf	-0,94±0,02	1,12±0,03 [■]	0,36±0,01 [▼]	-1,1±0,03 ^{■●}
SMI	0,51±0,01	0,69±0,02 [■]	0,70±0,02 [■]	0,39±0,01 ^{■▼}

Примечание. Статистически значимые различия ($p < 0,05$): ■ – по отношению к группе К; ▼ – по отношению к группе O₃₀; ● – по отношению к группе O₁₂₀.

BV/TV – величина объемной доли трабекулярной кости, %; Tb.Th – толщина трабекул, мкм; Tb.Sp – разделение трабекул, мкм; Tb.N – число трабекул на 1 мм; Tb.Pf – коэффициент трабекулярности на 1 мм; SMI – структурный модельный индекс.

Note. Statistically significant differences ($p < 0,05$): ■ – in relation to group К; ▼ – in relation to group O₃₀; ● – in relation to group O₁₂₀.

BV/TV – percent bone volume, %; Tb.Th – trabecular thickness, μ m; Tb.Sp, – trabecular separation, μ m; Tb.N – trabecular number, 1/mm; Tb.Pf – trabecular pattern factor, 1/mm; SMI – structure model index.

обнаруженных во всех группах овариэктомированных животных O_{30} , O_{120} , O_{120+} , и указывают на то, что повышенная резорбция кости выступает главным фактором, лежащим в основе остеопороза, смоделированного у животных.

По сравнению с контролем в группах O_{30} и O_{120} была нарушена конфигурация костных трабекул, регистрировалось увеличение доли периметра резорбции кости, числа остеокластов и уменьшение остеобластов и остеоцитов. Вокруг костных пластинок широко распространены области, лишенные остеобластов. Визуализируемые вдоль костных трабекул остеобласты идентифицировались как малоактивные и представляли собой плоские клетки удлинённой формы. Многочисленные полости резорбции содержали скопления остеокластов или были пустыми, что не только указывает на преобладание резорбции над формированием новых костных пластинок, но и свидетельствует о замедлении костеобразования (рис. 4).

В группе животных O_{120+} все перечисленные признаки остеопороза присутствовали, но были менее выражены. Периметр резорбции кости и число остеокластов в метафизе бедренной кости животных O_{120+} были значительно ниже, чем в группе O_{120} . У животных группы O_{120+} на поверхности костных трабекул сохранялись очаги лизиса костной ткани, однако в отличие от группы O_{120} в значительной части полостей резорбции чаще отмечалось появление остеобластов. Вдоль края костных трабекул наряду с неактивными остеобластами наблюдались клетки округлой формы с крупными ядрами, свидетельствующие об их активности.

Во всех группах овариэктомированных животных в костном мозге отмечено увеличение количества адипоцитов (рис. 5). Это явление согласно наблюдениям Р. Bhardwaj

и соавт. [16] сопровождается остеопенией и повышенной резорбцией кости и может быть обусловлено дифференцировкой адипоцитов за счет остеогенных клеток.

Группа O_{120+} характеризовалась относительным уменьшением числа адипоцитов, тем самым подтверждая предположение об активизации запуска дифференцировки клеток костного мозга больше в остеогенные клетки, нежели в адипоциты.

Все это указывает, что обогащение рациона минеральными веществами и белком ингибирует развитие остеокластов и резорбцию костной ткани и способствует формированию кости.

Вышеприведенные патоморфологические данные костной ткани вместе с показателями гормонального профиля логично подтверждаются результатами оценки общего кальция в крови, уровень которого может выступать показателем деятельности остеокластов, отражающим состояние процессов резорбции костной ткани.

Резорбция костной ткани сопровождается высвобождением кальция в кровь. У животных групп O_{30} и O_{120} его концентрация ($3,06 \pm 0,07$; $2,80 \pm 0,07$ ммоль/л соответственно) статистически значимо превышала таковую у крыс в группе К ($2,41 \pm 0,08$ ммоль/л) вследствие его усилившегося выхода из мест основного депонирования – кости. Однако, несмотря на усиление костной резорбции, у крыс группы O_{120} концентрация общего кальция в крови была статистически значимо меньше, чем в группе O_{30} . Это согласуется с данными А.А. Воробаяевой и соавт. [17] и свидетельствует об активировании компенсаторных механизмов и возможностей организма овариэктомированных самок крыс посредством кальций-регулирующих гормонов поддерживать концентрацию кальция на должном уровне. Кроме того,

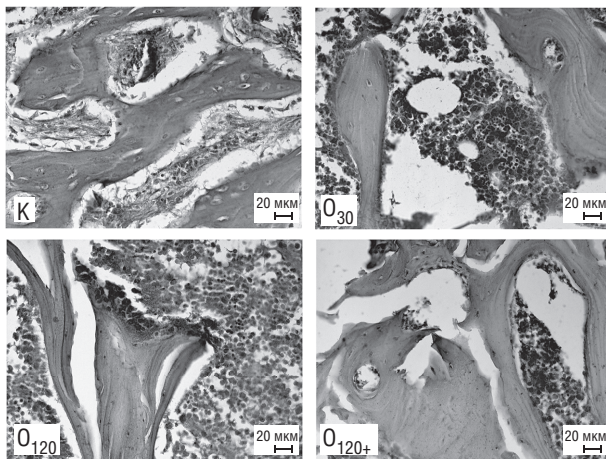


Рис. 4. Микрофотографии продольных срезов дистального метафиза бедренной кости крыс

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 4. Micrographs of longitudinal sections of femur distal metaphysis of rats

Hematoxylin and eosin staining, $\times 400$.

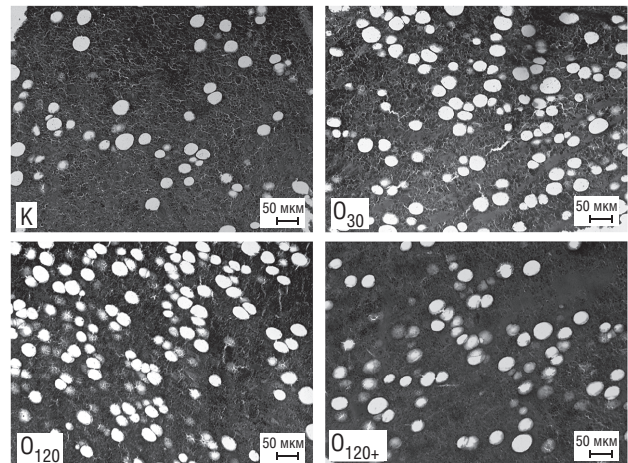


Рис. 5. Адипоциты в срезе костного мозга крыс

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

Fig. 5. Adipocytes in the rat bone marrow section

Hematoxylin and eosin staining, $\times 200$.

согласно сведениям S. Schulz и соавт. [18] это может быть также связано со снижением всасываемости кальция в кишечнике, вызванным дефицитом эстрогенов. У животных группы O₁₂₀₊ концентрация сывороточного кальция (2,38±0,04 ммоль/л) приближалась к величине контрольной группы.

Обсуждение

Проведенное исследование показало, что дополнительное введение в рацион овариэктомированными крысам кальция, железа, йода, белка в составе хлебо-булочного изделия ослабляло остеопороз, вызванный недостатком эстрогена. Обогащение рациона проявляло остеогенную активность, ингибирование развития остеокластов и резорбции кости, при этом не вызывая тех изменений в гормональном статусе, которые бы способствовали выявленному остеопротективному эффекту. Даже наоборот, что оказалось несколько парадоксальным, применение обогащенного хлеба у овариэктомированных животных сопровождалось выраженным компенсаторным выделением ФСГ, который в высоких концентрациях, по сведениям D. Lizneva и соавт. [12], через независимый от эстрогенов путь может усиливать резорбцию костной ткани. В связи с этим можно предполагать непосредственное влияние компонентов пищевого обогатителя на процессы минерального обмена в костной ткани и обсудить иные потенциальные механизмы его антиостеопорозного эффекта.

Антиостеопорозный эффект исследуемого обогащенного хлеба может обеспечиваться входящими в его состав сывороточным белком молока и белками плазмы крови животных. Есть данные [19], подтверждающие, что белковые добавки могут индуцировать рост уровня сывороточного инсулиноподобного фактора роста, способного ослаблять резорбцию костной ткани при постменопаузальном и возрастном остеопорозе. По сведениям M.C. Kruger и соавт. [20], фракции как основных, так и кислых белков молочной сыворотки могут активировать восстановление костной ткани при остеопорозе, инициированном овариэктомией. Также, по ряду данных, увеличение содержания в рационе некоторых аминокислот, имеющих в составе сывороточного молочного белка, может способствовать повышению абсорбции кальция в кишечнике [21] и оказывать стимулирующее влияние на пролиферацию, активацию и дифференцировку остеобластов как в нормальной, так и в остеопенической костной ткани [22].

Не исключен остеопротективный эффект обогащенного хлеба за счет биогенного йода и гемового железа, включенных в состав в виде йодированного белка молочной сыворотки и гемоглобина. Йод играет ключевую роль в функционировании щитовидной железы и входит в состав ее основных гормонов, являющихся необходимыми регуляторами развития и метаболизма скелетных тканей. В количествах, не превышающих норму, тироксин и трийодтиронин стимулируют пролиферацию

клеток-остеобластов и повышают их активность [23]. Железо, являясь эссенциальным элементом костной ткани, может кумулироваться в зонах энхондрального и периостального образования кости и участвовать в процессе отложения остеотропных макроэлементов в остеоидном веществе [24].

Кроме того, названные элементы вкупе с другими элементами, в частности с цинком, могут участвовать в регуляции образования в костном мозге адипоцитов, которым отводится значительная роль в потере костной ткани, вызванной овариэктомией. Известно, что адипоциты посредством секреции цитокинов, а именно фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6, стимулируют дифференцировку и активность клеток остеокластов [25].

Выявленное в нашем исследовании снижение образования адипоцитов у овариэктомированных крыс на фоне обогащения рациона может косвенно способствовать пролиферации остеобластов, ингибированию формирования остеокластов и, как следствие, торможению резорбции кости, как это было прослежено в исследованиях P. Bhardwaj и соавт. [16] по изучению антиостеопорозной активности дополнительного приема цинка.

Конечно, нельзя исключать возможную заслугу в выявленном остеопротективном эффекте кальциевого компонента, являющегося важным элементом минерализации и формирования костей. Кальций играет весомую роль в регуляции ремоделирования кости. Прием кальция при остеопорозе в ряде случаев рассматривается даже в качестве монотерапии [26]. При этом нельзя не отметить, что большая часть кальция в хлебопродуктах отличается высоким уровнем биодоступности, а, по данным S. Juma и соавт. [27], процент его усвояемости из обогащенного кальцием хлеба может быть даже выше, чем из молока.

Другим положительным аспектом применения обогащенного хлеба оказалось ингибирование увеличения массы тела, которое обычно происходит при овариэктомии. Это может быть связано с входящими в состав обогатителя пищевыми волокнами, включение которых в рацион не только оказывает влияние на элементный состав костной ткани, но и, согласно данным J.E. Drew и соавт. [28], препятствует развитию алиментарного ожирения посредством участия пищевых волокон в регуляции углеводного и липидного метаболизма.

Заключение

Результаты исследования подтверждают гипотезу, что исследуемый обогащенный хлеб проявляет остеопротективный эффект при остеопорозе, вызванном овариэктомией у крыс. Полученные данные вносят теоретический вклад в концепцию безопасной коррекции костного гомеостаза и показывают, что включение в рацион хлеба, обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом, может быть полезно для профилактики и лечения системного постменопаузального остеопороза при гипоестрогении.

Сведения об авторах

Беляев Николай Георгиевич (Nikolay G. Belyaev) – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры биомедицины и физиологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь, Российская Федерация)

E-mail: belyaev_nikolay@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1751-1053>

Тимченко Людмила Дмитриевна (Ludmila D. Timchenko) – доктор ветеринарных наук, профессор, профессор кафедры прикладной биотехнологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь, Российская Федерация)

E-mail: l_timchenko@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0003-2011-880X>

Ржепаковский Игорь Владимирович (Igor V. Rzhepakovsky) – кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь, Российская Федерация)

E-mail: 78igorr@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2632-8923>

Писков Сергей Иванович (Sergey I. Piskov) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник межкафедральной научно-образовательной лаборатории экспериментальной иммуноморфологии, иммунопатологии и иммунобиотехнологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь, Российская Федерация)

E-mail: piskovsi77@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5558-5486>

Лодыгин Алексей Дмитриевич (Aleksey D. Lodygin) – доктор технических наук, доцент, заведующий кафедрой прикладной биотехнологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь, Российская Федерация)

E-mail: allodygin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8460-2954>

Гапонов Владимир Иванович (Vladimir I. Gaponov) – заведующий Центром здорового питания ГБПОУ «Ставропольский колледж сервисных технологий и коммерции» (Ставрополь, Российская Федерация)

E-mail: garmoniya26@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5558-650X>

Хлебак Татьяна Сергеевна (Tatyana S. Khlebak) – аспирант кафедры биомедицины и физиологии ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный университет» (Ставрополь, Российская Федерация)

E-mail: txlebak@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8113-282X>

Литература

- Pisani P., Renna M.D., Conversano F. et al. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact // *World J. Orthop.* 2016. Vol. 7, N 3. P. 171–181. DOI: <https://doi.org/10.5312/wjo.v7.i3.171>
- Ху Х., Ji W., Lv X. et al. Impact of physical activity on health-related quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review // *Int. J. Nurs. Sci.* 2015. Vol. 2, N 2. P. 204–217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.04.002>
- Srinivasan V., Martens M.G. Hormone therapy in menopausal women with fibroids // *Menopause.* 2018. Vol. 25, N 8. P. 930–936. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001105>
- The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society // *Menopause.* 2017. Vol. 24, N 7. P. 728–753. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000921>
- Muhammad A., Mada S.B., Malami I. et al. Postmenopausal osteoporosis and breast cancer: the biochemical links and beneficial effects of functional foods // *Biomed. Pharmacother.* 2018. Vol. 107. P. 571–582. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.018>
- Lasota A., Danowask K.D. Experimental osteoporosis different methods ovariectomy in female white rats // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* 2004. Vol. 49. P. 129–131.
- Корячкина С.Я., Ладнова О.Л., Люблинский С.Л., Холодова Е.Н. Эффективность применения обогащенных хлебобулочных изделий в питании детей // *Вопросы питания.* 2015. Т. 84, № 3. С. 77–84.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова и др. Москва : Гриф и К, 2012. Ч. 1. 944 с.
- Нилова Л.П., Пилипенко Т.В. Оценка антиоксидантных свойств обогащенных хлебобулочных изделий в эксперименте на лабораторных животных // *Вопросы питания.* 2016. Т. 85, № 6. С. 39–47.
- Shin Y.-H., Cho D.-C., Yu S.-H. et al. Histomorphometric analysis of the spine and femur in ovariectomized rats using micro-computed tomographic scan // *J. Korean Neurosurg. Soc.* 2012. Vol. 52, N 1. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.3340/jkns.2012.52.1.1>
- Reddi S., Mada S.B., Kumar N. et al. Antiosteopenic effect of buffalo milk casein-derived peptide (NAVPIPTTL) in ovariectomized rats // *Int. J. Pept. Res. Ther.* 2018. Vol. 25. P. 1147–1158. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-018-9763-0>
- Lizneva D., Yuen T., Sun L. et al. Emerging concepts in the epidemiology, pathophysiology, and clinical care of osteoporosis across the menopausal transition // *Matrix Biol.* 2018. Vol. 71–72. P. 70–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.001>
- Giaze T.R., Shuid A.N., Soelaiman I.N. et al. Comparative anti-osteoporotic properties of the leaves and roots of *Marantodes pumilum* var. *alata* in postmenopausal rat model // *J. Tradit. Complement. Med.* 2019. Vol. 9, N 4. P. 393–400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2019.01.002>

14. Hayatullina Z., Muhammad N., Mohamed N., Soelaiman I.-N. Virgin coconut oil supplementation prevents bone loss in osteoporosis rat model // *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* 2012. Vol. 2012. Article ID 237236. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/237236>
15. Palumbo C., Ferretti M., Bertoni L. et al. Influence of ferutinin on bone metabolism in ovariectomized rats. I: role in preventing osteoporosis // *J. Bone Miner. Metab.* 2009. Vol. 27, N 5. P. 538–545. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0070-x>
16. Bhardwaj P., Rai D.V., Garg M.L. Zinc inhibits ovariectomy induced microarchitectural changes in the bone tissue // *J. Nutr. Intermed. Metab.* 2016. Vol. 3. P. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2015.12.333>
17. Воропаева А.А., Фаламеева О.В., Садовой М.А. и др. Протеазы и их сывороточные ингибиторы у овариэктомированных самок крыс Wistar при развитии остеопороза // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 6. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23768> (дата обращения: 12.03.2020)
18. Schulz S., O'Loughlin P., Morris H. Reduced dietary phosphate improves calcium balance in the ovariectomized rat // *Bone.* 2000. Vol. 27, N 4. P. 40. DOI: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)80139-8](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(00)80139-8)
19. Shang N., Wu J. Nutrients for bone health // *Reference Module in Food Science. Encyclopedia of Food Chemistry.* 2018. Vol. 3. P. 349–356. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100596-5.21744-7>
20. Kruger M.C., Plimmer G.G., Schollum L.M. et al. The effect of whey acidic protein fractions on bone loss in the ovariectomized rat // *Br. J. Nutr.* 2005. Vol. 94, N 2. P. 244–252. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn20051454>
21. Bihuniak J.D., Insogna K.L. The effects of dietary protein and amino acids on skeletal metabolism // *Mol. Cell. Endocrinol.* 2015. Vol. 410. P. 78–86.
22. Torricelli P., Fini M., Giavaresi G., Giardino R. Human osteopenic bone derived osteoblasts: essential amino acids treatment effects // *Artif. Cells Blood Substit. Immobil. Biotechnol.* 2003. Vol. 31, N 1. P. 35–46. DOI: <https://doi.org/10.1081/bio-120018002>
23. Ковальчук П.Е., Гасько М.В., Тулюлюк С.В. Репаративный остеогенез у нормы та за умов дефіциту мікроелементів йоду та селену // *Международный эндокринологический журнал.* 2015. № 3 (67). С. 61–64.
24. Пузиков А.М. Коррекция остеопороза в эксперименте // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2014. № 2 (102). С. 25–31.
25. Benayahu D., Peled A., Zipori D. Myeloblastic cell line expresses osteoclastic properties following coculture with marrow stromal adipocytes // *J. Cell. Biochem.* 1994. Vol. 56, N 3. P. 374–384. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.240560314>
26. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health // *Proc. Nutr. Soc.* 2003. Vol. 62, N 4. P. 851–858. DOI: <https://doi.org/10.1079/pns2003301>
27. Juma S., Sohn E., Arjmandi B.H. Calcium-enriched bread supports skeletal growth of young rats // *Nutr. Res.* 1999. Vol. 19, N 3. P. 389–399. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00008-1](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00008-1)
28. Drew J.E., Reichardt N., Williams L.M. et al. Dietary fibers inhibit obesity in mice, but host responses in the cecum and liver appear unrelated to fiber-specific changes in cecal bacterial taxonomic composition // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. Article ID 15566. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34081-8>

References

1. Pisani P., Renna M.D., Conversano F., et al. Major osteoporotic fragility fractures: risk factor updates and societal impact. *World J Orthop.* 2016; 7 (3): 171–81. DOI: <https://doi.org/10.5312/wjo.v7.i3.171>
2. Xu X., Ji W., Lv X., et al. Impact of physical activity on health-related quality of life in osteoporotic and osteopenic postmenopausal women: a systematic review. *Int J Nurs Sci.* 2015; 2 (2): 204–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijnss.2015.04.002>
3. Srinivasan V., Martens M.G. Hormone therapy in menopausal women with fibroids. *Menopause.* 2018; 25 (8): 930–6. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000001105>
4. The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2017; 24 (7): 728–53. DOI: <https://doi.org/10.1097/gme.0000000000000921>
5. Muhammad A., Mada S.B., Malami I., et al. Postmenopausal osteoporosis and breast cancer: the biochemical links and beneficial effects of functional foods. *Biomed Pharmacother* 2018; 107: 571–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.018>
6. Lasota A., Danowask K.D. Experimental osteoporosis different methods ovariectomy in female white rats. *Rocz Akad Med Bialymst.* 2004; 49: 129–31.
7. Koryachkina S.Ya., Ladnova O.L., Lyublinsky S.L., Kholodova E.N. The effectiveness of enriched bakery products in children's nutrition. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition].* 2015; 84 (3): 77–84. (in Russian)
8. Guidelines for conducting preclinical studies of drugs. In: A.N. Mironov, et al. (eds). Moscow: Grif i K, 2012; (1): 944 p. (in Russian)
9. Nilova L.P., Pilipenko T.V. Evaluation of antioxidant properties of enriched bakery products in experiment on laboratory animals. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition].* 2016; 85 (6): 39–47. (in Russian)
10. Shin Y.-H., Cho D.-C., Yu S.-H., et al. Histomorphometric analysis of the spine and femur in ovariectomized rats using micro-computed tomographic scan. *J Korean Neurosurg Soc.* 2012; 52 (1): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.3340/jkns.2012.52.1.1>
11. Reddi S., Mada S.B., Kumar N., et al. Antiosteopenic effect of buffalo milk casein-derived peptide (NAVPIPTL) in ovariectomized rats. *Int J Pept Res Ther.* 2018; 25: 1147–58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10989-018-9763-0>
12. Lizneva D., Yuen T., Sun L., et al. Emerging concepts in the epidemiology, pathophysiology, and clinical care of osteoporosis across the menopausal transition. *Matrix Biol.* 2018; 71–72: 70–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2018.05.001>
13. Giaze T.R., Shuid A.N., Soelaiman I.N., et al. Comparative anti-osteoporotic properties of the leaves and roots of *Marantodes pumilus* var. *alata* in postmenopausal rat model. *J Tradit Complement Med.* 2019; 9 (4): 393–400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcm.2019.01.002>
14. Hayatullina Z., Muhammad N., Mohamed N., Soelaiman I.-N. Virgin coconut oil supplementation prevents bone loss in osteoporosis rat model. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012; 2012: 237236. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/237236>
15. Palumbo C., Ferretti M., Bertoni L., et al. Influence of ferutinin on bone metabolism in ovariectomized rats. I: role in preventing osteoporosis. *J Bone Miner Metab.* 2009; 27 (5): 538–45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00774-009-0070-x>
16. Bhardwaj P., Rai D.V., Garg M.L. Zinc inhibits ovariectomy induced microarchitectural changes in the bone tissue. *J Nutr Intermed Metab.* 2016; 3: 33–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnim.2015.12.333>
17. Voropaeva A.A., Falameeva O.V., Sadovoy M.A., et al. Proteases and their serum inhibitors in ovariectomized female Wistar rats with osteoporosis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education].* 2015; (6). URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=23768> (date of access March 12, 2020)
18. Schulz S., O'Loughlin P., Morris H. Reduced dietary phosphate improves calcium balance in the ovariectomized rat. *Bone.* 2000; 27 (4): 40. DOI: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)80139-8](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(00)80139-8)

19. Shang N., Wu J. Nutrients for bone health. In: Reference Module in Food Science. Encyclopedia of Food Chemistry. 2018; 3: 349–56. DOI: <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-100596-5.21744-7>
20. Kruger M.C., Plimmer G.G., Schollum L.M., et al. The effect of whey acidic protein fractions on bone loss in the ovariectomised rat. *Br J Nutr.* 2005; 94 (2): 244–52. DOI: <https://doi.org/10.1079/bjn20051454>
21. Bihuniak J.D., Insogna K.L. The effects of dietary protein and amino acids on skeletal metabolism. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 410: 78–86.
22. Torricelli P., Fini M., Giavaresi G., Giardino R. Human osteopenic bone derived osteoblasts: essential amino acids treatment effects. *Artif Cells Blood Substit Immobil Biotechnol.* 2003; 31 (1): 35–46. DOI: <https://doi.org/10.1081/bio-120018002>
23. Koval'chuk P.E., Gas'ko M.V., Tulyulyuk S.V. Reparative osteogenesis in normal and deficient iodine and selenium trace elements. *Mezhdunarodniy endokrinologicheskiy zhurnal [International Endocrinological Journal]*. 2015; 3 (67): 61–4. (in Russian)
24. Puzikov A.M. Osteoporosis correction in experiment. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2014; 2 (102): 25–31. (in Russian)
25. Benayahu D., Peled A., Zipori D. Myeloblastic cell line expresses osteoclastic properties following coculture with marrow stromal adipocytes. *J Cell Biochem.* 1994; 56 (3): 374–84. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcb.240560314>
26. Flynn A. The role of dietary calcium in bone health. *Proc Nutr Soc.* 2003; 62 (4): 851–8. DOI: <https://doi.org/10.1079/pns2003301>
27. Juma S., Sohn E., Arjmandi B.H. Calcium-enriched bread supports skeletal growth of young rats. *Nutr Res.* 1999; 19 (3): 389–99. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0271-5317\(99\)00008-1](https://doi.org/10.1016/S0271-5317(99)00008-1)
28. Drew J.E., Reichardt N., Williams L.M., et al. Dietary fibers inhibit obesity in mice, but host responses in the cecum and liver appear unrelated to fiber-specific changes in cecal bacterial taxonomic composition. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 15566. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34081-8>

Для корреспонденции

Рыбалкина Дина Хабибуллаевна – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней № 3 НАО «Медицинский университет Караганды»
 Адрес: М01К6Т3, Республика Казахстан, г. Караганда, ул. Гоголя, д. 40
 Телефон: (7212) 51-34-79
 E-mail: ystas666@list.ru
<http://orcid.org/0000-0002-2041-1259>

Тулегенова Д.Е., Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Минбаева Л.С., Бачева И.В.

К вопросу о необходимости оптимизации обеспеченности витамином D с целью иммунопрофилактики

Justification of the need to normalize vitamin D status for immunoprophylaxis

Tulegenova D.E., Ibrayeva L.K., Rybalkina D.Kh., Minbayeva L.S., Bacheva I.V.

Некоммерческое акционерное общество «Медицинский университет Караганды», М01К6Т3, г. Караганда, Республика Казахстан

Karaganda Medical University, M01K6T3, Karaganda, Republic of Kazakhstan

В настоящее время наблюдается расширение устойчивости микроорганизмов к имеющемуся арсеналу антимикробных препаратов, что обуславливает необходимость поддержания и стимуляции собственных иммунозащитных свойств организма. С гомеостазом иммунной системы связан основной внескелетный эффект активности витамина D. Роль витамина D в снижении риска заражения инфекционными агентами изучается уже давно. Поиск источников литературы по эффективному применению витамина D с иммунопрофилактической целью был проведен по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, clinicaltrials.gov за последние 10 лет по связанным ключевым словам: витамин D, иммунопрофилактика. Витамин D стимулирует синтез антимикробных пептидов кателицидинов и дефензинов, которые активны в отношении вирусов, бактерий и грибковой инфекции; уменьшает концентрацию провоспалительных цитокинов; увеличивает концентрацию противовоспалительных цитокинов. Витамин D участвует также в клеточной дифференцировке, созревании и пролиферации иммунных клеток. В статье представлен обзор литературы с целью обоснования дополнительного приема витамина D в случае диагностики его дефицита и недостаточности с целью иммунопрофилактики у детей и взрослых, особенно в группах риска (пожилой возраст, беременные, пациенты с хроническими заболеваниями дыхательной, эндокринной, мочевыделительной систем, желудочно-кишечного тракта, инфекционными заболеваниями). Включение в рацион питания витамина D в качестве биологически активной

Источник финансирования. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Тулегенова Д.Е., Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х., Минбаева Л.С., Бачева И.В. К вопросу о необходимости оптимизации обеспеченности витамином D с целью иммунопрофилактики // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 70–81. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10080

Статья поступила в редакцию 23.07.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

For citation: Tulegenova D.E., Ibrayeva L.K., Rybalkina D.Kh., Minbayeva L.S., Bacheva I.V. Justification of the need to normalize vitamin D status for immunoprophylaxis. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 70–81. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10080 (in Russian)

Received 23.07.2020. **Accepted** 20.11.2020.

добавки к пище, а также обогащение им продуктов может быть эффективной мерой для снижения риска как заболеваемости, так и смертности, особенно в период карантинных мероприятий.

Ключевые слова: витамин D, иммунопрофилактика, D гиповитаминоз

Currently, there is an increase in the resistance of microorganisms to the available arsenal of antimicrobial drugs, which makes it necessary to maintain and stimulate the body's own immune-protective properties. The main extraskelatal effect of vitamin D activity is associated with the homeostasis of the immune system. The role of vitamin D in reducing the risk of infection with infectious agents has been studied for a long time. Literature search on the effective use of vitamin D for immunoprophylaxis was carried out in Scopus, Web of Science, PubMed, clinicaltrials.gov databases over the past 10 years for related keywords: vitamin D, immunoprophylaxis. Vitamin D stimulates the synthesis of antimicrobial peptides, cathelicidins and defensins, which exhibit broad-spectrum activity against viruses, bacteria and fungal infections; reduces the concentration of pro-inflammatory cytokines; increases the concentration of anti-inflammatory cytokines. Vitamin D is also involved in cell differentiation, maturation and proliferation of immune cells. The article presents the literature review in order to justify additional intake of vitamin D in case of diagnosis of its deficiency and insufficiency for the purpose of immunoprophylaxis in children and adults, especially in risk groups (elderly age, pregnant women, patients with chronic diseases of respiratory, endocrine and urinary systems, gastrointestinal tract, and infectious diseases). Inclusion of vitamin D in the diet as a dietary supplement, as well as fortification of products with it, can be an effective measure to reduce the risk of both morbidity and mortality, especially during the period of quarantine measures.

Keywords: vitamin D, immunoprophylaxis, D hypovitaminosis

В настоящее время, когда расширяется устойчивость микроорганизмов к имеющемуся арсеналу антимикробных препаратов, необходимо поддерживать собственные иммунозащитные свойства организма. Основной внескелетный эффект витамина D связан с иммунным гомеостазом, и роль витамина D в снижении риска заражения инфекционными агентами изучается уже давно. Включение в рацион питания витамина D в виде биологически активной добавки к пище (БАД), а также обогащение им пищевых продуктов может быть эффективной мерой для снижения риска как заболеваемости, так и смертности, особенно в период карантинных мероприятий.

Был проведен поиск источников литературы по эффективному применению витамина D с иммунопрофилактической целью по базам данных Scopus, Web of Science, PubMed, clinicaltrials.gov за последние 10 лет по связанным ключевым словам: витамин D, иммунопрофилактика. Было отобрано 69 источников исследователей из дальнего и ближнего зарубежья, а также отечественных авторов.

Известен ряд механизмов с участием витамина D, которые стимулируют защитные свойства организма. Эти механизмы включают индукцию антимикробных кателицидинов и дефензинов, которые могут снижать скорость репликации вирусов при вирусной инфекции; уменьшать концентрацию провоспалительных цитокинов, вызывающих воспаление с повреждением защитных барьеров слизистой оболочки; увеличивать концентрацию противовоспалительных цитокинов. Витамин D участвует также в клеточной дифференцировке, созревании и пролиферации иммунных клеток (см. таблицу).

Функциональная активация передачи сигналов рецепторами витамина D (VDR – Vitamin D Рецептор), которая связана с индукцией кателицидина, является наиболее изученным звеном противомикробного эффекта витамина D, который реализуется на широком спектре патогенных микроорганизмов [3–5]. В настоящее время активно изучается влияние витамина D на многие ткани-мишени.

Примерно у 25% населения мира уровень 25(OH)D в сыворотке крови <50 нмоль/л (20 нг/мл) [5], что оказывает неблагоприятное воздействие на здоровье и может приводить к иммунной дисфункции. Таким образом, проблема дефицита витамина D приобретает глобальный масштаб, что необходимо учитывать при планировании мероприятий по сохранению здоровья. Согласно нашим исследованиям, уровень 25(OH)D 30 нг/мл был выявлен только у 19,1% населения Карагандинской области Республики Казахстан, обратившегося за консультативно-диагностической медицинской помощью [6]. Это свидетельствует о необходимости проведения скрининговых исследований по определению концентрации витамина D в группах риска по его дефициту и недостаточности и коррекции уровня витамина D [6].

При изучении распространенности недостаточности витамина D среди населения США ($n=774$) была выявлена взаимосвязь гиповитаминоза с ухудшением функционирования иммунной системы [7]. Достаточный уровень витамина D (>20 нг/мл) наблюдался только у 37,5% участников исследования. У женщин с высоким индексом массы тела (>30 кг/м²) чаще наблюдался дефицит витамина D (12–20 нг/мл, $p<0,05$). У лиц с дефицитом витамина D были более высокие уровни грану-

Влияние витамина D и его метаболитов (1,25-дигидроксивитамина D) через рецепторы витамина D на иммунные процессы в организме [1, 2]
Effect of vitamin D and its metabolites (1,25-dihydroxyvitamin D) through vitamin D receptors on immune processes in the organism [1, 2]

Цитокины <i>Cytokines</i>	Антимикробные пептиды <i>Antimicrobial peptides</i>	Экспрессия генов, факторы транскрипции <i>Gene expression, transcription factors</i>	Клетки иммунной системы <i>Cells of the immune system</i>
↓ TNF-α	↑ LL-37	↓ IRF1, IRF7	↓ NK-клетки
↓ IL-1α, IL-1β, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-21, IL-23	↑ hβD2	↑ DEFβ4, DEFβ2	Макрофаги
↑↓ IL-4, IL-5, IL-13, IL-10, IL-8,	Костимуляторы/ <i>Costimulators</i>	↑ IGFb	Моноциты (торможение активации фагоцитоза)
↓ CCL3, CCL4, CCL5, CCL20	↓ CD 40, CD 80, CD 83, CD 86, HLA-DR, MHC class II	↑ CAMP	Дендритные клетки (ослабляет презентацию антигена)
↓ ISG 15	Интерфероны/ <i>Interferons</i>	↑ ILT3, ILT4	↓ Th17 (ингибирующее влияние)
↓ CXCL10	↓ IFN-β, IFN-γ	↓ GM-CSF	↓ Th1 (тормозит дифференцировку)
Иммуноглобулины/ <i>Immunoglobulins</i>	Белки-рецепторы/ <i>Receptor proteins</i>	↑ GATA-3	↑ Th2
↑ IgE, ↓ IgM, ↓ IgG	↓ TLR2, TLR4,	NF-κB	↑ TREG (способствует развитию и повышению активности) CD4+, CD25+, FoxP3+

П р и м е ч а н и е. TNF – фактор некроза опухоли; LL-37 – кателицидин; IRF – интерферон-зависимый регуляторный фактор; NK-клетки – цитотоксические лимфоциты; IL – интерлейкин; hβD2 – человеческий β-дефензин 2; DEFβ – β-дефензин; IGFb – инсулиноподобный фактор роста; CCCL – CC-хемокиновый лиганд; CD – кластер дифференцировки; HLA-DR – человеческий лейкоцитарный антиген – DR изотип; MHC – главный комплекс гистосовместимости; CAMP – антимикробный пептид кателицидин; ISG – ген, стимулированный интерфероном; ILT – иммуноглобулиноподобный транскрипт; Th-клетки – T-лимфоциты хелперы; CXCL – C-X-C хемокиновый лиганд; IFN – интерферон; GM-CSF – колониестимулирующий фактор гранулоцитов-макрофагов; GATA-3 – нуклеотидные последовательности G-A-T-A; Ig – иммуноглобулин; TLR – толл-подобные рецепторы; NF-κB – ядерный фактор κB; TREG – регуляторные T-клетки; FoxP3 – белок скурфин.

Note. TNF – tumor necrosis factor; LL-37 – cathelicidin; IRF – interferon regulatory factor; NK-клетки – natural killer cells; IL – interleukin; hβD2 – human β-defensin 2; DEFβ – β-defensin; IGFb – insulin-like growth factor; CCCL – chemokine (C-C motif) ligand; CD – cluster of differentiation; HLA-DR – human leukocyte antigen – DR isotype; MHC – major histocompatibility complex; CAMP – cathelicidin antimicrobial peptide; ISG – interferon-stimulated gene; ILT – immunoglobulin-like transcript; Th – T-helper; CXCL – C-X-C motif chemokine ligand; IFN – interferon; GM-CSF – granulocyte-macrophage colony stimulating factor; GATA-3 – nucleotide sequences G-A-T-A; Ig – immunoglobulin; TLR – toll-like receptors; NF-κB – nuclear factor kappa-B; TREG – regulatory T cells; FoxP3 – forkhead box protein 3.

лоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора [colony stimulating factor 2, GM-CSF (granulocyte-macrophage)] в сыворотке ($p=0,04$), понижение доли циркулирующих активированных CD4⁺ ($p=0,04$) и CD8⁺ ($p=0,04$) T-клеток по сравнению с обследованными с нормальным уровнем витамина D [7].

Оптимальные рандомизированные контролируемые исследования с оценкой пользы витамина D для здоровья должны учитывать следующие условия: использование стандартизированного скрининг-теста на уровень 25(OH)D в сыворотке; включение субъектов исследования на основании базового уровня витамина D; четкое определение связанного с уровнем витамина D объекта изучения; оптимальные режимы дозирования витамина D [8]. Так, в ряде обсервационных и клинических исследований выявлено, что прием витамина D в группах риска по его дефициту и недостаточности (пожилые люди, с хроническими заболеваниями) в терапевтической дозе 10 000 МЕ/сут в течение нескольких недель до повышения концентрации 25(OH)D до 30 нг/мл снижает риск заболеваемости гриппом [9].

На сайте регистрации клинических исследований по изучению эффективности применения витамина D для иммунопрофилактики был зарегистрирован ряд исследований из стран Европы, Азии и Америки. В настоящее время исследователи из университета Орегона изучают взаимосвязь приема витаминно-минерального комплекса (содержащего витамины D, С, цинк и др.) по-

жилыми здоровыми людьми (от 55 до 75 лет) в течение 3 мес с иммуномодулирующей целью с уровнями циркулирующих моноцитов, лимфоцитов и воспалительных цитокинов, способностью нейтрофилов ликвидировать инвазивные бактерии путем фагоцитоза, экспрессией антимикробных пептидов (LL-37) и продукцией активных форм кислорода. Согласно первичным полученным результатам, прием комплекса, содержащего высокую дозу витамина С (500 мг) и профилактические дозы витамина D (200 МЕ) и цинка (5 мг), в сравнении с плацебо увеличивал уровень витамина С в плазме ($p<0,0001$), цинка в сыворотке ($p<0,0001$) и не влиял на концентрацию в сыворотке 25(OH)D ($p=0,15$) и показатели иммунной функции [10]. Пилотное исследование ученых из Испании показало, что прием кальцифедиола (25-гидроксивитамин D) на 1 (0,532 мг), 3, 7-й день и еженедельно (0,266 мг) при стационарном лечении пациентов с COVID-19 (CoronaVirus Disease 2019), наряду с терапией по протоколу заболевания, значительно снизил необходимость в лечении в отделении интенсивной терапии ($p<0,001$) [11].

Исследователи из США отметили эффективность ежедневного добавления витамина D (800 МЕ) в течение 6 мес (зима-весна) в рацион питания школьников Монголии (Улан-Батор) с положительной туберкулиновой пробой. Повышение иммунитета к туберкулезу подтверждалось при анализе антимикробной активности моноцитов и макрофагов, индуцированной толл-подобными ре-

цепторами (toll-like receptor – TLR) *in vitro*, уровней цитокинов [интерлейкина (IL) -6, 8, 10] [12, 13]. Российские исследователи рекомендуют детям и подросткам, имеющим положительную пробу Манту, получать витамин D (800–2000 МЕ/сут) длительными курсами (6 мес и более) под контролем определения концентрации 25(OH)D в сыворотке крови 1–2 раза в год [14].

Поддержание иммунитета крайне важно для лиц с высокой физической активностью. Так, английские ученые изучают влияние приема витамина D₃ (1000 МЕ/сут в течение 4 нед и далее 400 МЕ/сут в течение 8 нед) на иммунный статус (уровень секреторного иммуноглобулина А, антител к гепатиту В при вакцинации) и физическую работоспособность военнослужащих [максимальная динамическая сила подъема (в килограммах), высота вертикального прыжка (в сантиметрах), время пробега – 1,5 мили] в сравнении с витамин D-образующим ультрафиолетовым излучением [стандартная доза эритемы 3 раза в неделю в течение 4 нед и далее 1 раз в неделю в течение 8 нед (в футболе и шортах)] в зимнее время [15, 16]. Согласно предварительным результатам у лиц с низким уровнем витамина D (<40 нмоль/л) ответ на вакцинацию от гепатита В был хуже, чем у лиц с концентрацией витамина D 41–71 нмоль/л [15%, 95% доверительный интервал (ДИ) 3–26]. При этом прием витамина D через 3 дня после вакцинации не влиял на иммунный ответ [16].

Витамин D применяется и при ряде заболеваний для укрепления иммунной системы. Так, высокие терапевтические дозы витамина D [250 тыс. МЕ в виде болюсной дозы и поддерживающей (через 3 мес по 50 тыс. МЕ каждые 2 нед в течение 9 мес)] у больных муковисцидозом способствовали уменьшению активности воспаления [снижение уровней интерлейкинов IL-6, IL-8 и фактора некроза опухоли (TNF- α – tumor necrosis factor- α)], улучшению функции легких по измерению объема форсированного выдоха за первую секунду маневра форсированного выдоха [17, 18].

Необходимая для получения активного 1,25(OH)D 1- α -гидроксилаза вырабатывается в основном в почках. Пациенты, находящиеся на гемодиализе, часто имеют дисфункцию иммунной системы и дефицит витамина D. У находящихся на гемодиализе пациентов было выявлено изменение цитокинового профиля – 50% уменьшение количества M-DC8⁺ при восполнении дефицита витамина D (50 тыс. МЕ/нед в течение 6 нед). Однако через год статистически значимых различий в контрольной и основной группах не наблюдалось. При восполнении дефицита витамина D перед трансплантацией почки реакция на трансплантат уменьшалась [19, 20]. Поскольку реципиенты трансплантации гемопоэтических клеток подвергаются повышенному риску дефицита витамина D, что может увеличить риск реакции «трансплантат против хозяина и инфекций», необходимо проводить мониторинг уровня витамина D до и после трансплантации с целью его коррекции [21].

Ежедневный прием витамина D (1000 МЕ/сут) пациентами с сахарным диабетом 2 типа в течение 12 нед

в виде обогащенного йогуртового напитка приводил к значимому снижению концентрации С-реактивного белка и фибриногена в крови, уменьшению секреции воспалительных цитокинов (IL-6, IL-1 β) макрофагами и фибробластами [22, 23].

Дефицит витамина D может увеличивать риск развития сахарного диабета 1 типа в первые годы жизни, особенно у детей с высоким генетическим риском, в связи с его влиянием на аутоиммунные процессы островков поджелудочной железы и функцию β -клеток. В нескольких исследованиях изучалась роль витамина D (в различных дозах холекальциферола от 2 до 6 тыс. МЕ/сут, 20 тыс. МЕ/нед, 60 тыс. МЕ/мес) как потенциального адъювантного иммуномодулирующего средства у пациентов с впервые возникшим и установленным сахарным диабетом 1 типа. При этом в ряде исследований отмечалось значимое снижение уровня гликозилированного гемоглобина, уровня глюкозы в крови натощак, реактивности мононуклеарных клеток периферической крови на проинсулин [24].

Добавки витамина D (1000 МЕ/сут в течение 90 дней) предупреждают инфекции легких, увеличивая экспрессию антимикробных пептидов (кателицидина) в альвеолярных макрофагах и эпителиоцитах дыхательных путей [25–27]. Несмотря на более низкие уровни VDR в эпителиальных клетках, инфицированных риновирусом, экзогенный витамин D усиливал антивирусную защиту посредством стимуляции выработки кателицидина и интерферона. Также витамин D ослаблял индуцированную риновирусом экспрессию молекулы межклеточной адгезии (intercellular adhesion molecule, ICAM-1) и рецептора фактора активации тромбоцитов (platelet-activating factor receptor, PAFR) в клетках респираторного эпителия [28, 29]. Было замечено, что прием витамина D пациентами с хронической обструктивной болезнью легких средней и тяжелой степени заболевания при исходном дефиците уровня витамина D приводил к уменьшению выраженности обострений. Хотя рекомендации Глобальной инициативы для хронической обструктивной болезни легких (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, GOLD 2019) не включают обязательное определение и коррекцию уровня витамина D у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких, в них отмечено, что такие пациенты с дефицитом витамина D должны восстанавливать его уровень [30].

Выявлено, что VDR в большом количестве находятся в дистальном отделе тонкой кишки в клетках Панета. Передача ими сигналов вызывает экспрессию α -дефензинов, что препятствует бактериальной транслокации из толстой кишки в тонкую [31]. Витамин D является важным посредником взаимосвязи иммунной системы и микробиома. Дисбиоз часто сопровождает аутоиммунные заболевания. Как дефицит витамина D, так и его восполнение могут изменять состав микробиома [32]. Установлено, что концентрация метаболитов витамина D [24,25(OH)₂D] снижается в период обострения болезни Крона и спонтанно восстанавливается с развитием ремиссии [33]. Исследователи из

Греции доказали, что уровни витамина D и витамин D-связывающего белка (vitamin D-binding protein, VDBP) оказывают влияние на провоспалительные иммунные реакции и могут обуславливать тяжесть цирроза печени. Выявлена обратная корреляция между концентрацией 25(OH)D, концентрацией IL-6 и стадиями цирроза, а также между концентрацией VDBP и содержанием IL-6 и IL-8 [34].

Активная форма витамина D усиливает антимикробную активность врожденного иммунитета и способствует повышению иммунной толерантности. Нарушения процессов реализации эффекта комплекса витамин D–VDR потенциально рассматриваются как триггер для широкого спектра аутоиммунных заболеваний, таких как воспалительный артрит, заболевания соединительной ткани, эндокринопатии и аутоиммунные заболевания печени. Ряд данных *in vitro* и *in vivo* подтверждает эту связь [35].

Дефицит витамина D часто встречается у беременных, несмотря на широкое использование до родов витаминных комплексов. Неблагоприятные исходы беременности, такие как выкидыш, преэклампсия, остановка внутриутробного развития, были связаны с гиповитаминозом D у женщин. При этом женщины с аутоиммунными расстройствами имеют более высокий риск неблагоприятных исходов при беременности. Регуляция Т-клеток, в которой принимает участие витамин D, играет немаловажную роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний [36]. В-клетки, Т-клетки, макрофаги и дендритные клетки могут синтезировать активную форму витамина D и участвовать в процессах оплодотворения, имплантации и развитии плода. Компоненты синтеза (VDR, CYP27B1, CYP24A1) витамина D экспрессируются в яичниках, децидуальном слое, эндометрии и плаценте [37]. Витамин D может играть значимую роль в регуляции не только системного, но и местного иммунного ответа с формированием материнской толерантности при имплантации. Так, цитотоксичность NK-клеток была значительно выше в группе женщин с недостаточностью витамина D, чем в группе с нормальным уровнем витамина D ($p < 0,05$). Процент Th-клеток, продуцирующих γ -интерферон (IFN- γ) или TNF- α , был значительно увеличен в группе с недостаточностью или дефицитом витамина D по сравнению с контролем ($p < 0,05$). При этом доля CD68⁺-макрофагов (макросиалин) во всех клетках эндометрия при недостаточности и дефиците витамина D была значительно выше, чем в контрольной группе женщин ($p < 0,05$). Выявленная дисрегуляция значительно уменьшилась после курсового применения витамина D. В связи с этим женщинам с нарушением имплантации в анамнезе рекомендуется корректировать уровень витамина D до зачатия [38]. Развитие атопических реакций у детей может быть ассоциировано с дефицитом витамина D у матери на ранних сроках беременности. Так, при проведении исследования было выявлено, что средняя концентрация 25(OH)D у женщин на ранних и поздних сроках беременности составила соответственно 41,9 (19,2) и 40,2 (21,6) нмоль/л. Риск

развития атопических реакций через 2 года у детей, рожденных от матерей с уровнем 25(OH)D в сыворотке < 30 нмоль/л на ранних сроках беременности, был значительно выше по сравнению с теми, у кого уровень 25(OH)D был более 50 нмоль/л [отношение шансов (ОШ) 4,76, ДИ 1,38–16,47] [39].

Распространенность цервиковагинального вируса папилломы человека связана с уровнем витамина D в сыворотке крови. Риск инфекции вируса папилломы человека увеличивается при снижении уровня 25(OH)D в сыворотке на каждые 10 нг/мл от должностного значения (OR 1,14; 95% ДИ 1,02–1,27) [40]. Исследование установило значимую связь между низким уровнем витамина D в сыворотке крови и наличием рецидивирующего герпеса губ [41].

Коррекция витаминного дефицита D перед проведением вакцинации против гриппа не является обязательной, так как при проведении исследований не наблюдалось увеличения серопротекции с повышением уровня предшественника цитокинов – трансформирующего ростового фактора β (transforming growth factor β , TGF β) с ингибированием активации лимфоцитов и макрофагов. Однако была отмечена необходимость дальнейшего исследования возможных штамм-специфических различий. Так, были зарегистрированы более низкие показатели серопротекции для вируса гриппа A/H3N2 и штамма B у лиц с дефицитом витамина D нежели у обследованных с нормальным уровнем витамина D [42, 43]. Было выявлено, что воздействие солнечного ультрафиолетового (УФ) излучения подавляет клеточную реакцию иммунизации у людей [44, 45]. Однако ежедневное воздействие очень низкой УФ-дозы в течение 4 дней повышало адаптивный иммунитет для инфекций кожи путем синтеза антимикробных пептидов и увеличения толщины эпидермиса по сравнению с однократным воздействием высокой дозы [46].

Выявлено, что статус витамина D может влиять на устойчивость антител против гепатита В и долговечность защиты после первичной вакцинации рекомбинантной вакциной от гепатита В в младенческом возрасте. Через 20 лет после первичной вакцинации средние концентрации витамина D были значительно выше у субъектов с серопозитивной защитой по сравнению с индивидуумами без нее ($p < 0,01$). Уровни антител к поверхностному антигену вируса гепатита В (анти-HBs) были значительно выше при более высоких концентрациях витамина D ($p < 0,01$). Концентрации витамина D были значительно выше у субъектов с ответом на бустерную вакцинацию по сравнению с субъектами без этого ответа ($p < 0,01$) [47]. Добавление витамина D улучшало эффективность терапии интерфероном при хроническом гепатите С. Один из метаболитов витамина D [25(OH)D₃] оказывает противовирусное действие, подавляя репликацию вируса путем индукции экспрессии аполипротеинов в клетках-мишенях [48].

Особенно важно становление и нормальное функционирование иммунной системы в детском возрасте. Существуют убедительные доказательства того,

что прием витамина D может снизить частоту инфекций среди детей. Появляется также все больше доказательств благоприятного эффекта приема витамина D в профилактике аутоиммунных расстройств. Есть многообещающие данные, связывающие дефицит витамина D с повышенным уровнем детской астмы и других аллергических состояний [49]. По сравнению с моноцитами, содержащимися в плазме пуповинной крови новорожденных с достаточным содержанием витамина D [$25(\text{OH})\text{D} > 75$ нмоль/л], моноциты, культивированные в плазме с дефицитом витамина D [$25(\text{OH})\text{D} < 30$ нмоль/л], имели сниженный уровень индуцированного TLR антимикробного кателицидина ($p < 0,05$). Добавление экзогенного $25(\text{OH})\text{D}_3$ *in vitro* восстанавливало вызванные TLR противомикробные реакции [50]. У младенцев, получавших витамин D (400–600 МЕ/сут), был более длительный период без эпизода инфекций дыхательных путей по сравнению с детьми без добавок. Добавление витамина D детям было ассоциировано с уменьшением риска инфекции дыхательных путей и госпитализации по этому поводу в течение первых 6 мес жизни. При этом самый низкий риск был у детей, получавших добавки 5–7 дней в неделю. Полученный эффект не зависел от типа питания ребенка [51]. Дефицитный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ в раннем детстве связан с повышенным риском развития генетически обусловленной астмы, возможно, через колонизацию верхних дыхательных путей бактериальными патогенами. Механизмы воздействия витамина D на инфекционные заболевания включают стимуляцию производства антимикробных пептидов в качестве первой линии защиты, стимулирование дополнительных врожденных и адаптивных противомикробных реакций, а также подавление активированных Т-клеток при разрешении инфекционного процесса для уменьшения повреждения тканей организма [52, 53]. Низкий уровень витамина D у матери связан с повышенным риском врожденной и пери-/постнатальной передачи цитомегаловируса у женщин с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [54]. Исследование *in vitro* продемонстрировало, что присутствие цитомегаловируса ингибирует экспрессию VDR в фибробластах. Во время репликации вируса гриппа или аденовируса экспрессия VDR не подавлялась [55]. Низкий уровень витамина D связан с ротавирусной диареей у детей дошкольного возраста [56].

После приема водорастворимой формы витамина D_3 проживающими в Алматы подростками (от 10 до 15 лет) с выявленным умеренным дефицитом у 68% [концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке крови – $15,2 \pm 1,9$ нг/мл], выраженным дефицитом у 31,5% ($4,2 \pm 2,8$ нг/мл) и недостаточной обеспеченностью у 0,5% ($26,4 \pm 1,7$ нг/мл), у которых в 47,3% случаев присутствовала жалоба на низкий иммунитет, проявляющийся частыми простудными заболеваниями, в дозировке согласно клиническому протоколу Республиканского центра развития здравоохранения Минздрава Республики Казахстан 2000–4000 МЕ/сут, в зависимости от выраженности де-

фицита витамина D, продолжительность курса – 3 мес, около 84% родителей отмечали, что дети стали меньше болеть [57].

Установлено, что ежедневный прием витамина D в дозе 4000 или 7000 МЕ у лиц с ВИЧ привел к увеличению концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ в сыворотке с $17,3 \pm 8,0$ и $20,6 \pm 6,2$ нг/мл (в начале исследования) до $41,1 \pm 12,0$ и $51,9 \pm 23,1$ нг/мл (после 12 нед приема) соответственно ($p < 0,001$). Более высокая концентрация $25(\text{OH})\text{D}$ по сравнению с исходным уровнем была связана с усилением индуцированной TLR экспрессии CAMP моноцитами с поправкой на базовую экспрессию ($p = 0,009$). При этом у ВИЧ-инфицированных было выявлено нарушение экспрессии гена *CYP27B1*, кодирующего 1- α -гидроксилазу, необходимую для образования биоактивной формы витамина D [58].

Увеличение продолжительности жизни населения обуславливает необходимость профилактических мероприятий по улучшению ее качества и поддержанию здоровья в пожилом возрасте. Наряду с регулярными и умеренными физическими нагрузками (такими как ходьба), поддержанием здорового образа жизни (отказ от курения, редкое употребление слабых алкогольных напитков, рациональное питание), своевременной иммунизацией, важны контроль и коррекция уровня витамина D [59]. Имеются некоторые особенности иммунной системы у здоровых людей старше 80 лет (соотношение CD4/CD8 Т-лимфоцитов, более низкая выработка провоспалительных цитокинов после стимуляции, более высокая доля миелоидных супрессорных клеток, уменьшение циркулирующих лейкоцитов) по сравнению с молодыми людьми. Дефицит витамина D был выявлен у 50% пожилых людей и положительно коррелировал с общим количеством CD8⁺-Т-клеток и отрицательно с количеством эффекторных Т-клеток «виртуальной» памяти CD8⁺-EMRA (effector memory re-expressing) [60].

Людям с повышенным риском дефицита витамина D рекомендован дополнительный прием витамина D независимо от сезона года. В 2020 г. были переизданы обновленные рекомендации правительства Великобритании по витамину D в контексте мер по карантинным мероприятиям [61]. У лиц со значительным дефицитом витамина D [циркулирующий уровень $25(\text{OH})\text{D} < 10$ нг/мл] рекомендуется еженедельный или ежедневный прием витамина D (не болюсной терапией, уровень доказательности В) для снижения частоты возникновения острых инфекций дыхательных путей [62].

Недавно было обнаружено, что определение эпимеров витамина D может играть важную роль в клинических исследованиях, поскольку все основные формы витамина D могут подвергаться эпимеризации. Более высокие уровни эпимеров наблюдаются у матерей и новорожденных. Эпимер витамина D слабо взаимодействует с VDR. У экспериментальных мышей пероральное введение витамина D может стимулировать эпимеризацию. Однако у людей подобного эффекта не наблюдалось, что необходимо учитывать при проведении исследований [63].

Организм получает витамин D из нескольких источников: с пищей, витаминными комплексами, включая БАД к пище, или при сезонном воздействии на кожу солнечного ультрафиолетового излучения (порой не более 3 мес в году). Анализ содержания витамина D в пищевых продуктах подтверждает его низкое поступление с рационом. Интервенционные исследования показали возможность увеличения потребления витамина D посредством обогащения им пищевых продуктов или посредством приема БАД. Некоторые страны, например Финляндия, ввели обязательное обогащение пищевых продуктов витамином D на законодательном уровне. В США этот процесс осуществляется по желанию производителя. Многие страны продолжают участвовать в дискуссии о том, какая стратегия ликвидации дефицита/недостаточности витамина D у населения лучше всего подходит для них [64].

Обогащение витамином D молока, молочных напитков и хлеба в дозировке 6,9 мкг на 100 ккал позволило снизить гиповитаминоз D у населения Бельгии с 92–96 до <2% [65]. Несмотря на большое количество солнечного света, недостаточность витамина D широко распространена в Индии: она наблюдается у 50 до 90% населения, в зависимости от возраста и региона [66]. Показано, что потребление широко используемых обогащенных продуктов (включая молоко, сыр, маргарин, молочные продукты и различные напитки) может способствовать улучшению ситуации по дефициту витамина D, поскольку его суточное поступление в расчете на душу населения в странах с низким и средним уровнем дохода (Афганистан, Пакистан, Индия, Монголия, Йемен, Нигерия, Тунис) без обогащения варьирует от 0,4 до 3,3 мкг/сут [67].

В большинстве стран рекомендовано потребление витамина D в дозе ≥ 10 мкг/сут. Так, национальный орган здравоохранения Дании рекомендует потребление витамина D в дозе 10 мкг/сут для детей и взрослых и 20 мкг/сут для пожилых (>70 лет) [68]. В странах с низким и средним уровнем дохода для обеспечения сывороточного уровня 25(OH)D ≥ 25 нмоль/л рекомендуется потребление витамина D ≥ 5 мкг/сут [67]. Согласно исследованиям K.D. Cashman, R. O’Dea (2019), обогащение употребляемого в пищу растительного масла витамином D из расчета 7,5 мкг на 100 г для жителей Афганистана и 15 мкг на 100 г для жителей Индии (расчет осуществлялся на основании анализа FAO – Food Balance Sheet, 2003–2013 гг.) позволило достичь увеличения уровня потребления витамина D >5 мкг/сут (5,8–11,0 мкг/сут) [67]. Обогащение молока в дозе 1,0 мкг/100 г для жителей Пакистана и 2,0 мкг/100 г для жителей Индии, а также пшеничной муки

в дозе 1,4 мкг/100 г для жителей Йемена и 2,8 мкг/100 г для жителей Нигерии способствовало увеличению потребления витамина D до рекомендуемого уровня ≥ 5 мкг/сут (5,2–9,8 и 5,3–18,6 мкг/сут соответственно) [67]. В Дании при обследовании женской популяции с целью определения уровня витамина D было выявлено, что у 88% женщин уровень потребления витамина D составил 7,5 мкг/сут. Для повышения суточного потребления витамина I.M. Grønberg и соавт. (2019) проанализировали несколько схем поступления витамина D в организм. Так, в ежедневный рацион обследуемых были включены 4 обогащенных продукта (150 г йогурта, 60 г сыра, 1 яйцо и 10 г хрустящих хлебцев) с общим количеством 20 мкг (расчет осуществлялся на основании анализа Danish National Survey of Dietary Habits and Physical Activity, DANSDA, 2011–2013 гг.). Безопасные уровни потребления (<100 мкг/сут) были достигнуты путем ежедневного добавления к привычному рациону приема указанной группы продуктов и витамина D в дозе от 10 до 40 мкг/сут [68]. Российские ученые также считают, что регулярное включение в рацион специализированных пищевых продуктов, обогащенных необходимыми микронутриентами, может решить проблему дефицита витаминов, в том числе витамина D [69].

Заключение

Таким образом, витамин D является обязательным субстратом нормального функционирования организма, в частности иммунной системы. Витамин D стимулирует синтез активных в отношении вирусов, бактерий и грибковой инфекции антимикробных пептидов кателицидинов и дефензинов. Участвуя в клеточной дифференцировке, созревании и пролиферации иммунных клеток, он способствует повышению иммунной толерантности. Поддержание должствующего уровня 25(OH)D является важной задачей, выполнение которой необходимо для реализации рациональной иммунопрофилактики. Витамин D синтезируется в коже при воздействии солнечного ультрафиолетового излучения, а основным источником его поступления в организм являются пищевые продукты. Однако даже в странах с высокой инсоляцией широко распространен D-гиповитаминоз. Эффективными способами ликвидации витамин D-дефицитных состояний, перспективность и актуальность которых были определены на основании многочисленных научных исследований, являются употребление в пищу обогащенных витамином D продуктов и его дополнительный прием.

Сведения об авторах

НАО «Медицинский университет Караганды» (Караганда, Республика Казахстан):
 Тулегенова Дина Ертаргыновна (Dina E. Tulegenova) – докторант
 E-mail: TulegenovaD@kgmu.kz
<https://orcid.org/0000-0001-9899-619X>

Ибраева Лязат Катаевна (Lyazat K. Ibrayeva) – доктор медицинских наук, заведующий кафедрой внутренних болезней № 3

E-mail: libraeva@qmu.kz

<http://orcid.org/0000-0001-8024-5726>

Рыбалкина Дина Хабибуллаевна (Dina Kh. Rybalkina) – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней № 3

E-mail: ystas666@list.ru

<http://orcid.org/0000-0002-2041-1259>

Минбаева Лариса Сергеевна (Larissa S. Minbayeva) – PhD по специальности «медицина», ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней № 3

E-mail: minbayeva_larissa@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0002-8895-9878>

Бачева Ирина Викторовна (Irina V. Bacheva) – PhD по специальности «медицина», ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней № 3

E-mail: Bacheva@qmu.kz

<http://orcid.org/0000-0002-5576-8637>

Литература

1. Снопов С.А. Механизмы действия витамина D на иммунную систему // Медицинская иммунология. 2014. Т. 16, № 6. С. 499–530.
2. Barragan M., Good M., Kolls J.K. Regulation of dendritic cell function by vitamin D // *Nutrients*. 2015. Vol. 7, N 9. P. 8127–8151. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095383>
3. Chung C., Silwal P., Kim I., Modlin R.L., Jo E.K. Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection // *Immune Netw.* 2020. Vol. 20, N 2. P. e12. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>
4. Febrizal A., Hatta M., Natzir R., Kasim V.N.A., Idrus H.H. Activity of antimicrobial peptide; cathelicidin, on bacterial infection // *Open Biochem. J.* 2019. Vol. 13. P. 45–53. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874091X01913010045>
5. Захарова И.Н., Климов Л.Я., Касьянова А.Н., Ягупова А.В., Курьянинова В.А., Долбня С.В. и др. Роль антимикробных пептидов и витамина D в формировании противоиной защиты // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 4. С. 171–179. DOI: <https://doi.org/10.2410/0031-403X-2017-96-4-171-179>
6. Тулегенова Д.Е., Минбаева Л.С., Нурсултанова С.Д., Сатжанова Г.Б., Турханова Ж.Ж., Ахметова М.К. и др. Оценка уровня витамина D у населения центрального Казахстана по данным клинико-диагностической лаборатории «ОЛИМП» // *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний*. 2020. № 8 (25). С. 229–230.
7. Ritterhouse L.L., Lu R., Shah H.B. et al. Vitamin D deficiency in a multiethnic healthy control cohort and altered immune response in vitamin D deficient European-American healthy controls // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 4. Article ID e94500. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094500>
8. Giustina A., Adler R.A., Binkley N. et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 104, N 2. P. 234–240. DOI: <https://doi.org/10.1210/je.2018-01414>
9. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L. et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 4. P. 988. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
10. Fantacone M.L., Lowry M.B., Uesugi S.L. et al. The effect of a multivitamin and mineral supplement on immune function in healthy older adults: a double-blind, randomized, controlled trial // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 8. Article ID E2447. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082447>
11. Entrenas Castillo M., Entrenas Costa L.M., Vaquero Barrios J.M. et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020. Vol. 203. Article ID E105751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>
12. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244204?term=vitamin+D%2C+immunity%2C+prevention&draw=2&rank=1> (клиническое исследование Гарвардской школы общественного здравоохранения «Role of Vitamin D in Innate Immunity to Tuberculosis») (дата обращения: 22.07.2020)
13. Yegorov S., Bromage S., Boldbaatar N., Ganmaa D. Effects of vitamin D supplementation and seasonality on circulating cytokines in adolescents: analysis of data from a feasibility trial in Mongolia // *Front. Nutr.* 2019. Vol. 6. P. 166. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00166>
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Захарова И.Н., С.И. Малявская Роль витамина D в регуляции иммунитета, профилактике и лечении инфекционных заболеваний у детей // *Медицинский совет*. 2017. № 19. P. 52–60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-52-60>
15. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03132103?term=vitamin+D%2C+immunity%2C+prevention&draw=2&rank=3> (клиническое исследование Бангорского университета «Vitamin D Supplementation and Immunity/Physical Performance») (дата обращения: 22.07.2020)
16. Kashi D.S., Oliver S.J., Wentz L.M. et al. Vitamin D and the hepatitis B vaccine response: a prospective cohort study and a randomized, placebo-controlled oral vitamin D3 and simulated sunlight supplementation trial in healthy adults // *Eur. J. Nutr.* 2020. May 10. Article ID 10.1007/s00394-020-02261-w. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02261-w>
17. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01426256?term=vitamin+D%2C+immunity&draw=3&rank=15> [клиническое исследование Университета Эмори «Vitamin D for Enhancing the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC Study) (DISC)»] (дата обращения: 22.07.2020)
18. Tangpricha V., Lukemire J., Chen Y. et al. Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2019. Vol. 109, N 3. P. 544–553. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy291>
19. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175798?term=vitamin+D%2C+immunity&rslt=With&draw=2&rank=1> (клиническое исследование Медицинской школы Икана «Impact of Vitamin D Repletion in Hemodialysis Patients») (дата обращения: 22.07.2020)
20. Li L., Lin M., Krassilnikova M. et al. Effect of cholecalciferol supplementation on inflammation and cellular alloimmunity in hemo-

- dialysis patients: data from a randomized controlled pilot trial // *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 10. Article ID e109998. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109998>
21. Hong S., Ferraro C.S., Hamilton B.K., Majhail N.S. To D or not to D: vitamin D in hematopoietic cell transplantation // *Bone Marrow Transplant*. 2020. Vol. 55. P. 2060–2070. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0904-7>
 22. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01229891?term=vitamin+D%2C+immunity&rslt=With&draw=2&rank=2> (клиническое исследование Национального института питания и пищевых технологий Тегерана «Comparison of Efficacy of Vitamin D and Vitamin D-calcium Fortified Yogurt Drink in Diabetic Patients») (дата обращения: 22.07.2020)
 23. Neyestani T.R., Nikooyeh B., Alavi-Majd H. et al. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2012. Vol. 97, N 6. P. 2005–2011. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3465>
 24. Infante M., Ricordi C., Sanchez J. et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 9. P. 2185. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092185>
 25. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967628?term=vitamin+D%2C+immunity&rslt=With&draw=2&rank=4> (клиническое исследование Университета Айовы «Human Lung Responses to Respiratory Pathogens») (дата обращения: 22.07.2020)
 26. Vargas Buonfiglio L.G., Cano M., Pezzulo A.A. et al. Effect of vitamin D3 on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled double-blind trial // *BMJ Open Respir. Res*. 2017. Vol. 4, N 1. Article ID e000211. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000211>
 27. Gerke A.K., Pezzulo A.A., Tang F. et al. Effects of vitamin D supplementation on alveolar macrophage gene expression: preliminary results of a randomized, controlled trial // *Multidiscip. Respir. Med*. 2014. Vol. 9, N 1. P. 18. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-18>
 28. Telcian A.G., Zdrengha M.T., Edwards M.R. et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro // *Antiviral Res*. 2017. Vol. 137. P. 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.004>
 29. Greiller C.L., Suri R., Jolliffe DA. et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*. 2019. Vol. 187. P. 152–159. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsmb.2018.11.013>
 30. Mishra N.K., Mishra J.K., Srivastava G.N. et al. Should vitamin D be routinely checked for all chronic obstructive pulmonary disease patients? // *Lung India*. 2019. Vol. 36, N 6. P. 492–498. DOI: https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_141_19
 31. Zeng Y., Luo M., Pan L. et al. Vitamin D signaling maintains intestinal innate immunity and gut microbiota: potential intervention for metabolic syndrome and NAFLD // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol*. 2020. Vol. 318, N 3. P. 542–553. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00286.2019>
 32. Yamamoto E.A., Jorgensen T.N. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity // *Front. Immunol*. 2020. Vol. 10. P. 3141. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03141>
 33. Haifer C., Lawrance I.C., Center J.R. et al. Vitamin D metabolites are lower with active Crohn's disease and spontaneously recover with development of remission // *Ther. Adv. Gastroenterol*. 2019. Vol. 12. Article ID e1756284819865144. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756284819865144>
 34. Triantos C., Kalafateli M., Aggeletopoulou I. et al. Vitamin D-related immunomodulation in patients with liver cirrhosis // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol*. 2020. Vol. 32, N 7. P. 867–876. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001597>
 35. Bellan M., Andreoli L., Mele C. et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin D in autoimmunity: focus on chronic autoimmune diseases // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 3. P. 789. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030789>
 36. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond // *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 2739. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>
 37. Schröder-Heurich B., Springer C.J.P., von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 5. P. 1432. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051432>
 38. Chen X., Diao L., Lian R. et al. Potential impact of maternal vitamin D status on peripheral blood and endometrium cellular immunity in women with recurrent implantation failure // *Am. J. Reprod. Immunol*. 2020. Vol. 84, N 1. Article ID e13243. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13243>
 39. Smith M., O'Brien E.C., Alberdi G. et al. Association between vitamin D status in early pregnancy and atopy in offspring in a vitamin D deplete cohort // *Ir. J. Med. Sci*. 2020. Vol. 189, N 2. P. 563–570. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02078-5>
 40. Shim J., Pérez A., Symanski E., Nyitray A.G. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and human papillomavirus cervicovaginal infection in women in the United States // *J. Infect. Dis*. 2016. Vol. 213, N 12. P. 1886–1892. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw065>
 41. Öztekin A., Öztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent herpes labialis // *Viral Immunol*. 2019. Vol. 32, N 6. P. 258–262. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0013>
 42. Goncalves-Mendes N., Talvas J., Dualé C. et al. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial // *Front. Immunol*. 2019. Vol. 10. P. 65. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065>
 43. Lee M.D., Lin C.H., Lei W.T. et al. Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A systematic review and meta-analysis // *Nutrients*. 2018. Vol. 10, N 4. P. 409. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10040409>
 44. Swaminathan A., Harrison S.L., Ketheesan N. et al. Exposure to solar UVR Suppresses cell-mediated immunization responses in humans: the Australian ultraviolet radiation and immunity study // *J. Invest. Dermatol*. 2019. Vol. 139, N 7. P. 1545–1553.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.025>
 45. Hart P.H., Norval M. Are there differences in immune responses following delivery of vaccines through acutely or chronically sun-exposed compared with sun-unexposed skin? // *Immunology*. 2020. Vol. 159, N 2. P. 133–141. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13128>
 46. Cela E.M., Gonzalez C.D., Friedrich A. et al. Daily very low UV dose exposure enhances adaptive immunity, compared with a single high-dose exposure. Consequences for the control of a skin infection // *Immunology*. 2018. Vol. 154, N 3. P. 510–521. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12901>
 47. Jafarzadeh A., Keshavarz J., Bagheri-Jamebozorgi M., Nematy M., Frootan R., Shokri F. The association of the vitamin D status with the persistence of anti-HBs antibody at 20 years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine in infancy // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol*. 2017. Vol. 41, N 1. P. 66–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.06.005>
 48. Murayama A., Saitoh H., Takeuchi A. et al. Vitamin D derivatives inhibit hepatitis C virus production through the suppression of apolipoprotein // *Antiviral Res*. 2018. Vol. 160. P. 55–63. doi:10.1016/j.antiviral.2018.10.014.
 49. Mailhot G., White J.H. Vitamin D and immunity in infants and children // *Nutrients*. 2020. Vol. 12, N 5. P. 1233. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051233>
 50. Walker V.P., Zhang X., Rastegar I. et al. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2011. Vol. 96, N 6. P. 1835–1843. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1559>

51. Hong M., Xiong T., Huang J. et al. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants // *Matern. Child Nutr.* 2020. Vol. 16, N 3. Article ID e12987. DOI: <https://doi.org/10.1111/mcn.12987>
52. Hollams E.M., Teo S.M., Kusel M. et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017. Vol. 139, N 2. P. 472–481.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.032>
53. Coutaz M. Prévention chez le senior: les facteurs clés [Prevention in older age: key factors] // *Rev. Med. Suisse.* 2018. Vol. 14, N 626. P. 1998–2002.
54. Bearden A., Van Winden K., Frederick T. et al. Low maternal vitamin D is associated with increased risk of congenital and peri/postnatal transmission of cytomegalovirus in women with HIV // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, N 2. Article ID e0228900. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228900>
55. Rieder F.J.J., Gröschel C., Kastner M.T. et al. Human cytomegalovirus infection downregulates vitamin-D receptor in mammalian cells // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017. Vol. 165, pt B. P. 356–362. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.002>
56. Bucak I.H., Ozturk A.B., Almis H. et al. Is there a relationship between low vitamin D and rotaviral diarrhea? // *Pediatr. Int.* 2016. Vol. 58, N 4. P. 270–273. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12809>
57. Пушкарев К.А., Каусова Г.К., Берлизова Ю.А., Васильченко Н.В., Кайрат Г. Дефицит витамина D как фактор снижения работоспособности у подростков // *Медицина (Алматы).* 2018. № 2 (188). С. 34–38.
58. Chun R.F., Liu N.Q., Lee T. et al. Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2015. Vol. 148. P. 290–297. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.07.013>
59. Velarde López A.A., Gerber J.S., Leonard M.B., Xie D., Schinnar R., Strom B.L. Children with lower respiratory tract infections and serum 25-hydroxyvitamin D3 levels: a case-control study // *Pediatr. Pulmonol.* 2016. Vol. 51, N 10. P. 1080–1087. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23439>
60. Alves A.S., Ishimura M.E., Duarte Y.A.O., Bueno V. Parameters of the immune system and vitamin D levels in old individuals // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9. P. 1122. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01122>
61. Buttriss J.L., Lanham-New S.A. Is a vitamin D fortification strategy needed? // *Nutr. Bull.* 2020. Vol. 45, N 2. P. 115–122. DOI: <https://doi.org/10.1111/nbu.12430>
62. Marshall B., Bennett N., Smith A., Oh R., Burket J. PURL: Can vitamin D prevent acute respiratory infections? // *J. Fam. Pract.* 2019. Vol. 68, N 4. P. 230–231. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6597199/> (дата обращения: 22.07.2020)
63. Al-Zohily B., Al-Menhali A., Gariballa S., Haq A., Shah I. Epi-empers of vitamin D: a review // *Int. J. Mol. Sci.* 2020. Vol. 21, N 2. P. 470. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21020470>
64. Giustina A., Adler R.A., Binkley N. et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2020. Vol. 21, N 1. P. 89–116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>
65. Moyersoen I., Devleeschauwer B., Dekkers A. et al. A Novel approach to optimize vitamin D intake in Belgium through fortification based on representative food consumption data // *J. Nutr.* 2019. Vol. 149, N 10. P. 1852–1862. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz119>
66. Jan Y., Malik M., Yaseen M. et al. Vitamin D fortification of foods in India: present and past scenario // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019. Vol. 193. Article ID 105417. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105417>
67. Cashman K.D., O’Dea R. Exploration of strategic food vehicles for vitamin D fortification in low/lower-middle income countries // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2019. Vol. 195. Article ID 105479. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105479>
68. Gronborg I.M., Tetens I., Ege M., Christensen T., Andersen E.W., Andersen R. Modelling of adequate and safe vitamin D intake in Danish women using different fortification and supplementation scenarios to inform fortification policies // *Eur. J. Nutr.* 2019. Vol. 58, N 1. P. 227–232. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1586-9>
69. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // *Вопросы питания.* 2017. Т. 86, № 4. С. 113–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>

References

1. Snopov S.A. Mechanisms of vitamin D action on the immune system. *Meditinskaya immunologiya* [Medical Immunology]. 2014; 16 (6): 499–530. (in Russian)
2. Barragan M., Good M., Kolls J.K. Regulation of dendritic cell function by vitamin D. *Nutrients.* 2015; 7 (9): 8127–51. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu7095383>
3. Chung C., Silwal P., Kim I., Modlin R.L., Jo E.K. Vitamin D-cathelicidin axis: at the crossroads between protective immunity and pathological inflammation during infection. *Immune Netw.* 2020; 20 (2): e12. DOI: <https://doi.org/10.4110/in.2020.20.e12>
4. Febrizal A., Hatta M., Natzir R., Kasim V.N.A., Idrus H.H. Activity of antimicrobial peptide; cathelicidin, on bacterial infection. *Open Biochem J.* 2019; 13: 45–53. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874091X01913010045>
5. Zakharova I.N., Klimov L.Y., Kasyanova A.N., Yagupova A.V., Kur’yaninova V.A., Dolbnya S.V., et al. The role of antimicrobial peptides and vitamin D anti-infection protection formation. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speransky]. 2017; 96 (4): 171–9. DOI: <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2017-96-4-171-179> (in Russian)
6. Tulegenova D.E., Minbayeva L.S., Nursultanova S.D., Satzhanova G.B., Turkhanova Zh.Zh., Akhmetova M.K., et al. Assessment of vitamin D levels in the population of central Kazakhstan according to the clinical diagnostic laboratory OLIMP. *Mezhdunarodniy zhurnal sedtsa i sosudistykh zabolevaniy* [International Journal of Heart and Vascular Diseases]. 2020; 8 (25): 229–30. (in Russian)
7. Ritterhouse L.L., Lu R., Shah H.B., et al. Vitamin D deficiency in a multiethnic healthy control cohort and altered immune response in vitamin D deficient European-American healthy controls. *PLoS One.* 2014; 9 (4): e94500. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0094500>
8. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., et al. Controversies in vitamin D: summary statement from an international conference. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104 (2): 234–40. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01414>
9. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L., Baggerly C.A., French C.B., Aliano J.L., et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths. *Nutrients.* 2020; 12 (4): 988. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12040988>
10. Fantacone M.L., Lowry M.B., Uesugi S.L., et al. The effect of a multivitamin and mineral supplement on immune function in healthy older adults: a double-blind, randomized, controlled trial. *Nutrients.* 2020; 12 (8): E2447. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12082447>
11. Entrenas Castillo M., Entrenas Costa L.M., Vaquero Barrios J.M., et al. Effect of calcifediol treatment and best available therapy versus best available therapy on intensive care unit admission and mortality among patients hospitalized for COVID-19: a pilot randomized clinical study. *J Steroid Biochem Mol. Biol.* 2020; 203: E105751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2020.105751>

12. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01244204?term=vitamin+D%2C+immunity%2C+prevention&draw=2&rank=1> (clinical study by Harvard School of Public Health «Role of Vitamin D in Innate Immunity to Tuberculosis») (date of access July 22, 2020)
13. Yegorov S., Bromage S., Boldbaatar N., Ganmaa D. Effects of vitamin D Supplementation and seasonality on circulating cytokines in adolescents: analysis of data from a feasibility trial in Mongolia. *Front Nutr.* 2019; 6: 166. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2019.00166>
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Zakharova I.N., Malyavskaya S.I. Role of vitamin D in regulation of immunity, prevention and therapy of infectious pediatric diseases. *Meditsinskiy sovet [Medical Council]*. 2017; (19): 52–60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-19-52-60>
15. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03132103?term=vitamin+D%2C+immunity%2C+prevention&draw=2&rank=3> (Bangor University clinical trial «Vitamin D Supplementation and Immunity/Physical Performance») (date of access July 22, 2020)
16. Kashi D.S., Oliver S.J., Wentz L.M., et al. Vitamin D and the hepatitis B vaccine response: a prospective cohort study and a randomized, placebo-controlled oral vitamin D3 and simulated sunlight supplementation trial in healthy adults. *Eur J Nutr.* 2020; May 10: 10.1007/s00394-020-02261-w. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-020-02261-w>
17. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01426256?term=vitamin+D%2C+immunity&draw=3&rank=15> [Bangor University clinical trial «Vitamin D for Enhancing the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC Study) (DISC)»] (date of access July 22, 2020)
18. Tangpricha V., Lukemire J., Chen Y., et al. Vitamin D for the Immune System in Cystic Fibrosis (DISC): a double-blind, multicenter, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2019; 109 (3): 544–53. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy291>
19. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01175798?term=vitamin+D%2C+immunity&rslt=With&draw=2&rank=1> (Icahn school of Medicine Clinical Trial «Impact of Vitamin D Repletion in Hemodialysis Patients») (date of access July 22, 2020)
20. Li L., Lin M., Krassilnikova M., et al. Effect of cholecalciferol supplementation on inflammation and cellular alloimmunity in hemodialysis patients: data from a randomized controlled pilot trial. *PLoS One.* 2014; 9 (10): e109998. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109998>
21. Hong S., Ferraro C.S., Hamilton B.K., Majhail N.S. To D or not to D: vitamin D in hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2020; 55: 2060–70. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41409-020-0904-7>
22. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01229891?term=vitamin+D%2C+immunity&rslt=With&draw=2&rank=2> (clinical study of the National Institute of Nutrition and Food Technology of Tehran «Comparison of Efficacy of Vitamin D and Vitamin D-calcium Fortified Yogurt Drink in Diabetic Patients») (date of access July 22, 2020)
23. Neyestani T.R., Nikooyeh B., Alavi-Majd H., et al. Improvement of vitamin D status via daily intake of fortified yogurt drink either with or without extra calcium ameliorates systemic inflammatory biomarkers, including adipokines, in the subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97 (6): 2005–11. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2011-3465>
24. Infante M., Ricordi C., Sanchez J., et al. Influence of vitamin D on islet autoimmunity and beta-cell function in type 1 diabetes. *Nutrients.* 2019; 11 (9): 2185. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11092185>
25. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01967628?term=vitamin+D%2C+immunity&rslt=With&draw=2&rank=4> (University of Iowa clinical trial «Human Lung Responses to Respiratory Pathogens») (date of access July 22, 2020)
26. Vargas Buonfiglio L.G., Cano M., Pezzulo A.A., et al. Effect of vitamin D₃ on the antimicrobial activity of human airway surface liquid: preliminary results of a randomised placebo-controlled double-blind trial. *BMJ Open Respir Res.* 2017; 4 (1): e000211. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjresp-2017-000211>
27. Gerke A.K., Pezzulo A.A., Tang F., et al. Effects of vitamin D supplementation on alveolar macrophage gene expression: preliminary results of a randomized, controlled trial. *Multidiscip Respir Med.* 2014; 9 (1): 18. DOI: <https://doi.org/10.1186/2049-6958-9-18>
28. Telcian A.G., Zdrengeha M.T., Edwards M.R., et al. Vitamin D increases the antiviral activity of bronchial epithelial cells in vitro. *Antiviral Res.* 2017; 137: 93–101. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.004>
29. Greiller C.L., Suri R., Jolliffe DA., et al. Vitamin D attenuates rhinovirus-induced expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and platelet-activating factor receptor (PAFR) in respiratory epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019; 187: 152–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2018.11.013>
30. Mishra N.K., Mishra J.K., Srivastava G.N., et al. Should vitamin D be routinely checked for all chronic obstructive pulmonary disease patients? *Lung India.* 2019; 36 (6): 492–8. DOI: https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_141_19
31. Zeng Y., Luo M., Pan L., et al. Vitamin D signaling maintains intestinal innate immunity and gut microbiota: potential intervention for metabolic syndrome and NAFLD. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2020; 318 (3): 542–53. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00286.2019>
32. Yamamoto E.A., Jorgensen T.N. Relationships between vitamin D, gut microbiome, and systemic autoimmunity. *Front Immunol.* 2020; 10: 3141. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.03141>
33. Haifer C., Lawrance I.C., Center J.R., et al. Vitamin D metabolites are lower with active Crohn's disease and spontaneously recover with development of remission. *Ther Adv Gastroenterol.* 2019; 12: e1756284819865144. DOI: <https://doi.org/10.1177/1756284819865144>
34. Triantos C., Kalafateli M., Aggeletopoulou I., et al. Vitamin D-related immunomodulation in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 32 (7): 867–76. DOI: <https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001597>
35. Bellan M., Andreoli L., Mele C., et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of vitamin D in autoimmunity: focus on chronic autoimmune diseases. *Nutrients.* 2020; 12 (3): 789. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12030789>
36. Cyprian F., Lefkou E., Varoudi K., Girardi G. Immunomodulatory effects of vitamin D in pregnancy and beyond. *Front Immunol.* 2019; 10: 2739. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02739>
37. Schröder-Heurich B., Springer C.J.P., von Versen-Höyneck F. Vitamin D effects on the immune system from periconception through pregnancy. *Nutrients.* 2020; 12 (5): 1432. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051432>
38. Chen X., Diao L., Lian R., et al. Potential impact of maternal vitamin D status on peripheral blood and endometrium cellular immunity in women with recurrent implantation failure. *Am J Reprod Immunol.* 2020; 84 (1): e13243. DOI: <https://doi.org/10.1111/aji.13243>
39. Smith M., O'Brien E.C., Alberdi G., et al. Association between vitamin D status in early pregnancy and atopy in offspring in a vitamin D deplete cohort. *Ir J Med Sci.* 2020; 189 (2): 563–70. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-019-02078-5>
40. Shim J., Pérez A., Symanski E., Nyitray A.G. Association between serum 25-hydroxyvitamin D level and human papillomavirus cervicovaginal infection in women in the United States. *J Infect Dis.* 2016; 213 (12): 1886–92. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw065>
41. Öztekin A., Öztekin C. Vitamin D levels in patients with recurrent herpes labialis. *Viral Immunol.* 2019; 32 (6): 258–62. DOI: <https://doi.org/10.1089/vim.2019.0013>
42. Goncalves-Mendes N., Talvas J., Dualé C., et al. Impact of vitamin D supplementation on influenza vaccine response and immune functions in deficient elderly persons: a randomized placebo-controlled trial. *Front Immunol.* 2019; 10: 65. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00065>
43. Lee M.D., Lin C.H., Lei W.T., et al. Does vitamin D deficiency affect the immunogenic responses to influenza vaccination? A

- systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2018; 10 (4): 409. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu10040409>
44. Swaminathan A., Harrison S.L., Ketheesan N., et al. Exposure to solar UVR Suppresses cell-mediated immunization responses in humans: the Australian ultraviolet radiation and immunity study. *J Invest Dermatol*. 2019; 139 (7): 1545–53.e6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.12.025>
 45. Hart P.H., Norval M. Are there differences in immune responses following delivery of vaccines through acutely or chronically sun-exposed compared with sun-unexposed skin? *Immunology*. 2020; 159 (2): 133–41. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.13128>
 46. Cela E.M., Gonzalez C.D., Friedrich A., et al. Daily very low UV dose exposure enhances adaptive immunity, compared with a single high-dose exposure. Consequences for the control of a skin infection. *Immunology*. 2018; 154 (3): 510–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/imm.12901>
 47. Jafarzadeh A., Keshavarz J., Bagheri-Jamebozorgi M., Nemati M., Frootan R., Shokri F. The association of the vitamin D status with the persistence of anti-HBs antibody at 20years after primary vaccination with recombinant hepatitis B vaccine in infancy. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2017; 41 (1): 66–74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2016.06.005>
 48. Murayama A., Saitoh H., Takeuchi A., et al. Vitamin D derivatives inhibit hepatitis C virus production through the suppression of apolipoprotein. *Antiviral Res*. 2018; 160: 55–63. doi:10.1016/j.antiviral.2018.10.014.
 49. Mailhot G., White J.H. Vitamin D and immunity in infants and children. *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1233. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12051233>
 50. Walker V.P., Zhang X., Rastegar I., et al. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96 (6): 1835–43. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-1559>
 51. Hong M., Xiong T., Huang J., et al. Association of vitamin D supplementation with respiratory tract infection in infants. *Matern Child Nutr*. 2020; 16 (3): e12987. DOI: <https://doi.org/10.1111/mcn.12987>
 52. Hollams E.M., Teo S.M., Kusel M., et al. Vitamin D over the first decade and susceptibility to childhood allergy and asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 139 (2): 472–81.e9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.032>
 53. Coutaz M. Prévention chez le senior: les facteurs clés [Prevention in older age: key factors]. *Rev Med Suisse*. 2018; 14 (626): 1998–2002.
 54. Bearden A., Van Winden K., Frederick T., et al. Low maternal vitamin D is associated with increased risk of congenital and peri/postnatal transmission of cytomegalovirus in women with HIV. *PLoS One*. 2020; 15 (2): e0228900. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228900>
 55. Rieder F.J.J., Gröschel C., Kastner M.T., et al. Human cytomegalovirus infection downregulates vitamin-D receptor in mammalian cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2017; 165 (B): 356–62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.08.002>
 56. Bucak I.H., Ozturk A.B., Almis H., et al. Is there a relationship between low vitamin D and rotaviral diarrhea? *Pediatr Int*. 2016; 58 (4): 270–3. DOI: <https://doi.org/10.1111/ped.12809>
 57. Pushkarev K.A., Kausova G.K., Berlizeva Y.A., Vassil'chenko N.V., Kairat G. Vitamin D deficiency as a performance decrement factor in adolescents. *Meditina (Almaty) [Medicine (Almaty)]*. 2018; 2 (188): 34–8 (in Russian)
 58. Chun R.F., Liu N.Q., Lee T., et al. Vitamin D supplementation and antibacterial immune responses in adolescents and young adults with HIV/AIDS. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2015; 148: 290–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.07.013>
 59. Velarde López A.A., Gerber J.S., Leonard M.B., Xie D., Schinnar R., Strom B.L. Children with lower respiratory tract infections and serum 25-hydroxyvitamin D3 levels: a case-control study. *Pediatr Pulmonol*. 2016; 51 (10): 1080–7. DOI: <https://doi.org/10.1002/ppul.23439>
 60. Alves A.S., Ishimura M.E., Duarte Y.A.O., Bueno V. Parameters of the immune system and vitamin D levels in old individuals. *Front Immunol*. 2018; 9: 1122. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01122>
 61. Buttriss J.L., Lanham-New S.A. Is a vitamin D fortification strategy needed? *Nutr Bull*. 2020; 45 (2): 115–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/nbu.12430>
 62. Marshall B., Bennett N., Smith A., Oh R., Burket J. PURL: Can vitamin D prevent acute respiratory infections? *J Fam Pract*. 2019; 68 (4): 230–1. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6597199/> (date of access July 22, 2020)
 63. Al-Zohily B., Al-Menhali A., Gariballa S., Haq A., Shah I. Epimers of vitamin D: a review. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (2): 470. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms21020470>
 64. Giustina A., Adler R.A., Binkley N., et al. Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020; 21 (1): 89–116. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11154-019-09532-w>
 65. Moyersoel I., Devleesschauer B., Dekkers A., et al. A Novel approach to optimize vitamin D intake in Belgium through fortification based on representative food consumption data. *J Nutr*. 2019; 149 (10): 1852–62. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/nxz119>
 66. Jan Y., Malik M., Yaseen M., et al. Vitamin D fortification of foods in India: present and past scenario. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 193: 105417. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105417>
 67. Cashman K.D., O'Dea R. Exploration of strategic food vehicles for vitamin D fortification in low/lower-middle income countries. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2019; 195: 105479. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.105479>
 68. Gronborg I.M., Tetens I., Ege M., Christensen T., Andersen E.W., Andersen R. Modelling of adequate and safe vitamin D intake in Danish women using different fortification and supplementation scenarios to inform fortification policies. *Eur J Nutr*. 2019; 58 (1): 227–32. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00394-017-1586-9>
 69. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (4): 113–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067> (in Russian)

Для корреспонденции

Петров Никита Александрович – врио младшего научного сотрудника лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Телефон: (495) 698-53-71

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

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

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

Влияние полифенолов ягод черники, сорбированных на гречневой муке, на индуцированные нарушения углеводного обмена у мышей-самцов линии C57BL/6с

The impact of bilberry fruits polyphenols, sorbed on buckwheat flour, on the induced disorders of carbohydrate metabolism of male C57BL/6с mice

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

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

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

Гипогликемические свойства полифенольных соединений растительного происхождения подтверждаются результатами многочисленных доклинических и клинических исследований. Однако биологические эффекты этих соединений лимитируются их низкой усвояемостью, что актуализирует разработку методов ее повышения за счет новых способов поступления полифенолов в организм, например путем их извлечения из природных источников в виде экстрактов и концентрирования экстрактов на пищевых полимерных матрицах для последующего использования в качестве функционального пищевого ингредиента (ФПИ).

Цель данного исследования – оценить *in vivo* возможное влияние потребления полученного ФПИ в виде пищевой матрицы – гречневой муки, обогащенной полифенолами ягод черники, на нарушения углеводного обмена, индуцированные высокожировым рационом с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов (сахарозы), а также уровень тревожности мышей-самцов линии C57BL/6с.

Материал и методы. В работе использовали пищевую матрицу, полученную путем сорбции полифенолов экстракта ягод черники на гречневой муке, с содержанием общих полифенолов $8,9 \pm 0,7$ мг-экв галловой кислоты/г муки, антоцианинов – $4,6 \pm 0,1$ мг/г муки. Эксперимент проводили в течение 150 сут с исполь-

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

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

Для цитирования: Петров Н.А., Сидорова Ю.С., Кочеткова А.А., Мазо В.К. Влияние полифенолов ягод черники, сорбированных на гречневой муке, на индуцированные нарушения углеводного обмена у мышей-самцов линии C57BL/6с // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 82–90. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10081

Статья поступила в редакцию 27.04.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. This work was supported with the subsidies of state project № 0529-2019-0055.

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

For citation: Petrov N.A., Sidorova Yu.S., Kochetkova A.A., Mazo V.K. The impact of bilberry fruits polyphenols, sorbed on buckwheat flour, on the induced disorders of carbohydrate metabolism of male C57BL/6с mice. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 82–90. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10081 (in Russian)

Received 27.04.2020. **Accepted** 20.11.2020.

зованием 48 мышей-самцов (отъемышей) линии C57Bl/6с. Животные были разделены на 3 группы: контрольную группу K1 (n=16), мыши которой получали стандартный полусинтетический рацион (22,5% белка, 10% жира, 58% углеводов в виде крахмала, 362 ккал/100 г), контрольную группу K2 (n=14) и опытную группу G3 (n=18). Нарушения углеводного и липидного обмена у животных групп K2 и G3 моделировали с применением изоазотистого высокожирового рациона с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов (ВЖВУ-рацион: 22,5% белка, 30% жира, 18% углеводов в виде крахмала, 20% сахарозы, 493 ккал/100 г). В рацион животных опытной группы G3 вносили ФПИ – пищевую матрицу в количестве 6,6 г/100 г корма. 1 раз в 3 нед контролировали уровень глюкозы в крови животных. На 60-е и 114-е сутки эксперимента проводили тестирование животных на приподнятом крестообразном лабиринте. После выведения животных из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом в крови определяли содержание гликированного гемоглобина.

Результаты и обсуждение. Животные обеих групп, получавших ВЖВУ-рацион, потребляли статистически значимо меньше корма по сравнению с животными контрольной группы K1 ($2,91 \pm 0,05$ г/сут на мышь). При этом животные опытной группы G3 потребляли статистически значимо больше корма ($2,51 \pm 0,04$ г/сут на мышь) по сравнению с животными контрольной группы K2 ($2,36 \pm 0,04$ г/сут на мышь). Потребление энергии животными обеих групп, получавших ВЖВУ-рацион, напротив, было статистически значимо выше по сравнению с группой K1 ($10,5 \pm 0,2$ ккал/сут на мышь). Потребление энергии животными группы G3 ($12,3 \pm 0,2$ ккал/сут на мышь) было статистически значимо выше по сравнению с животными контрольной группы K2 ($11,5 \pm 0,2$ ккал/сут на мышь). Полученные данные свидетельствуют о том, что потребление ФПИ в виде полифенолов, адсорбированных на пищевой матрице, может способствовать усилению аппетита у животных, находящихся на высокожировом рационе. Результаты проведения теста «приподнятый крестообразный лабиринт» свидетельствуют об отсутствии влияния полифенолов в составе пищевой матрицы на уровень тревожности животных. Начиная с 42-х суток и до окончания эксперимента уровень глюкозы у животных группы G3, потреблявших полифенолы ягод черники в составе пищевой матрицы, был статистически значимо ниже соответствующего показателя для животных контрольной группы K2.

Заключение. В соответствии с полученными результатами целесообразны дальнейшие исследования безопасности и клинической эффективности включения разработанного ФПИ в виде пищевой матрицы с полифенолами в состав специализированных пищевых продуктов, предназначенных для профилактики нарушений углеводного обмена.

Ключевые слова: ягоды черники, полифенолы, пищевая матрица, функциональный пищевой ингредиент, углеводный обмен, гипогликемические эффекты

The hypoglycemic properties of polyphenolic compounds of plant origin are confirmed by the results of numerous preclinical and clinical studies. However, the biological effects of these compounds are limited by their low bioavailability. This makes it urgent to develop methods for its increasing due to new methods of entering polyphenols into the organism, for example, by extracting them from natural sources in the form of extracts and concentrating extracts on food polymer matrices for subsequent use as a functional food ingredient (FFI).

The aim of this study was to evaluate *in vivo* the possible effect of consumption of the obtained FFI in the form of a food matrix – buckwheat flour enriched with bilberry polyphenols – on carbohydrate metabolism disorders induced by a high-fat diet with a high content of easily digestible carbohydrates (sucrose) and anxiety level of male C57Bl/6c mice.

Material and methods. The food matrix was obtained by sorption of the bilberry fruits polyphenol extract on buckwheat flour. The total polyphenol content in the composition of food matrix was 8.9 ± 0.7 mg-eq gallic acid/g flour. Total anthocyanin content in the composition of food matrix was 4.6 ± 0.1 mg/g flour. The experiment was conducted for 150 days using 48 male C57Bl/6c mice (weaners). The animals were divided into 3 groups: the control group K1 (n=16, the mice received a standard semi-synthetic diet (22.5% protein, 10% fat, 58% carbohydrates as starch, 362 kcal/100 g), the control group K2 (n=14) and the experimental group G3 (n=18). Disorders of carbohydrate and lipid metabolism in animals of groups K2 and G3 were modeled by feeding an iso-nitrogenous high-fat diet with a high content of easily digestible carbohydrates (HFHC-diet: 22.5% protein, 30% fat, 18% carbohydrates in the form of starch, 20% sucrose, 493 kcal/100 g). FFI, a food matrix in the amount of 6.6 g/100 g of feed, was introduced into the diet of animals of the experimental group G3, which corresponded to the amount of polyphenols equal to 58.7 mg-eq gallic acid/100 g of feed and the content of anthocyanins 30.4 mg/100 g of feed. Once every three weeks, the level of glucose in the blood of animals was monitored. On days 60 and 114 of the experiment, animals were tested on an elevated plus maze. Animals were decapitated under light ether anesthesia at the end of experiment. The content of glycated hemoglobin was determined in the blood.

Results and discussion. Animals of both groups treated with HFHC-diet consumed significantly less feed compared with animals of the control group K1 (2.91 ± 0.05 g/day per mouse). Moreover, animals of the experimental group G3 consumed significantly more food (2.51 ± 0.04 g/day per mouse) compared with animals of the control group K2 (2.36 ± 0.04 g/day per mouse). In contrast, the energy consumption of animals of both groups fed HFHC-diet was significantly higher compared to the K1 group (10.5 ± 0.2 kcal/day per mouse). Energy consumption by animals of group G3 (12.3 ± 0.2 kcal/day per mouse) was significantly higher compared to animals of the control group K2 (11.5 ± 0.2 kcal/day per mouse). The data obtained indicate that the consumption of FFI in the form of polyphenols adsorbed on the food matrix can contribute to increased appetite in animals treated with the high-fat diet. The results of the Elevated Plus Maze test indicated the absence of the effect of polyphenols in the composition of the food matrix on the anxiety level of animals. Starting from day 42 until the end of the experiment, the glucose level in animals of group G3 was significantly lower than the corresponding indicator for animals of the control group K2.

Conclusion. In accordance with the results obtained, further studies of the safety and clinical efficacy of including the developed FFI in the form of a food matrix with polyphenols into the composition of specialized foods for the prevention of carbohydrate metabolism disorders are advisable.

Keywords: bilberry fruits, polyphenols, food matrix, functional food ingredient, carbohydrate metabolism, hypoglycemic effects

Нарушения углеводного обмена ведут к развитию ряда алиментарно-зависимых заболеваний и в первую очередь таких социально значимых, как ожирение,

сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром. Профилактика и диетотерапия указанных заболеваний и сопутствующих им клинических проявлений предпо-

лагают включение в рационы питания лиц, входящих в группу риска, специализированных пищевых продуктов (СПП), эффективность которых определяется наличием в их составах функциональных пищевых ингредиентов (ФПИ), содержащих биологически активные вещества, проявляющие гипогликемическое действие. В клинической нутрициологии широко обсуждаются гипогликемические свойства полифенольных соединений растительного происхождения, подтверждаемые как многовековым опытом традиционной народной медицины, так и результатами современных клинических исследований и экспериментальных исследований *in vivo* с использованием соответствующих моделей [1, 2]. При этом подчеркивается, что важным условием повышения профилактической эффективности полифенольных соединений, ограничиваемой низкой усвояемостью, является возможное увеличение их содержания в СПП, достигаемое широким спектром технологических решений, касающихся состава и физико-химических свойств пищевой матрицы – ФПИ [3].

Целенаправленное извлечение и концентрирование полифенолов может быть осуществлено сорбцией последних из содержащих их экстрактов на полимерной матрице с дальнейшим использованием в качестве ФПИ. Этот эффективный и относительно простой технологический подход был использован нами для получения пищевых матриц на основе гречневой муки, обогащенных полифенолами листьев [4] и ягод черники [5].

Цель данного исследования – оценить *in vivo* возможное влияние потребления полученного ФПИ в виде пищевой матрицы – гречневой муки, обогащенной полифенолами ягод черники, на нарушения углеводного обмена, индуцированные высокожировым рационом с высоким содержанием легкоусвояемых углеводов (сахарозы) (ВЖВУ-рацион), а также уровень тревожности мышей-самцов линии С57Bl/6с.

Материал и методы

В эксперименте использовали ФПИ – пищевую матрицу, полученную сорбцией полифенольных соединений из водно-спиртового экстракта ягод черники на гречневой муке путем перемешивания в течение 45 мин при 25 °С экстракта с мукой в соотношении 1 г муки на 40 мл экстракта [5], с содержанием общих полифенолов $8,9 \pm 0,7$ мг-экв галловой кислоты/г, антоцианинов – $4,6 \pm 0,1$ мг/г.

Дизайн эксперимента. Эксперимент проведен с использованием 48 мышей-самцов (отъемышей) линии С57Bl/6с, полученных из питомника лабораторных животных – филиала «Столбовая» ФГБУН НЦБМТ ФМБА России. Исследования на животных выполнены в соответствии с приказом Минздрава России от 01.04.2016 № 199н «Об утверждении Правил лабораторной практики» и требованиями ГОСТ Р 53434-2009 «Принципы надлежащей лабораторной практики» и ГОСТ 33216-2014

«Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами».

Животных содержали по 1 особи в клетке в контролируемых условиях окружающей среды (температура 20–24 °С, влажность 45–65%, 12-часовой цикл освещения). Исходная масса тела животных на начало эксперимента составила $17,4 \pm 0,4$ г. До проведения эксперимента у животных оценивали концентрацию глюкозы в крови (после 4-часового голодания). Для определения концентрации глюкозы у животных отбирали кровь из хвостовой вены, уровень глюкозы определяли с помощью портативного электрохимического глюкометра «OneTouch Select» (LifeScan, США). Животных рандомизировали (по массе тела, уровню глюкозы) на 3 группы: контрольные группы К1 ($n=16$) и К2 ($n=14$) и опытную группу Г3 ($n=18$).

Животные группы К1 на протяжении всего эксперимента получали стандартный полусинтетический рацион (22,5% белка, 10% жира, 58% углеводов в виде крахмала, 362 ккал/100 г) [6, 7]. Животные групп К2 и Г3 получали модифицированный ВЖВУ-рацион (22,5% белка, 30% жира, 18% углеводов в виде крахмала, 20% сахарозы, 493 ккал/100 г) [7]. В рацион животных опытной группы Г3 вносили ФПИ – обогащенную полифенолами пищевую матрицу в количестве 6,6 г/100 г корма, что соответствовало количеству полифенолов 58,7 мг-экв галловой кислоты/100 г корма и количеству антоцианов 30,4 мг/100 г корма. В рацион животных группы К2 вносили эквивалентное количество гречневой муки. Животные всех групп на протяжении всего эксперимента получали корм и питьевую воду, фильтруемую системой Milli-RO (MilliPORE, США) *ad libitum*.

3 раза в неделю контролировали потребление корма, 1 раз в неделю взвешивали животных. 1 раз в 3 нед у животных измеряли уровень глюкозы в крови. На 60-е и 114-е сутки эксперимента тестировали животных на приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). В тесте изучали поведение животных в условиях переменной стрессогенности, т.е. при свободном выборе комфортных условий, что позволяет оценить их уровень тревожности [8]. Время пребывания мыши в лабиринте составляло 5 мин. При тестировании регистрировали число заходов и время пребывания в закрытых (ЗР) и открытых (ОР) рукавах, общую исследовательскую активность. Перемещение мышей по лабиринту регистрировали с помощью системы видеонаблюдения «Smart 3.0.04» (Panlab Harvard Apparatus, Испания).

По окончании кормления (на 150-е сутки) животных выводили из эксперимента декапитацией под легким эфирным наркозом. После декапитации проводили патологоанатомическое вскрытие животных для извлечения и взвешивания печени.

Для определения уровня гликированного гемоглобина кровь брали непосредственно в пробирку с заранее добавленным антикоагулянтом. Содержание гликированного гемоглобина определяли с использованием коммерческого набора «Гликогемотест» («ЭЛТА», Россия). Метод основан на принципе аффинного разделения

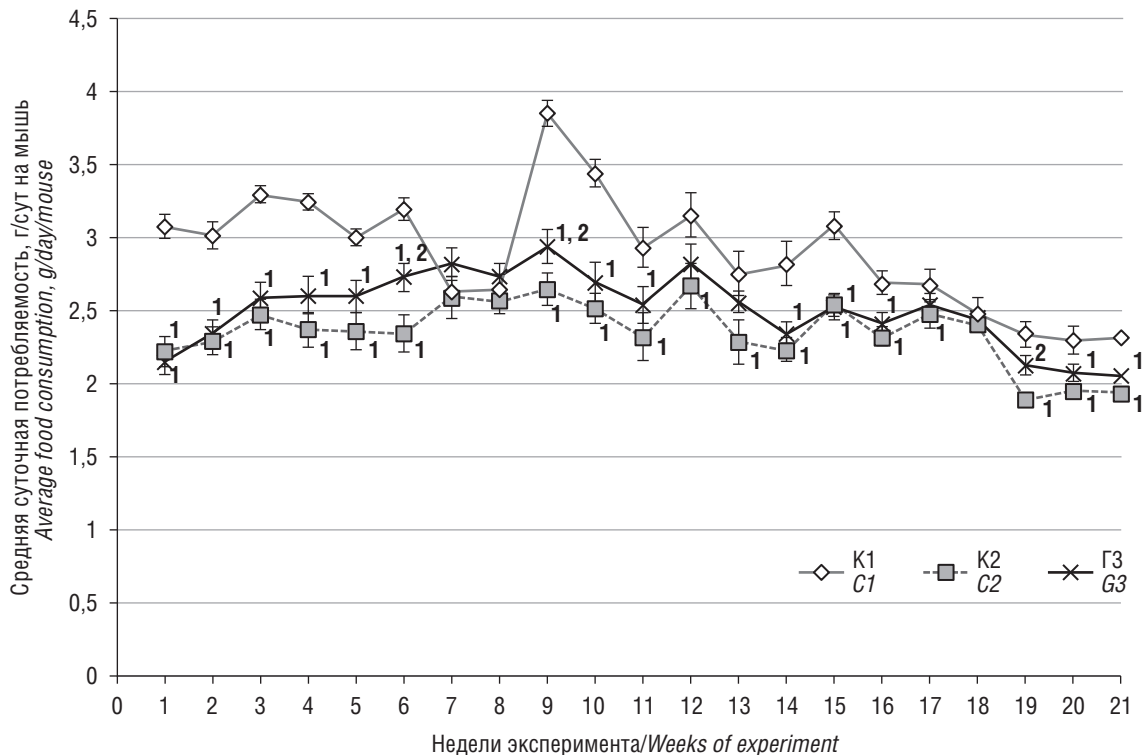


Рис. 1. Динамика потребления корма животными на протяжении эксперимента

Статистически значимые отличия ($p < 0,05$): 1 – по сравнению с группой K1; 2 – по сравнению с группой K2.

Fig. 1. Food intake dynamics during the experiment

Differences are significant ($p < 0,05$): 1 – in comparison with C1 group; 2 – in comparison with C2 group.

гликированной и негликированной фракции гемоглобина гемолизата крови на сорбенте с привитой 4-аминометилфенилбороновой кислотой [9].

Статистическую обработку данных проводили с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 20 (IBM, США). Вычисляли среднее значение (M) и стандартную ошибку среднего (m). Нормальность распределения выборок подтверждена согласно критерию Пирсона. Статистические различия между группами оценивали с параллельным использованием критериев Стьюдента и Манна–Уитни. При анализе результатов теста ПКЛ использовали многофакторный (3-факторный) дисперсионный анализ, план исследования типа 2^3 . Критический уровень значимости нулевой статистической гипотезы (p) принимали равным 0,05.

Результаты

На рис. 1 представлено суточное потребление корма животными, а в табл. 1 – среднее потребление корма и энергии за весь экспериментальный период.

На протяжении эксперимента животные групп, получавших ВЖВУ-рацион, потребляли статистически значимо меньше корма (за исключением 7, 8 и 18-й недели) по сравнению с животными контрольной группы K1, полу-

чавшими стандартный рацион, что связано с большей калорийностью ВЖВУ-рациона. Потребление энергии животными, получавшими ВЖВУ-рацион, было статистически значимо выше по сравнению с животными контрольной группы K1. Животные опытной группы Г3 потребляли больше корма по сравнению с животными контрольной группы K2, соответственно, животные этой группы получали статистически значимо больше энергии. Потребление полифенолов может способствовать усилению аппетита у животных. Как показано в работе [10], потребление мышами линии C57BL/6J высокожирового рациона с добавлением экстракта красной водоросли *Gelidium amansii* (17,4 мг полифенолов/г экстракта) в количестве 250 мг на 1 кг массы тела способствовало большему потреблению корма по сравнению с животными контрольной группы, потреблявшими только высокожировой рацион.

На рис. 2 представлен прирост массы тела животных на протяжении всего эксперимента.

Прирост массы тела животных обеих групп, потреблявших ВЖВУ-рацион, до 11-й недели эксперимента был статистически значимо ниже, чем у животных контрольной группы K1. Начиная с 12-й недели и до конца эксперимента достоверных различий в приросте массы тела животных всех групп не выявлено.

Фактическое потребление полифенолов и антоцианов в сутки в составе корма для опытной группы животных

Таблица 1. Среднее кумулятивное потребление корма и энергии за весь эксперимент

Table 1. Average cumulative food and energy intake

Показатель Parameter	Группа/Group		
	K1 (n=16)/K1 (n=16)	K2 (n=14)/K2 (n=14)	Г3 (n=18)/G3 (n=18)
Потребление корма, г/сут на мышь/Food intake, g/day per mouse	2,91±0,05	2,36±0,04 ¹	2,51±0,04 ^{1,2}
Потребление энергии, ккал/сут на мышь/Energy intake, kcal/day per mouse	10,5±0,2	11,5±0,2 ¹	12,3±0,2 ^{1,2}

Примечание. Статистически значимые отличия (p<0,05): 1 – по сравнению с группой K1; 2 – по сравнению с группой K2.

Note. Differences are significant (p<0.05): 1 – in comparison with C1 group; 2 – in comparison with C2 group.

Г3 на начало эксперимента (1-я неделя), к середине кормления (11-я неделя) и к окончанию эксперимента (21-я неделя) представлено в табл. 2. Общее количество потребленных (из расчета на 1 кг массы тела) за весь эксперимент полифенолов составило 1414,5 мг-экв галловой кислоты, антоцианинов – 727,6 мг.

Как видно из данных табл. 2, к середине эксперимента (11-я неделя) потребление корма и, соответственно, полифенолов и антоцианинов животными группы Г3 возрастало, однако к концу эксперимента (21-я неделя) животные стали потреблять значительно меньше корма (что в первую очередь связано с физиологическими особенностями организма), соответственно, снизилось поступление в организм полифенолов и антоцианинов.

На рис. 3 представлены результаты тестирования животных на установке ПКЛ.

Во время 1-го тестирования (на 60-е сутки кормления) животные группы Г3, потреблявшие ФПИ, проводили статистически значимо больше времени в открытых рукавах лабиринта по сравнению с животными контрольной группы K1. Различия с показателем животных контрольной группы K2 были не значимы. При этом время, проводимое в закрытых рукавах мышами группы Г3, было статистически значимо меньше по сравнению с мышами обеих контрольных групп.

При повторном тестировании на 114-е сутки эксперимента животные всех групп стали меньше времени проводить в открытых рукавах и больше времени в закрытых рукавах лабиринта. Стоит отметить, что животные группы Г3 статистически значимо меньше времени проводили в закрытых рукавах лабиринта по сравнению с группой K1.

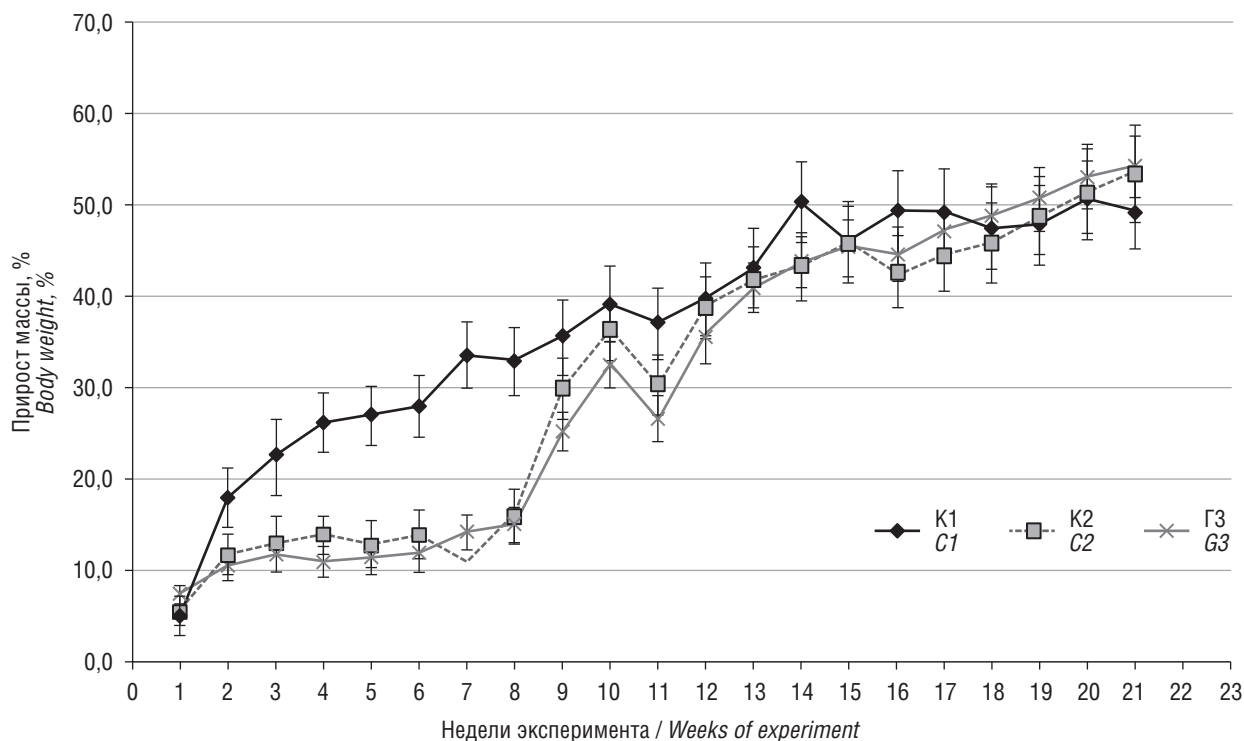


Рис. 2. Прирост массы тела животных

* – статистически значимые отличия (p<0,05) от показателя животных группы K1.

Fig. 2. Body weight gain

* – differences are significant (p<0.05) in comparison with C1 group.

Таблица 2. Оценка потребления полифенолов и антоцианинов животными группы Г3

Table 2. Polyphenols and anthocyanins intake by G3 group animals

Показатель Parameter	Начало эксперимента (1-я неделя) The beginning of the experiment (week 1)	Середина эксперимента (11-я неделя) The middle of the experiment (week 11)	Окончание эксперимента (21-я неделя) The end of the experiment (week 21)
Масса животного, г Animal weight, g	18,7±0,4	22,0±0,5 ¹	26,7±0,7 ^{1,2}
Потребление корма, г/сут на мышь Food intake, g/day per mouse	2,16±0,06	2,54±0,14 ^{1,3}	2,06±0,06
Потребление энергии, ккал/сут на мышь Energy intake, kcal/day per mouse	10,7±0,3	12,1±0,6 ^{1,3}	9,8±0,3
Потребление полифенолов, мг-экв галловой кислоты/кг массы тела в сутки Polyphenols intake, mg-eq gallic acid/kg body weight per day	68,1±1,6	69,5±5,0	45,7±1,8 ^{1,2}
Потребление антоцианов, мг/кг массы тела в сутки Anthocyanin intake, mg/kg body weight per day	35,2±0,8	35,9±2,6	23,6±0,9 ^{1,2}

Примечание. 1 – различия достоверны с 1-й неделей; 2 – различия достоверны с 11-й неделей; 3 – различия достоверны с 21-й неделей; $p < 0,05$.

Note. 1 – differences are significant from the 1st week; 2 – the differences are significant from the 11th week; 3 – the differences are significant from the 21st week; $p < 0.05$.

Результаты проведения многофакторного (3-факторного) дисперсионного анализа выявили отсутствие статистически значимого влияния ($p > 0,05$) разработанной пищевой матрицы на тревожность животных. При

этом срок проведения теста, а также потребляемый рацион оказывают влияние на результаты теста ($p < 0,05$). С возрастом тревожность животных значительно повышается, при этом выявлено снижение тревожности

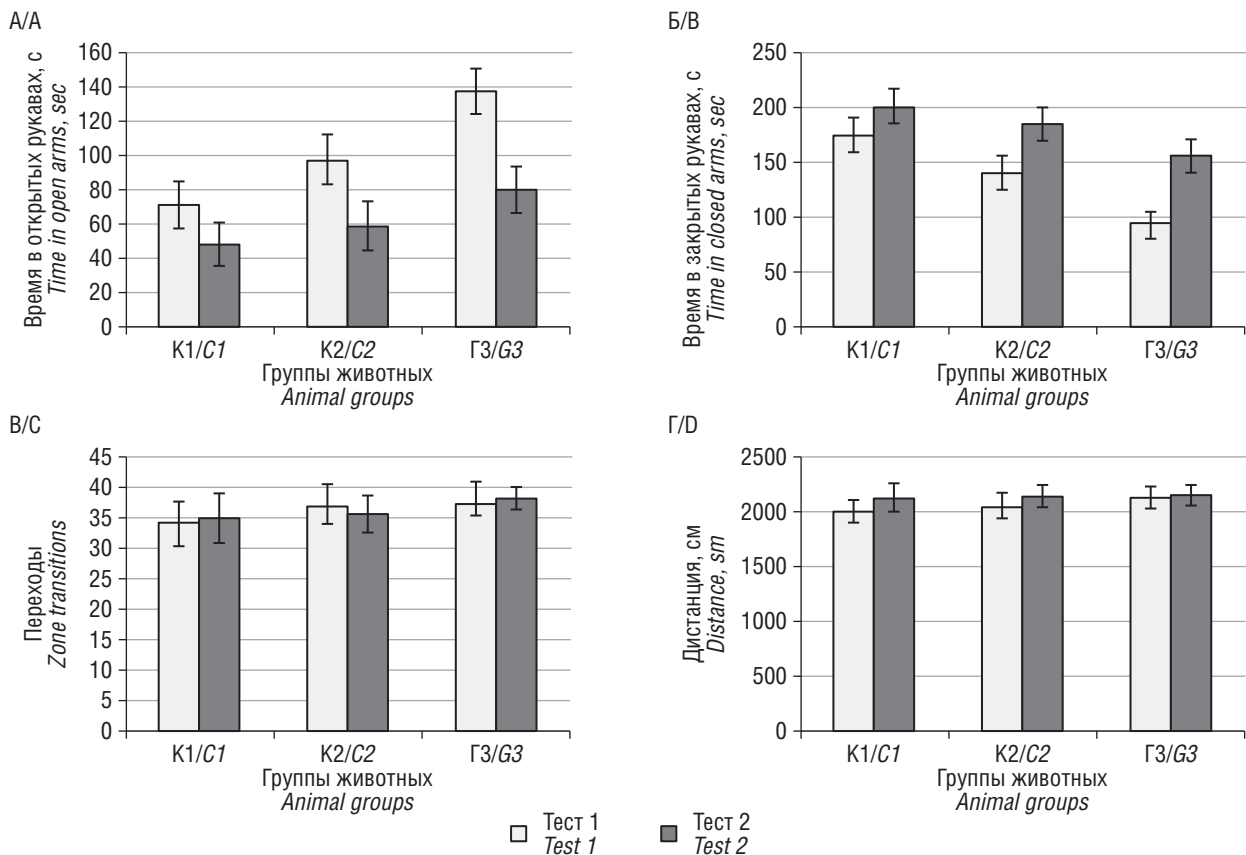


Рис. 3. Результаты теста «приподнятый крестообразный лабиринт»: время (в секундах), проведенное мышами в открытых (А) и в закрытых рукавах (Б); количество переходов (В) и пройденная дистанция, см (Г)

Fig. 3. Elevated plus maze test results. A – time in open arms, sec; B – time in closed arms, sec; C – zone transition number; D – total distance, cm

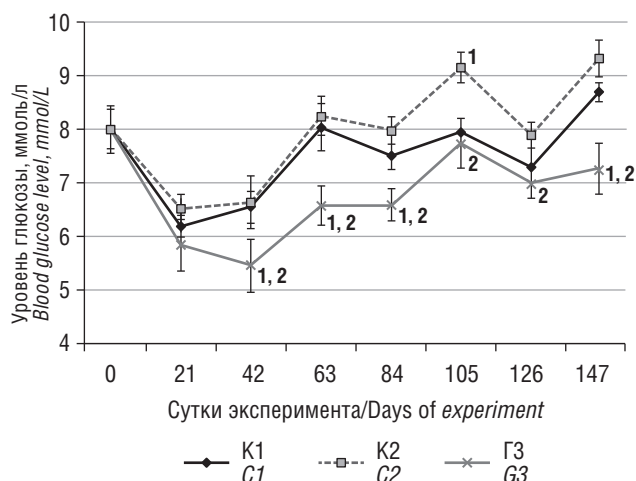


Рис. 4. Мониторинг уровня глюкозы

Статистически значимые отличия ($p < 0,05$) по сравнению с показателем мышей: 1 – из группы K1; 2 – из группы K2.

Fig. 4. Blood glucose level during the experiment

Differences are significant ($p < 0.05$): 1 – in comparison with K1 group; 2 – in comparison with K2 group.

животных, потреблявших ВЖВУ-рацион. Взаимосвязей между факторами: рацион–матрица; матрица – срок тестирования; рацион – срок тестирования; рацион – матрица – срок тестирования не выявлено ($p > 0,05$). Статистически значимых различий в общей исследовательской активности, выражаемой в количестве переходов и общей пройденной дистанции как между группами, так и между двумя тестированиями, не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют о том, что потребление полифенолов ягод черники в составе пищевой матрицы не оказывает влияния на тревожность мышей-самцов (отъемышей) линии C57Bl/6с.

На рис. 4 представлены данные мониторинга уровня глюкозы на протяжении эксперимента.

Уровень глюкозы у животных контрольной группы K2, потреблявших ВЖВУ-рацион, на протяжении почти всего эксперимента (исключение 105-е сутки) статистически значимо не отличался от соответствующего показателя для животных группы K1. Однако при этом имеется важное различие: уровень глюкозы у животных группы K2 по окончании эксперимента был статистически значимо выше, чем в его начале, а для группы K1 эти различия были недостоверны.

Начиная с 42-х суток и до окончания эксперимента уровень глюкозы у животных группы G3, потреблявших полифенолы ягод черники в составе пищевой матрицы, был статистически значимо ниже соответствующего показателя мышей из группы K2. Полученные данные косвенно согласуются с результатами, полученными в работе [11], в которой в опытах *in vivo* с использованием мышей линии C57BL/6J было установлено выраженное гипогликемическое действие комплекса

обезжиренной соевой муки с полифенолами сока черники. В работе [12] показано, что введение лиофильно высушенного водно-спиртового экстракта листьев черники (получен экстракцией сушеных измельченных листьев черники 70% этанолом) в высокожировую рацион (1 г на 100 г корма) мышей линии C57BL/6J приводило к статистически значимому снижению гликемии у этих животных по сравнению с животными, потреблявшими только высокожировую рацион. Аналогично в работе [13] внутрибрюшинное введение экстракта листьев черники (получен экстракцией измельченных высушенных листьев 50% этанолом на ультразвуковой бане) крысам-самкам линии Wistar с диабетом, индуцированным однократной инъекцией стрептозотоцина, приводило к снижению уровня глюкозы крови по сравнению с контрольной диабетической группой. Следует, разумеется, учитывать, что полифенольные профили ягод и листьев черники существенно различаются. В работе [14], выполненной *in vitro* на штаммах клеток Caco-2, полифенолы экстракта ягод шелковицы оказывали влияние на метаболизм глюкозы путем ингибирования активности дисахаридаз, а также ингибирования транспорта глюкозы в клетках. Введение полифенольного экстракта приводило к снижению активности сахаразы и мальтазы и ингибированию транспорта глюкозы в клетках путем снижения экспрессии мРНК, ответственных за синтез натрий-глюкозного котранспортера 1-го типа (SGLT-1) и глюкозного транспортера-2 (GLUT-2).

Уровень гликированного гемоглобина в крови животных, потреблявших ВЖВУ-рацион, был статистически значимо выше показателя животных контрольной группы K1 ($6,3 \pm 0,1\%$) и составил $7,7 \pm 0,3\%$ в группе K2, $7,4 \pm 0,3\%$ в группе G3.

Относительная масса печени животных группы G3 ($4,04 \pm 0,14\%$) была статистически значимо ниже показателя животных контрольной группы K1 ($4,60 \pm 0,08\%$). Различия с группой K2 ($4,34 \pm 0,14\%$) недостоверны. Как обсуждается в работе [15], моделирование метаболического синдрома у животных с помощью ВЖВУ-рациона может приводить к жировой дистрофии печени животных и увеличению ее массы.

Выводы

1. Использование в составе ВЖВУ-рациона ФПИ не оказывало влияния на тревожность мышей линии C57BL/6 в тесте ПКЛ.

2. В эксперименте *in vivo* установлены определенные гипогликемические свойства полифенолов ягод черники, сорбированных на гречневой муке, при профилактике нарушений углеводного обмена, индуцированных потреблением ВЖВУ-рациона.

3. Целесообразны дальнейшие исследования безопасности и клинической эффективности для обоснования с позиций доказательной медицины включения разработанного ФПИ в состав СПП, предназначенных для профилактики нарушений углеводного обмена.

Сведения об авторах

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

Петров Никита Александрович (Nikita A. Petrov) – врио младшего научного сотрудника лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов

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

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

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

E-mail: sidorovaulia28@mail.ru

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

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

E-mail: kochetkova@ion.ru

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

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

E-mail: mazo@ion.ru

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

Литература

- Kim Y., Keogh J.B., Clifton P.M. Polyphenols and glycemic control // *Nutrients*. 2016. Vol. 8, N 1. P. E17. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8010017>
- Amiot M.J., Riva C., Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review // *Obes. Rev.* 2016. Vol. 17, N 7. P. 573–586. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12409>
- Lewandowska U., Szewczyk K., Hrabec E., Janecka A., Goralach S. Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols // *J. Agric. Food Chem.* 2013. Vol. 61, N 50. P. 12 183–12 199. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf404439b>
- Petrov N.A., Sidorova Y.S., Sarkisyan V.A. et al. Complex of polyphenols sorbed on buckwheat flour as a functional food ingredient // *Food Raw Mater.* 2018. Vol. 6, N 2. P. 334–341. DOI: <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-334-341>
- Петров Н.А., Сидорова Ю.С., Перова И.Б., Кочеткова А.А., Мазо В.К. Комплекс полифенолов черники, сорбированных на гречневой муке, как функциональный пищевой ингредиент // *Вопросы питания*. 2019. Т. 88, № 6. С. 68–72. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10066>
- Reeves P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet // *J. Nutr.* 1997. Vol. 127, N 5. Suppl. P. 838S–841S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.838S>
- Сидорова Ю.С., Шипелин В.А., Петров Н.А., Фролова Ю.В., Кочеткова А.А., Мазо В.К. Экспериментальная оценка in vivo гипогликемических свойств функционального пищевого ингредиента – полифенольной пищевой матрицы // *Вопросы питания*. 2018. Т. 87, № 4. С. 5–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10036>
- Castanheira L., Ferreira M.F., Sebastião A.M., Telles-Correia D. Anxiety assessment in pre-clinical tests and in clinical trials: a critical review // *Curr. Top. Med. Chem.* 2018. Vol. 18, N 19. P. 1656–1676. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026618666181115102518>
- Sidorova Yu.S., Shipelin V.A., Mazo V.K., Zorin S.N., Petrov N.A., Kochetkova A.A. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Vaccinium myrtillus* L. leaf and *Phaseolus vulgaris* L. seed coat extracts in diabetic rats // *Nutrition*. 2017. Vol. 41. P. 107–112.
- Lee Y., Oh H., Lee M. Anti-inflammatory effects of *Agar free-Gelidiummamsii* (GA) extracts in high-fat diet-induced obese mice // *Nutr. Res. Pract.* 2018. Vol. 12, N 6. P. 479–485. DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2018.12.6.479>
- Roopchand D.E., Kuhn P., Rojo L.E., Lila M.A., Raskin I. Blueberry polyphenol-enriched soybean flour reduces hyperglycemia, body weight gain and serum cholesterol in mice // *Pharmacol. Res.* 2013. Vol. 68, N 1. P. 59–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.008>
- Li H., Park H.-M., Ji H.-S. et al. Phenolic-enriched blueberry leaf extract attenuates glucose homeostasis, pancreatic β -cell function, and insulin sensitivity in high-fat diet-induced diabetic mice // *Nutr. Res.* 2020. Vol. 73. P. 83–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.09.005>
- Ștefănescu Braic R., Vari C., Imre S., Huțanu A., Fogarasi E., Todea T. et al. *Vaccinium* extracts as modulators in experimental type 1 diabetes // *J. Med. Food.* 2018. Vol. 21, N 11. P. 1106–1112. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0141>
- Li Q., Wang C., Liu F., Hu T., Shen W., Li E. et al. Mulberry leaf polyphenols attenuated postprandial glucose absorption via inhibition of disaccharidases activity and glucose transport in Caco-2 cells // *Food Funct.* 2020. Vol. 11, N 2. P. 1835–1844. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo01345h>
- Лещенко Д.В., Костюк Н.В., Белякова М.Б., Егорова Е.Н., Миняев М.В., Петрова М.Б. Диетически индуцированные животные модели метаболического синдрома (обзор литературы) // *Верхневолжский медицинский журнал*. 2015. Т. 4, № 2. С. 34–39.

References

- Kim Y., Keogh J.B., Clifton P.M. Polyphenols and glycemic control. *Nutrients*. 2016; 8 (1): E17. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu8010017>
- Amiot M.J., Riva C., Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev.* 2016; 17 (7): 573–86. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12409>
- Lewandowska U., Szewczyk K., Hrabec E., Janecka A., Goralach S. Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. *J Agric Food Chem.* 2013; 61 (50): 12 183–99. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf404439b>
- Petrov N.A., Sidorova Y.S., Sarkisyan V.A., et al. Complex of polyphenols sorbed on buckwheat flour as a functional food ingredient. *Food Raw Mater.* 2018; 6 (2): 334–41. DOI: <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-334-341>
- Petrov N.A., Sidorova Yu.S., Perova I.B., Kochetkova A.A., Mazo V.K. The complex of bilberry polyphenols, sorbed on the buckwheat

- flour, as a functional food ingredient. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (6): 68–72. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10066> (in Russian)
6. Reeves P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet. *J Nutr.* 1997; 127 (5): 838S–41S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.838S>
 7. Sidorova Yu.S., Shipelin V.A., Petrov N.A., Frolova Yu.V., Kochetkova A.A., Mazo V.K. The experimental evaluation in vivo of hypoglycemic properties of functional food ingredient – polyphenolic food matrix. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (4): 5–13. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10036> (in Russian)
 8. Castanheira L., Ferreira M.F., Sebastião A.M., Telles-Correia D. Anxiety assessment in pre-clinical tests and in clinical trials: a critical review. *Curr Top Med Chem.* 2018; 18 (19): 1656–76. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026618666181115102518>
 9. Sidorova Yu.S., Shipelin V.A., Mazo V.K., Zorin S.N., Petrov N.A., Kochetkova A.A. Hypoglycemic and hypolipidemic effect of *Vaccinium myrtillus* L. leaf and *Phaseolus vulgaris* L. seed coat extracts in diabetic rats. *Nutrition.* 2017; 41: 107–12.
 10. Lee Y., Oh H., Lee M. Anti-inflammatory effects of Agar free-Gelidiumamansii (GA) extracts in high-fat diet-induced obese mice. *Nutr Res Pract.* 2018; 12 (6): 479–85. DOI: <https://doi.org/10.4162/nrp.2018.12.6.479>
 11. Roopchand D.E., Kuhn P., Rojo L.E., Lila M.A., Raskin I. Blueberry polyphenol-enriched soybean flour reduces hyperglycemia, body weight gain and serum cholesterol in mice. *Pharmacol Res.* 2013; 68 (1): 59–67. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2012.11.008>
 12. Li H., Park H.-M., Ji H.-S., et al. Phenolic-enriched blueberry leaf extract attenuates glucose homeostasis, pancreatic β -cell function, and insulin sensitivity in high-fat diet-induced diabetic mice. *Nutr Res.* 2020; 73: 83–96. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2019.09.005>
 13. Ștefănescu Braic R., Vari C., Imre S., Huțanu A., Fogarasi E., Todea T., et al. Vaccinium extracts as modulators in experimental type 1 diabetes. *J Med Food.* 2018; 21 (11): 1106–12. DOI: <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0141>
 14. Li Q., Wang C., Liu F., Hu T., Shen W., Li E., et al. Mulberry leaf polyphenols attenuated postprandial glucose absorption via inhibition of disaccharidases activity and glucose transport in Caco-2 cells. *Food Funct.* 2020; 11 (2): 1835–44. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo01345h>
 15. Leshchenko D.V., Kostyuk N.V., Belyakova M.B., Egorova E.N., Minyaev M.V., Petrova M.B. Diet induced animal models of metabolic syndrome (literature review). *Verkhnevolzhskiy meditsinskiy zhurnal* [Verkhnevolzhsk Medical Journal]. 2015; 4 (2): 34–9. (in Russian)

Для корреспонденции

Синявский Юрий Александрович – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов питания Казахской академии питания

Адрес: 050008, Республика Казахстан, г. Алматы, ул. Клочкова, д. 66

Телефон: (727) 375-89-50

E-mail: sinyavskiy@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8006-9942>

Синявский Ю.А.¹, Сарсембаев Х.С.²

Разработка и экспериментальная оценка эффективности нового специализированного пищевого продукта на основе сухого кобыльего молока при физической нагрузке

The development and experimental evaluation of the effectiveness of a new specialized food based on dried mare's milk during exercise

Sinyavskiy Yu.A.¹, Sarsembayev Kh.S.²

¹ Товарищество с ограниченной ответственностью «ОО Казахская академия питания», 050008, г. Алматы, Республика Казахстан

² Алматинский технологический университет, 050012, г. Алматы, Республика Казахстан

¹ Kazakh Academy of Nutrition, 050008, Almaty, Republic of Kazakhstan

² Almaty Technological University, 050012, Almaty, Republic of Kazakhstan

Разработка и внедрение эффективных средств, способствующих повышению работоспособности, выносливости, быстрому восстановлению организма после физической нагрузки и в конечном итоге улучшению спортивных достижений, по-прежнему актуальны.

Цели работы – разработка нового специализированного продукта на основе сухого кобыльего молока, а также экспериментальная оценка его эффективности на экспериментальной модели физической нагрузки.

*Материал и методы. Разработан специализированный продукт, включающий сухие кобылье молоко, обезжиренное коровье молоко, растительные сливки, измельченные плоды облепихи, зародыши пшеницы, витамины А, Е, С, РР, фолиевую кислоту, макро- и микроэлементы (селен, магний, цинк, железо), инулин, сухую бактериальную закваску (*Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* в соотношении 1:1:1) и фукоидан. Экспериментальные исследования были выполнены на 70 белых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 207–226 г. Животных содержали на полусинтетическом рационе на основе казеина (20%) со свободным доступом к пище и воде. Крысы опытной*

Финансирование. Исследование выполнено при финансировании Министерства сельского хозяйства Республики Казахстан (грант «Разработка технологии получения сухого кобыльего молока для широкого его использования при производстве продуктов массового потребления и лечебно-профилактического назначения»).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Синявский Ю.А., Сарсембаев Х.С. Разработка и экспериментальная оценка эффективности нового специализированного пищевого продукта на основе сухого кобыльего молока при физической нагрузке // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 91–103. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10082

Статья поступила в редакцию 25.08.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The study was carried out within the framework of the Grant of the Ministry of Agriculture of the Republic of Kazakhstan "Development of technology for obtaining dry mare's milk for its wide use in the production of mass consumption products and products for medical and prophylactic purposes".

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

For citation: Sinyavskiy Yu.A., Sarsembayev Kh.S. The development and experimental evaluation of the effectiveness of a new specialized food based on dried mare's milk during exercise. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 91–103. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10082 (in Russian)

Received 25.08.2020. **Accepted** 20.11.2020.

группы дополнительно ежедневно получали по 10 г специализированного продукта, животные контрольной группы – глюкозу в количестве, соответствующем калорийности 10 г специализированного продукта (45 ккал). Животных подвергали физической нагрузке – принудительному плаванию до полного утомления. Плавательный тест проводили каждые 7 дней на протяжении 21-дневного экспериментального периода с грузом, составляющим 10% массы тела животного. В гемолизатах эритроцитов, микросомах печени и в митохондриальной фракции бедренной мышцы оценивали активность каталазы и супероксиддисмутазы с помощью наборов, концентрацию малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгатов – спектрофотометрически. В сыворотке крови и гомогенатах бедренной мышцы определяли молочную и пировиноградную кислоты спектрофотометрически. Печень и сердце были подвергнуты гистологическим исследованиям.

Результаты. Кормление животных специализированным продуктом в течение 21 дня привело к статистически значимому повышению выносливости, о чем свидетельствовали данные по времени плавания с грузом. Так, в опытной группе по сравнению с исходными данными время плавания увеличилось на 223%. В контрольной группе время плавания с грузом возросло по сравнению с исходными данными только на 71,4%, что в 3,1 раза ниже значений в опытной группе. Время плавания с грузом животных из обеих групп ($n=15$) статистически значимо не изменилось и в последующие 7 сут содержания исключительно на полусинтетическом рационе. Потребление крысами специализированного продукта сопровождалось положительной динамикой в изменении показателей антиоксидантного статуса. Так, в мембранах эритроцитов статистически значимо снижалась концентрация МДА на 55,2% и повышалась активность каталазы и супероксиддисмутазы – на 19,6 и 37,9% соответственно по сравнению с данными в контрольной группе. В микросомальной фракции печени уровень МДА снизился на 40,0%, а активность каталазы повысилась на 59,6%. В митохондриальной фракции бедренной мышцы крыс отмечено снижение уровня МДА и диеновых конъюгатов соответственно на 46,8 и 40,8%. У крыс опытной группы концентрация молочной кислоты в сыворотке крови была на 40,6%, а в бедренной мышце – на 24,7% ниже по сравнению с показателями животных контрольной группы, а гистологические исследования печеночной и сердечной ткани подтвердили положительные сдвиги в структуре исследуемых органов.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о благоприятном влиянии специализированного продукта на состояние антиоксидантной системы, общее физиологическое состояние крыс, их выносливость по отношению к физической нагрузке, что в значительной степени связано с набором пищевых ингредиентов, входящих в состав, и в первую очередь полноценного белка, витаминов-антиоксидантов (А, Е, С), а также энергетических источников, пре- и пробиотиков, макро- и микроэлементов, факторов иммунной защиты, благоприятно влияющих на состояние мембран эритроцитов, миоцитов и гепатоцитов и повышающих не только выносливость организма, но и его метаболические функции, что подтверждено данными биохимических и морфологических исследований.

Ключевые слова: спортивное питание, белковая смесь, кобылье молоко, показатели выносливости, антиоксидантная активность, продукты перекисного окисления липидов, морфологические изменения

The development and implementation of effective means to improve performance, endurance, rapid recovery of the body after physical exertion and, ultimately, improve athletic performance are still relevant.

The aim of the work was to develop a new specialized product based on dry mare's milk, as well as to evaluate its effectiveness on an experimental model of physical activity.

Material and methods. A specialized product has been developed, including powdered mare's milk, skimmed cow's milk, vegetable cream, crushed sea buckthorn fruits, wheat germ, vitamins A, E, C, PP, folic acid, mineral substances (selenium, magnesium, zinc, iron), inulin, dry bacterial starter culture (*Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum* in a 1:1:1 ratio) and fucoidan. Experimental studies were carried out on 70 white male Wistar rats with an initial body weight of 207–226 g. Animals were fed complete semi-synthetic diet with free access to food and water. Animals of the experimental group additionally received 10 g of a specialized product daily. The control group of animals additionally received glucose in an amount corresponding to the calorie content of 10 g of the specialized product (45 kcal). The animals were subjected to physical exertion – forced swimming until they were completely tired. The swimming test was carried out every seven days during the 21-day experimental period with a load of 10% of the animal's body weight. In hemolysates of erythrocytes, liver microsomes, and in the mitochondrial fraction of the femoral muscle, the activity of catalase and superoxide dismutase was assessed using kits, the concentration of malondialdehyde (MDA) and diene conjugates was determined by spectrophotometry. The level of lactic and pyruvic acids in the blood serum and femoral muscle of rats was assessed by spectrophotometry. The liver and heart were histologically examined.

Results. Feeding animals the specialized protein product for 21 days resulted in a statistically significant increase in endurance, as evidenced by data on the time of swimming with a load. So, in the experimental group, in comparison with the initial data, the swimming time increased by 223%. In the control group, the time of swimming with a load increased in comparison with the initial data by only 71.4%, which was 3.1 fold lower than the values in the experimental group. The time of swimming with a load of animals from both groups did not change statistically significantly in the next 7 days of feeding exclusively semi-synthetic diet. The consumption of the specialized product was accompanied by a positive trend in the change in the antioxidant status indicators. Thus, in the membranes of erythrocytes, there was a decrease in the concentration of malondialdehyde by 55.2% and an increase in the activity of catalase and superoxide dismutase by 19.6 and 37.9%, respectively, compared with data in the control group. In the microsomal fraction of the liver, the level of MDA decreased by 40.0% and catalase activity increased by 59.6%. In the mitochondrial fraction of the femoral muscle, a decrease in the level of MDA and diene conjugates was noted, respectively, by 46.8 and 40.8%. In rats of the experimental group, the concentration of lactic acid in the blood serum was reduced by 40.6%, and in the femoral muscle – by 24.7% compared with animals of the control group. Histological studies of the hepatic and cardiac tissues confirmed positive changes in the structure of the studied organs.

Conclusion. The results obtained indicate a favorable effect of the protein mixture on the state of the antioxidant system, the general physiological state of rats, their endurance in relation to physical activity, which is largely associated with the set of food ingredients included in the composition, and, first of all, complete protein, vitamins-antioxidants (A, E, C), as well as energy sources, pre- and probiotics, minerals and trace elements, immune defense factors that favorably affect the state of the membranes of erythrocytes, myocytes and hepatocytes and increase not only the body's endurance, but also its metabolic functions, which is confirmed by the data of biochemical and morphological studies.

Keywords: sports' nutrition, protein mixture, mare's milk, endurance indicators, antioxidant activity, lipid peroxidation products, morphological changes

Согласно данным литературы, роль и режим питания являются неоспоримыми и ведущими факторами в повышении работоспособности, выносливости и в достижении высоких спортивных результатов у спортсменов [1–4].

Современный спорт и подготовка спортсменов высшей квалификации требуют не только использования научно обоснованных физических и психологических нагрузок, но и применения средств, повышающих адаптационные возможности и работоспособность спортсменов в период как соревнований, так и интенсивных тренировок [4, 5].

На данный момент одной из распространенных стратегий для оптимизации периода восстановления является использование специализированного спортивного питания [4, 6].

Новые подходы и принципы организации специализированного питания у спортсменов должны быть ориентированы не только на общее количество поступающих в организм белка, жира и углеводов, но и на качественное соотношение белковых, жировых и углеводных компонентов в суточном рационе, достаточное поступление с пищей витаминов, макро- и микроэлементов, а также факторов, повышающих защитные механизмы организма и усиливающих его энергетический статус [6, 7].

Учитывая вышеизложенное на сегодняшний день в спортивной медицине весьма актуальной представляется разработка отечественных средств алиментарной поддержки в виде специализированных пищевых продуктов, способствующих повышению работоспособности, выносливости, быстрому восстановлению организма спортсменов после физической нагрузки и в конечном итоге приводящих к высоким спортивным результатам [8, 9].

Благодаря введению в состав рациона питания спортсменов специализированных продуктов гораздо легче откорректировать питание, обеспечить организм необходимыми нутриентами с учетом энерготрат и метаболической потребности организма, снизив негативное влияние повышенных физических и психоэмоциональных нагрузок [10, 11].

Немаловажным фактором при создании продуктов спортивного питания являются национальные и этнические особенности питания спортсменов, использование традиционного сырья или продуктов, исторически известных своими лечебными и профилактическими характеристиками и традиционно применяемых в рационе питания того или иного народа [12].

Цель данной работы – разработка нового специализированного пищевого продукта на основе сухого кобыльего молока, а также оценка его эффективности на экспериментальной модели физической нагрузки.

В связи с этим **задачи** исследования включали научное обоснование разработки рецептуры продукта, оценку его влияния на показатели физической активности и выносливости крыс, а также состояние системы антиоксидантной защиты и процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ).

Материал и методы

В работе использовали физико-химические методы оценки как сырья, так и специализированного пищевого продукта на основе сухого кобыльего молока. Жирнокислотный состав продукта определяли согласно ГОСТ 32915-2014 «Молоко и молочная продукция. Определение жирнокислотного состава жировой фазы методом газовой хроматографии», аминокислотный состав – по ГОСТ 34132-2017 «Метод определения аминокислотного состава животного белка» и МВИ.МН-1363-200 «Метод определения аминокислот в продуктах питания с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии», витаминов – по ГОСТ EN 14122-2013 «Продукты пищевые. Определение витамина В₁ с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии», ГОСТ EN 14663-2014 «Продукция пищевая. Определение витамина В₆ (включая гликозилированные формы) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», ГОСТ EN 15652-2015 «Продукты пищевые. Определение ниацина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии», минеральных веществ – по ГОСТ ISO 12081-2013 «Определение содержания кальция. Титриметрический метод», ГОСТ 30178-96 «Сырье и продукты пищевые. Атомно-абсорбционный метод определения токсичных элементов (железо, медь, цинк)».

Экспериментальные исследования были выполнены на белых крысах-самцах линии Вистар с исходной массой тела 207–226 г. Животных содержали при естественном световом режиме в стандартных условиях вивария Казахской академии питания по 5–6 особей в клетке размером 45×60 см и высотой 25 см. Площадь дна клеток составляла 2700 см², что, согласно Санитарным правилам по устройству оборудования и содержания экспериментально-биологических клиник (вивариев) от 06.04.1973 № 1045-73 [ч. 3 (оборудование вивария и условия размещения животных), п. 3.3 – на 1 животное (крысу) при размещении в клетке необходима минимальная площадь дна 150 см²], позволило разместить максимально допустимое количество животных в клетке – 10. В помещении вивария поддерживали относительную влажность 50–65%, а также температуру воздуха 20–25 °С. Эксперименты проводили в летний период (июнь-июль).

Животных контрольной и опытной групп содержали на полусинтетическом рационе со свободным доступом к пище и воде. Базовый полусинтетический казеиновый рацион, согласно Методическим рекомендациям «Оценка безопасности наноматериалов» (утв. приказом Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 12.10.2007 № 280), из расчета на 100 г диеты включал: казеин – 20,0 г, крахмал – 63,0 г, масло подсолнечное – 5,0 г, лярд – 5,0 г, солевую смесь – 4,0 г, смесь водорастворимых витаминов – 0,9 г, смесь жирорастворимых витаминов (масляный раствор витаминов А, Е, D, рыбий жир) – 0,1 мл и целлюлозу – 2,0 г, а также содержал 17,1 г белка, 10,3 г жира, 54,5 г углеводов. Калорийность рациона составляла 379 ккал.

Таблица 1. Рецептúra специализированного продукта (из расчета на 100 г)

Table 1. Recipe for a specialized sport product (per 100 g)

Ингредиент/Ingredient	Количество Quantity
Сухое молоко кобылье, г/Powdered mare's milk, g	55,0
Сухие сливки растительные, г/Dry vegetable cream, g	30,0
Сухое обезжиренное молоко, г/Skimmed milk powder, g	13,0
Сухие бактериальные культуры (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> в соотношении 1:1:1), г Dry bacterial cultures (<i>Lactobacillus acidophilus</i> , <i>Streptococcus lactis</i> , <i>Bifidobacterium bifidum</i> in a ratio of 1:1:1), g	0,4
Сухие зародыши пшеницы, г/Dry wheat germ, g	0,4
Сухие плоды облепихи, г/Dry fruits of sea buckthorn, g	0,5
Инулин, г/Inulin, g	0,2
Витамины, мг/Vitamins, mg: Е (α -токоферола ацетат)/E (α -tocopherol acetate) А (ретинола ацетат)/A (retinol acetate) С (аскорбиновая кислота)/C (ascorbic acid) фолиевая кислота/Folic acid РР (никотинамид)/PP (nicotinamide)	10,0 1,5 100,0 0,2 12,0
Макро- и микроэлементы, мг/ Minerals and trace elements, mg: селен (селенит натрия)/Selenium (Sodium selenite) магний (сульфат)/Magnesium (sulfate) цинк (сульфат)/Zinc (sulfate) железо (лактат)/Iron (lactate)	0,05 40–42 8–9 7–8
Фукоидан, мг/Fucoxidan, mg	150

Таблица 2. Аминокислотный состав специализированного пищевого продукта на основе кобыльего молока

Table 2. Amino acid composition of a specialized sport product based on mare's milk

Аминокислота Amino acid	Содержание, мг в 100 г продукта Content, mg per 100 g of product
Незаменимые аминокислоты Essential amino acids	9022,0
Валин/Valine	1059,0
Изолейцин/Isoleucine	1129,0
Лейцин/Leucine	1684,0
Лизин/Lysine	1676,0
Метионин/Methionine	564,0
Треонин/Threonine	980,0
Триптофан/Tryptophan	299,0
Фенилаланин/Phenylalanine	1631,0
Заменимые аминокислоты Non-essential amino acids	11 345,0
Аланин/Alanin	984,0
Аргинин/Arginine	1027,0
Аспарагиновая кислота/Aspartic acid	1536,0
Гистидин/Histidine	539,0
Глицин/Glycine	366,0
Глутаминовая кислота/Glutamic acid	2954,0
Пролин/Proline	1434,0
Серин/Serine	1115,0
Тирозин/Tyrosine	1100,0
Цистин/Cystine	290,0
Итого/Total	20 367,0

Животных держали на диете в течение 30 дней в целях адаптации к полусинтетическому рациону. По истечении данного срока крысы были разделены на 2 группы (опытную и контрольную), в каждой по 35 животных, и взяты в эксперимент с массой тела $269,8 \pm 25,2$ г.

Животные опытной группы на фоне полусинтетического рациона дополнительно ежедневно получали по 10 г специализированного продукта. Крысы контрольной группы на фоне полусинтетического рациона ежедневно дополнительно получали раствор глюкозы в количестве, соответствующем по калорийности 10 г специализированного продукта (45 ккал).

Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей.

В течение всего эксперимента наблюдали за поедаемостью корма и общим состоянием животных, каждые 7 дней взвешивали крыс. Общее состояние крыс было удовлетворительным; по внешнему виду, качеству шерстного покрова, поедаемости, поведению разницы между животными опытной и контрольной групп не выявлено.

Животных контрольной и опытной групп подвергали физической нагрузке – принудительному плаванию. Плавательный тест проводили каждые 7 дней на протяжении 21-дневного экспериментального периода в одно и то же время суток (с 10:00 до 13:00) с грузом, составляющим 10% массы тела животного.

Моделью физической нагрузки была выбрана методика принудительного плавания крыс до полного утомления [13]. Критерием полного утомления служили 3 безуспешные попытки крыс всплыть на поверхность либо отказ от таких попыток и опускание на дно ванны. О работоспособности животных судили по продолжительности плавания (в секундах). Температуру воды поддерживали в пределах 29–30 °С.

Для оценки сохранения эффекта приема специализированного продукта часть животных из опытной и контрольной групп ($n=15$) после окончания эксперимента в течение 7 дней получала только базовый полусинтетический рацион, что завершалось плаванием на 7-е сутки эксперимента.

После завершения последнего плавательного теста всех животных выводили из эксперимента одномоментной декапитацией под легким эфирным наркозом. У декапитированных животных брали кровь, извлекали внутренние органы, после чего в сыворотке крови, гомогенатах бедренной мышцы определяли уровень молочной и пировиноградной кислот спектрофотометрически [14]. В крови крыс определяли содержание гемоглобина, эритроцитов и гематокрит в соответствии с общепринятыми лабораторными методами исследования.

Мембраны эритроцитов получали по методу А.М. Казенова и соавт. [15]. Микросомы выделяли по методу Т. Omura и R.J. Sato (1964) [16]. Митохондриальную фракцию бедренных мышц получали путем центрифугирования гомогената при 1000g с последующим центрифугированием супернатанта при 10 000g в течение 20 мин.

Осадок дважды промывали в среде гомогенизации, центрифугировали при 10 000g в течение 20 мин и использовали в качестве митохондриальной фракции.

Об интенсивности процессов ПОЛ в микросомах печени, митохондриях бедренных мышц и мембранах эритроцитов судили по содержанию ТБК-активных продуктов. Концентрацию малонового диальдегида (МДА) определяли по интенсивности развивающейся окраски в результате взаимодействия с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) [17]. Содержание диеновых конъюгатов (ДК) оценивали по методу В.Б. Гаврилова, М.И. Мишкорудной (1983) [18]. Активность антиоксидантных ферментов (каталазы и супероксиддисмутазы) определяли с использованием коммерческих наборов (Sigma, США). Содержание белка в мембранах эритроцитов, митохондриальной и микросомальной фракциях определяли по О. Lowry (1954).

Для гистологических исследований кусочки ткани печени, сердца и бедренной мышцы животных фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина на 0,1 М фосфатном буфере при pH 7,2–7,4. Обезвоживание кусочков тканей осуществляли проводкой через ряд растворов изопропанола восходящей крепости с последующей заливкой в парафин. Готовили срезы толщиной 3–5 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином. Просматривали и фотографировали полученные гистологические препараты при помощи светового микроскопа Leica DMLS с цифровой камерой Leica DFS 280 (Leica Biosystems GmbH, ФРГ). Полученные фотографии обрабатывали на компьютере с использованием процессора Pentium 4.

Полученные результаты статистически обрабатывали с использованием программы Microsoft Excel, рассчитывая среднюю арифметическую параметра, среднее квадратическое отклонение и ошибку средней арифметической. Для сравнения использовали *t*-критерий Стьюдента, различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

Медико-биологическое обоснование к разработке продукта спортивного питания на основе кобыльего молока

В спортивном питании особая роль отводится белковому компоненту, который должен иметь хорошую

Таблица 3. Аминокислотный скор специализированного пищевого продукта в сравнении со шкалой идеального белка, предложенного комитетом Продовольственной и сельскохозяйственной организации Организации Объединенных Наций (2007)

Table 3. Amino acid score of the specialized food compared to the ideal protein scale proposed by the Food and Agriculture Organization the World Trade Organization committee (2007)

Незаменимая аминокислота <i>An essential amino acid</i>	Аминокислотный скор, % <i>Amino acid score, %</i>
Валин/ <i>Valine</i>	103,0
Изолейцин/ <i>Isoleucine</i>	147,4
Лейцин/ <i>Leucine</i>	117,1
Лизин/ <i>Lysine</i>	148,3
Метионин + цистин/ <i>Methionine + Cystine</i>	118,2
Треонин/ <i>Threonine</i>	119,2
Триптофан/ <i>Tryptophan</i>	145,5
Фенилаланин + тирозин/ <i>Phenylalanine + Tyrosine</i>	221,5

усвояемость и биодоступность, а также высокую метаболическую эффективность. В связи с этим особый интерес представляют низкомолекулярные сывороточные белки, изоляты, пептиды и свободные аминокислоты, в частности аминокислоты с разветвленной цепью, способные обеспечить организм энергией во время тренировок [19].

В последнее время ведется активный поиск новых источников белка, отличающихся не только высокой биологической ценностью и доступностью, но и определенными физиолого-биохимическими характеристиками. К такому виду сырья сегодня можно отнести сухое кобылье молоко, обладающее высокой пищевой и биологической ценностью, а также максимальной усвояемостью [20]. В кобыльем молоке белок на 60% представлен низкомолекулярными белками (лактоальбуминами и лактоглобулинами), свободными аминокислотами и пептидами, в молоке содержится более 40 биологически активных ингредиентов, включая витамины А, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, лизоцим, макро- и микроэлементы, а также биодоступный кальций, до половины которого входит в состав белков и хорошо усваивается организмом. Кроме того, в молоке кобыл содержатся кобальт, медь, марганец и другие макро- и микроэлементы [21–23].

Таблица 4. Относительная масса органов крыс в контрольной и опытной группах, % ($M \pm m$)

Table 4. Relative mass of rat organs in the control and experimental groups, % ($M \pm m$)

Орган животного/ <i>Animal organ</i>	Контрольная группа/ <i>Control group</i>	Опытная группа/ <i>Experimental group</i>
Печень/ <i>Liver</i>	3,88±0,26	3,99±0,27
Сердце/ <i>Heart</i>	0,47±0,05	0,58±0,07
Почка/ <i>Kidney</i>	0,46±0,06	0,45±0,05
Легкое/ <i>Lung</i>	0,55±0,06	0,75±0,06
Бедренная мышца/ <i>Femoral muscle</i>	0,98±0,06	1,30±0,09*

Примечание. * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных контрольной группы.

Note. * – statistically significant difference ($p < 0,05$) from the index of control animals.

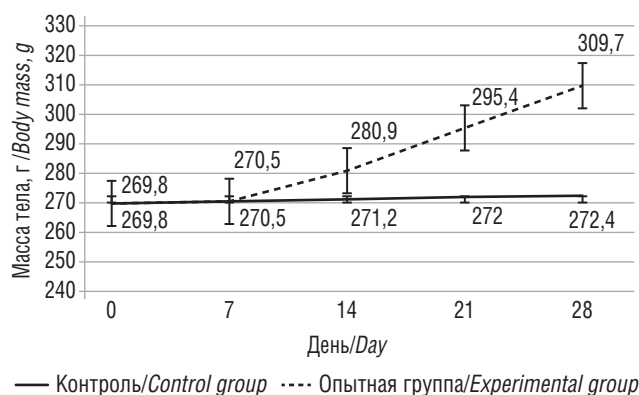


Рис. 1. Изменение массы тела крыс в контрольной и опытной группах ($M \pm m$)

Fig. 1. Change in body weight of rats in the control and experimental groups ($M \pm m$)

В липидах кобыльего молока по сравнению с коровьим найдено больше моно- и полиненасыщенных жирных кислот. Так, содержание полиненасыщенных жирных кислот (линолевая, линоленовая и арахидоновая) в липидах кобыльего молока составляет 11,3%, тогда как в коровьем молоке – только 2,3% [24]. Следовательно, эссенциальных жирных кислот в липидах кобыльего молока содержится почти в 5 раз больше, чем в коровьем.

Одним из главных факторов, обеспечивающих уникальность состава кобыльего молока, является высокий уровень лизоцима и низкомолекулярных пептидов [25].

На основе кобыльего молока с включением ряда пищевых ингредиентов, в том числе витаминов, макро- и микроэлементов, был разработан специализированный продукт для спортивного питания, свойства которого были оценены в эксперименте на животных. Рецепт специализированного пищевого продукта представлена в табл. 1.

В продукте содержится 20,7 г белка, 15,0 г жиров, 58,0 г углеводов; калорийность продукта составляет в среднем 450 ккал/100 г.

Жирнокислотный состав специализированного продукта на 20,9% представлен мононенасыщенными жирными кислотами, на 23,0% – полиненасыщенными и на 56,0% – насыщенными жирными кислотами. Со-

держание ω -3 и ω -6 полиненасыщенных жирных кислот в специализированном продукте – соответственно 66,17 и 70,95 мг%, транс-изомеры жирных кислот отсутствовали. Аминокислотный состав продукта представлен в табл. 2.

Данные об аминокислотном составе специализированного продукта могут свидетельствовать о его благоприятном влиянии на работоспособность и физические возможности организма в процессе физической нагрузки. Так, присутствующие в продукте глицин, серин, цистеин, аланин и аспарат превращаются в пируват, который, окисляясь пируватдегидрогеназой, вступает в реакции цикла Кребса. Лизин и триптофан окисляются до глутарил-коэнзима А и ацетил-коэнзима А, в цитозоле мышечных клеток такие аминокислоты превращаются в сукцинил-коэнзим А, являющийся непосредственным субстратом цикла Кребса [26].

Как известно, наиболее быстро в энергетический обмен вступают аминокислоты с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин). Показано, что у спортсменов-единоборцев в течение тренировочного периода разветвленные аминокислоты, получаемые дополнительно к основному рациону, повышали работоспособность и интенсивность обмена, способствовали увеличению мышечной массы, повышению уровня гемоглобина в эритроцитах, что свидетельствовало об их быстром активном участии в энергетическом обмене [27].

Для оценки полноценности белка специализированного продукта нами был оценен аминокислотный скор, рассчитываемый путем отношения содержания незаменимых аминокислот в исследуемом белке к его количеству в эталонном белке, предложенном Комитетом ФАО/ВОЗ (табл. 3).

Согласно представленным в табл. 4 данным, можно сделать вывод, что белок специализированного продукта на основе сухого кобыльего молока полноценный, содержит все незаменимые аминокислоты, а также имеет высокий аминокислотный скор.

В 100 г продукта содержится 14–15 мг α -токоферил-ацетата, 1,5–1,7 мг ретинилацетата, 120–130 мг аскорбиновой кислоты, 13–14 мг ниацина, 220 мкг фолиевой кислоты. Кроме того, в продукте присутствует порядка 430–450 мг кальция, около 40,0–42,0 мг магния, 9,0–10,0 мг цинка; 7,0–8,0 мг железа и 50 мкг селена. Нали-

Таблица 5. Показатели выносливости животных контрольной и опытной групп (время плавания крыс с грузом, с) ($M \pm m$)

Table 5. Indicators of endurance of animals in the control and experimental groups (swimming time of rats with a load, s) ($M \pm m$)

Период эксперимента Experiment period	Контрольная группа Control group	Опытная группа Experimental group
Исходные данные/Initial data	85,9 \pm 7,3	91,8 \pm 6,5
21-й день/Day 21	147,3 \pm 10,2*	296,7 \pm 16,4*, **
28-й день (через 7 сут кормления базовым полусинтетическим рационом) Day 28 (after 7 days of feeding basic semi-synthetic diet)	132,1 \pm 11,3*	275,6 \pm 16,6*, **

Примечание. Здесь и в табл. 6–9: * – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от исходных показателей; ** – статистически значимое отличие ($p < 0,05$) от показателя животных контрольной группы.

Note. Here and in tables 6–9: * – statistically significant difference ($p < 0.05$) from initial index; ** – statistically significant difference ($p < 0.05$) from the index of control animals.

Таблица 6. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в мембранах эритроцитов у экспериментальных животных на фоне физической нагрузки ($M \pm m$)**Table 6.** Changes in lipid peroxidation and antioxidant activity in erythrocyte membranes in experimental animals during exercise ($M \pm m$)

Показатель <i>Index</i>	Исходные данные <i>Initial data</i>	Данные на 21-е сутки/ <i>Data on the 21st day</i>	
		контрольная группа <i>control group</i>	опытная группа <i>experimental group</i>
Малоновый диальдегид, нмоль/мл <i>Malonic dialdehyde, nmol/ml</i>	0,76±0,10	2,50±0,30*	1,12±0,18**
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг белка <i>Diene conjugates, nmol/mg protein</i>	0,56±0,03	1,26±0,20*	1,05±0,15*
Супероксиддисмутаза, нмоль/мг белка <i>Superoxide dismutase, nmol/mg protein</i>	29,31±1,62	18,35±1,40*	23,51±2,20
Каталаза, нмоль/мг белка <i>Catalase, nmol/mg protein</i>	19,52±1,44	11,91±1,30*	15,41±1,32

чие вышеуказанных ингредиентов в специализированном продукте связано не только с присутствием их в используемом сырье, но и с дополнительным обогащением специализированного продукта витаминами, макро- и микроэлементами.

Включение в состав продукта сухих культур молочнокислых и бифидобактерий (*Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus lactis*, *Bifidobacterium bifidum*), взятых в соотношении 1:1:1, было обусловлено целью нормализации функционирования желудочно-кишечного тракта и повышения защитных функций организма.

Облепиха, присутствующая в продукте, богата витаминами С и Е, провитамином А, а также содержит флавоноиды, серотонин, органические кислоты (яблочная, щавелевая и винная), минеральные вещества (калий, магний, фосфор, железо), дубильные вещества, пектины, сахара (глюкоза и фруктоза – 3–6%) [28].

Инулин, включенный в состав продукта, относится к пребиотикам, стимулирующим активный рост полезных микроорганизмов, обеспечивающим нормальное функционирование желудочно-кишечного тракта и благоприятно влияющим на липидный и углеводный метаболизм [29].

Витамины-антиоксиданты (А, Е, С), а также селен защищают клеточные структуры от разрушения свободными радикалами, способствуют укреплению им-

мунитета, повышают адаптационные возможности организма и устойчивость к стрессам. Фолиевая кислота в комбинации с железом направлена на регуляцию процессов гемопозеза [30].

Важное значение имеет введение в специализированный продукт фукоидана – сульфатированного полисахарида, обладающего противоопухолевыми, радиопротекторными, антитромбиновыми и противовоспалительными свойствами [31].

В сухих зародышах пшеницы высокое содержание белка, включая незаменимые аминокислоты, жиров, моно- и дисахаридов, витамина Е и некоторых витаминов группы В, а также макро- и микроэлементов, включая фосфор, калий, медь, кобальт, селен, а уровень железа составляет 10 мг% [32, 33].

Используемая комбинация витаминов и минеральных веществ в продукте была направлена в первую очередь на нормализацию обменных процессов, в том числе иммунитета, а также на повышение физической активности и работоспособности.

Таким образом, разработан специализированный продукт, включающий сухое кобылье и обезжиренное коровье молоко, растительные сливки, измельченные плоды облепихи, сухие зародыши пшеницы, витамины, макро- и микроэлементы, инулин, сухую бактериальную закваску и фукоидан, который может быть исполь-

Таблица 7. Изменение показателей перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности в микросомах печени у экспериментальных животных ($M \pm m$)**Table 7.** Change in lipid peroxidation and antioxidant activity in liver microsomes in experimental animals ($M \pm m$)

Показатель <i>Index</i>	Исходные данные <i>Initial data</i>	Данные на 21-е сутки/ <i>Data on the 21st day</i>	
		контрольная группа/ <i>control group</i>	опытная группа/ <i>experimental group</i>
Малоновый диальдегид, нмоль/мл <i>Malonic dialdehyde, nmol/ml</i>	0,26±0,03	0,40±0,02*	0,24±0,01**
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг белка <i>Diene conjugates, nmol/mg protein</i>	0,68±0,12	1,31±0,22	0,90±0,11
Супероксиддисмутаза, нмоль/мг белка <i>Superoxide dismutase, nmol/mg protein</i>	23,45±1,92	20,54±1,55	26,50±2,12
Каталаза, нмоль/мг белка <i>Catalase, nmol/mg protein</i>	12,46±1,13	8,71±0,92	15,20±1,43**

Таблица 8. Изменение показателей перекисного окисления липидов и активности антиоксидантных ферментов в митохондриальной фракции бедренной мышцы крыс ($M \pm m$)**Table 8.** Changes in lipid peroxidation indices and the activity of antioxidant enzymes in the mitochondrial fraction of the femoral muscle of rats ($M \pm m$)

Показатель <i>Index</i>	Исходные данные <i>Initial data</i>	Данные на 21-е сутки/ <i>Data on the 21st day</i>	
		контрольная группа <i>control group</i>	опытная группа <i>experimental group</i>
Малоновый диальдегид, нмоль/мл <i>Malonic dialdehyde, nmol/ml</i>	0,16±0,02	0,47±0,05*	0,25±0,02**
Диеновые конъюгаты, нмоль/мг белка <i>Diene conjugates, nmol/mg protein</i>	0,28±0,04	0,76±0,08*	0,45±0,05**
Супероксиддисмутаза, нмоль/мг белка <i>Superoxide dismutase, nmol/mg protein</i>	18,32±1,50	16,44±1,35	17,00±1,52
Каталаза, нмоль/мг белка <i>Catalase, nmol/mg protein</i>	8,42±1,00	6,82±0,92	7,23±0,81

зован в виде сухой смеси, а также при производстве кисломолочных продуктов, коктейлей, при выпечке хлебобулочных и кондитерских изделий и других продуктов массового потребления и специализированного назначения.

Включение вышеуказанных ингредиентов в продукт для спортивного питания на основе кобыльего молока позволило создать специализированный продукт с повышенной пищевой и биологической ценностью, а также направленными профилактическими свойствами, эффективность которой была оценена на модели физической нагрузки в эксперименте.

Экспериментальная оценка свойств специализированного пищевого продукта на модели физической нагрузки

Животных контрольной и опытной групп содержали на полусинтетическом рационе со свободным доступом к пище и воде. Ежедневная поедаемость рациона, дополнительно обогащенного раствором глюкозы, для крыс контрольной группы составляла 25–27 г, а для крыс опытной группы средняя поедаемость корма была несколько выше – в среднем 32–35 г. Животные контрольной и опытной групп ежедневно потребляли в среднем 30–32 мл воды. Начиная с 7-го дня эксперимента на

фоне физической нагрузки отмечалось повышение потребления воды в среднем на 10–12% животными как контрольной, так и в опытной групп

Динамика массы тела крыс контрольной и опытной групп с 1-го по 28-й день эксперимента приведена на рис. 1. По истечении 28-дневного срока эксперимента масса тела крыс в опытной группе по сравнению с показателем животных контрольной группы увеличилась статистически значимо ($p < 0,05$) на 21-е и 28-е сутки эксперимента.

Относительная масса органов животных представлена в табл. 4.

Как видно из представленных в табл. 4 данных, у крыс опытной группы отмечалось увеличение относительной массы сердца, легкого и бедренной мышцы соответственно на 23,4; 36,4 и 32,6% по сравнению с относительной массой органов у животных контрольной группы, однако статистически значимым было только изменение относительной массы бедренной мышцы.

Оценка показателей выносливости крыс в контрольной и опытной группах при проведении плавательного теста приведена в табл. 5.

Как видно из представленных в табл. 5 данных, исходные результаты оценки выносливости у опытных и контрольных крыс были одинаковыми. Кормление животных опытной группы специализированным белковым продуктом в течение 21 дня привело к статистически

Таблица 9. Содержание пировиноградной и молочной кислот в тканях крыс после физической нагрузки**Table 9.** The content of pyruvic and lactic acid in the tissues of rats after exercise

Показатель <i>Index</i>	Исходные данные <i>Initial data</i>	Данные на 21-е сутки/ <i>Data on the 21st day</i>	
		контрольная группа <i>control group</i>	опытная группа <i>experimental group</i>
Пировиноградная кислота в сыворотке крови, ммоль/л <i>Serum pyruvic acid, mmol/L</i>	0,23±0,04	0,38±0,04	0,28±0,04
Пировиноградная кислота в бедренной мышце, мкмоль/г ткани <i>Pyruvic acid in the femoral muscle, μmol/g tissue</i>	0,28±0,03	0,45±0,05*	0,33±0,02
Молочная кислота в сыворотке крови, ммоль/л <i>Serum lactic acid, mmol/L</i>	2,02±0,16	4,21±0,34*	2,50±0,33**
Молочная кислота в бедренной мышце, мкмоль/г ткани <i>Lactic acid in the thigh muscle, μmol/g tissue</i>	1,26±0,13	1,86±0,14*	1,40±0,08**

значимому повышению выносливости крыс, на что указывает увеличение времени плавания с грузом. Так, если в опытной группе, по сравнению с исходными данными, время плавания увеличилось на 223%, то у крыс контрольной группы – только на 71,4%, т.е. в 3,1 раза ниже, чем в опытной группе.

Для оценки длительности эффекта приема продукта на выносливость часть животных из опытной и контрольной групп в течение 7 дней получала полусинтетический рацион и подвергалась вынужденному плаванию по той же схеме. Специализированный продукт был исключен из рациона крыс опытной группы, а калорийность рациона контрольных крыс была снижена на 45 ккал. По истечении 7 дней у крыс опытной группы не было выявлено значимых изменений в показателях выносливости, время плавания осталось практически на том же уровне (см. табл. 5). Аналогичная картина отмечена также и для крыс контрольной группы.

Таким образом, потребление специализированного продукта в течение 21 дня положительно сказалось на физической выносливости крыс, которая сохранялась и в последующие 7 дней без получения специализированного продукта, что было подтверждено данными во времени плавания животных с грузом.

Изменение антиоксидантного статуса в мембранах эритроцитов, микросомах печени и митохондриях бедренных мышц крыс на фоне приема специализированного пищевого продукта

Известно, что в ответ на усиление процессов ПОЛ в организме происходит мобилизация эндогенных антиоксидантных резервов, включая активацию ферментов антиоксидантной системы и использование внутренних антиоксидантных источников, включая витамины, флавоноиды и др. [34].

Как показали результаты проведенных экспериментальных исследований, потребление крысами в течение 21 дня белковой смеси на основе кобыльего молока, обогащенной витаминами-антиоксидантами и другими биологически активными ингредиентами, сопровождалось положительной динамикой в изменении показателей системы антиоксидантной защиты.

Так, по отношению к исходным данным в мембранах эритроцитов контрольной группы крыс отмечено статистически значимое увеличение уровня МДА и ДК на 229 и 125,3%, а также снижение активности супероксиддисмутазы и каталазы на 37,4 и 39,0% соответственно (табл. 6). Прием специализированного продукта на основе кобыльего молока, по сравнению с данными в контрольной группе, на фоне физической нагрузки сопровождался снижением в мембранах эритроцитов уровня МДА на 55,2%. Активность супероксиддисмутазы и каталазы в мембранах эритроцитов у крыс опытной группы статистически значимо не отличалась от исходных показателей.

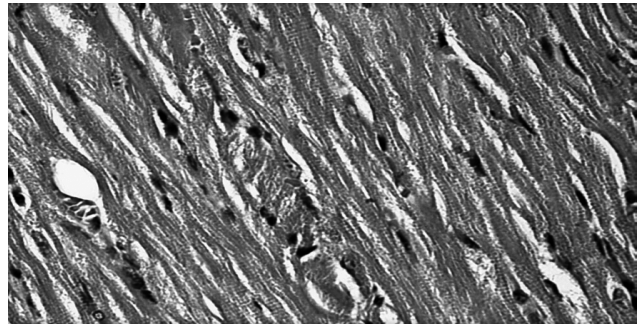


Рис. 2. Гистологическое строение сердечной ткани крыс контрольной группы на фоне физической нагрузки

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 2. Histological structure of the myocardium of rats in the control group during exercise.

Coloring hematoxylin and eosin, $\times 400$.

Изменение показателей ПОЛ и активности ферментов антиоксидантной защиты в микросомах печени приведено в табл. 7.

Как видно из представленных данных, в микросомальной фракции печени крыс контрольной группы по отношению к исходным данным отмечено статистически значимое увеличение уровня МДА на 53,8% и ДК в 1,9 раза. На фоне приема специализированного продукта по сравнению с контролем отмечено статистически значимое снижение уровня МДА на 40,0%, а также повышение активности каталазы на 59,6%.

Изменения показателей антиоксидантного статуса в митохондриальной фракции бедренной мышцы были подобны сдвигам параметров в микросомальной фракции печени и мембран эритроцитов (табл. 8). Так, уровни МДА и ДК увеличились в контрольной группе по срав-

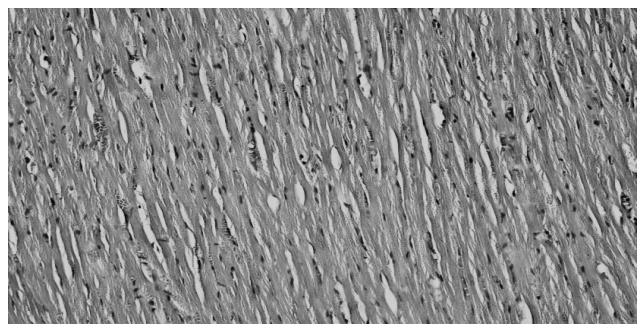


Рис. 3. Гистологическое строение сердечной ткани крыс опытной группы на фоне физической нагрузки. Наблюдается незначительный отек мышечных клеток

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 210$.

Fig. 3. Histological structure of the myocardium of rats in the experimental group during exercise. There is a slight swelling of the muscle cells

Coloring hematoxylin and eosin, $\times 210$.

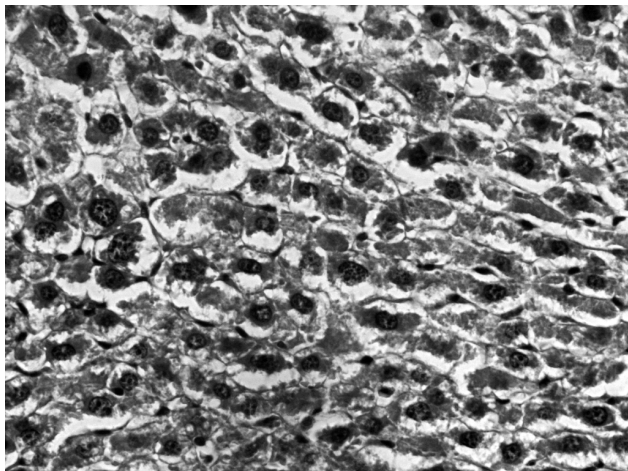


Рис. 4. Гистологическое строение печеночной ткани крыс контрольной группы на фоне физической нагрузки. Отмечены расширение синусоидов, двуядерные клетки

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$.

Fig. 4. The histological picture of the liver tissue of the control group rats on the background of physical activity. Expansion of sinusoids, binuclear cells are noted

The staining is hematoxylin and eosin, $\times 400$.

нению с исходными данными в 2,9 и 2,7 раза соответственно. В опытной группе на фоне приема специализированного продукта и физической нагрузки по сравнению с контрольной группой отмечено снижение уровня МДА и ДК на 46,8 и 40,8% соответственно.

У животных контрольной группы по сравнению с исходными данными в сыворотке крови отмечалось накопление молочной кислоты – увеличение концентрации в 2,1 раза (табл. 9). В бедренных мышцах крыс, также

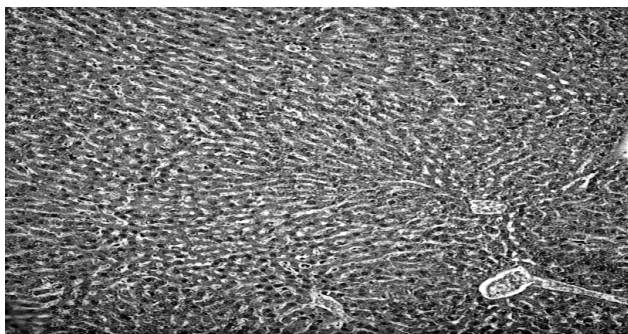


Рис. 5. Гистологическая картина печеночной ткани крыс опытной группы на фоне физической нагрузки. Между балками расположены синусоидные капилляры

Окраска гематоксилином и эозином, $\times 210$.

Fig. 5. Histological picture of the liver tissue of the experimental group during physical activity. Sinusoidal capillaries are located between the beams

Coloring hematoxylin and eosin, $\times 210$.

по отношению к исходным результатам, выявлено повышение уровня молочной и пировиноградной кислот соответственно на 47,6 и 60,7%.

Прием специализированного продукта благоприятно сказался на содержании лактата и пирувата как в крови, так и в мышечной ткани (см. табл. 9). Так, по сравнению с контрольной группой, у крыс опытной группы отмечена более низкая концентрация молочной кислоты в сыворотке крови (на 40,6%) и в бедренной мышце (на 24,7%). Содержание пировиноградной кислоты не отличалось от исходных значений.

Известно, что концентрация молочной кислоты в крови отражает интенсивность анаэробных процессов (в основном гликолиза) в наиболее работающих органах, в данном случае – в мышцах экспериментальных животных, и отражает степень тренированности [35]. В нашем эксперименте установлено, что уровень лактата в крови крыс с моделью физического переутомления был выше по сравнению с исходными показателями крыс, не получавших физической нагрузки. Потребление специализированного продукта, богатого энергетическими источниками и витаминами, благоприятно сказалось на энергетическом статусе и положительно повлияло на состояние процессов антиоксидантной защиты.

Известно, чем выше тренированность спортсмена, тем ниже уровень лактата при стандартной нагрузке и выше – при максимальной физической нагрузке. Таким образом, уровень молочной кислоты в крови при физической нагрузке помогает определить тренированность спортсменов, т.е. гликолитическую способность их мышц и эффективность выполненных тренировочных программ [36].

На фоне приема специализированного продукта у крыс опытной группы по сравнению с контрольными животными отмечалось повышение в крови содержания гемоглобина, эритроцитов и гематокрита соответственно на 12,9; 7,4 и 3,2%, не достигающее, однако, уровня статистической значимости.

Выявленные биохимические изменения в органах и тканях не могли не сказаться на изменениях в морфологической картине печеночной и сердечной ткани, что представлено на рис. 2–5.

В результате гистологических исследований миокарда крыс контрольной группы выявлены морфологические изменения мышечных волокон, которые были разделены узкими межклеточными пространствами. Просветы кровеносных капилляров были расширены. В результате деструкции эндотелия в участках отека были видны очаговые кровоизлияния. Кровеносные капилляры располагались вдоль мышечных волокон. Эндотелиальные клетки капилляров содержали ядра удлинённой формы. В центральной части мышечных клеток располагались 1–2 базофильных ядра с крупными ядрышками. Физическая нагрузка способствовала истощению энергетических запасов в сердечной мышце, отмечались отек гиалоплазмы, частичная фрагментация и лизис миофибрилл (см. рис. 2).

Морфологические исследования сердечной ткани крыс опытной группы, получавших на фоне полусинтетического рациона и физической нагрузки специализированный продукт на основе кобыльего молока, показали, что на отдельных участках ткани были обнаружены небольшие расширения интерстициального пространства, кровеносные капилляры были местами полнокровны, мышечные волокна были слегка извилисты (см. рис. 3). Отмечалось также повышение компенсаторно-приспособительных процессов и уменьшение деструктивных изменений органелл в кардиомиоцитах сердечной мышцы, менее выраженными были явления межклеточного отека по сравнению с контрольной группой. Оптимальное сочетание 2 факторов: правильного сбалансированного питания и мышечной нагрузки – способствовало повышению выносливости сердечной мышцы, обеспечивая выполнение ею достаточно высокой функциональной нагрузки.

При оценке гистологической картины печеночной ткани крыс контрольной группы отмечено расширение синусоидного пространства, гепатоциты были много- и одноядерные, обнаружены очаги с вакуолизированными гепатоцитами, сморщенной и зернистой цитоплазмой, а также исчезновение или редукция гранул гликогена (см. рис. 4).

Морфологическая оценка печеночной ткани крыс опытной группы свидетельствовала об отсутствии в печени признаков воспалительной инфильтрации и фиброза, дольки были отделены друг от друга прослойками рыхлой соединительной ткани, междольковая соединительная ткань была развита слабо. Паренхима печени была образована классическими печеночными

дольками, состоящими из радиально ориентированных к центральной вене печеночных балок. Желчные каналы на периферии долек были покрыты однослойным кубическим эпителием, образуя междольковый желчный проток, между балками расположены синусоидные капилляры, отмечались незначительные изменения в структуре ткани (см. рис. 5).

Заключение

Анализ полученных результатов свидетельствует о благоприятном влиянии специализированного продукта на основе сухого кобыльего молока на состояние антиоксидантной системы, общее физиологическое состояние крыс, их выносливость по отношению к физической нагрузке, что в значительной степени связано с химическим составом смеси, набором пищевых ингредиентов, входящих в состав, и в первую очередь это касается повышенного в ней уровня не только полноценного белка, но и витаминов-антиоксидантов (А, Е, С), а также энергетических источников, пре- и пробиотиков, макро- и микроэлементов, факторов иммунной защиты, благоприятно влияющих на состояние мембран эритроцитов, миоцитов и гепатоцитов и повышающих не только выносливость организма, но и его функциональные возможности, что подтверждено данными биохимических и морфологических исследований. Специализированный продукт на фоне полусинтетического рациона способствовал развитию компенсаторно-приспособительных процессов в организме, а также энергетически обеспечиваемых функциональных возможностей, что не могло не сказаться на повышении выносливости крыс к физическим нагрузкам.

Сведения об авторах

Синявский Юрий Александрович (Yuriy A. Sinyavskiy) – доктор биологических наук, профессор, руководитель лаборатории пищевых биотехнологий и специализированных продуктов питания Казахской академии питания (Алматы, Республика Казахстан)

E-mail: sinyavskiy@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8006-9942>

Сарсембаев Хусейн Самир (Khussein Samir Sarsembayev) – докторант Алматинского технологического университета (Алматы, Республика Казахстан)

E-mail: husein.a14@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0698-3143>

Литература

- Beck K.L., Thomson J.S., Swift R.J., Hurst P.R. Role of nutrition in performance enhancement and postexercise recovery // *Open Access J. Sports Med.* 2015. Vol. 6. P. 259–267. DOI: <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S33605>
- Burke L.M., Meyer N.L., Pearce J. National nutritional programs for the 2012 London Olympic Games: a systematic approach by three different countries // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* 2013. Vol. 76. P. 103–120. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350263>
- Kreider R.B., Wilborn C.D., Taylor L. et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2010. Vol. 7. P. 7–43. DOI: <https://doi.org/10.1186/1550-2783-7-7>
- Лавриненко С.В., Выборная К.В., Кобелькова И.В., Соколов А.И., Жукова Л.А., Клочкова С.В. и др. Использование специализированных продуктов для питания спортсменов в подготовительном периоде спортивного цикла // *Вопросы питания.* 2017. Т. 86, № 4. С. 99–103. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00065>
- Заборова В.А. Энергообеспечение и питание в спорте. Москва: Физическая культура, 2011. 107 с.
- Shirato M., Tsuchiya Y., Sato T. et al. Effects of combined β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) and whey protein ingestion on symptoms of eccentric exercise-induced muscle damage // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* 2016. Vol. 13. P. 7–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0119-x>

7. Burke L., Cox G. The Complete Guide to Food for Sports Performance. Peak Nutrition for Your Sport. Australia : Allen and Unwin, 2010. 545 p.
8. Гаврилова Н.Б., Щетинин М.П., Молибога Е.А. Современное состояние и перспективы развития производства специализированных продуктов для питания спортсменов // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 2. С. 108–114. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00039>
9. Трофимов И.Е. Исследование и разработка технологии белково-углеводного кислородного продукта для специализированного питания // Вестник ОмГАУ. Технические науки. 2016. № 1 (21). С. 235–242.
10. Воробьева В.М., Шатнюк Л.Н., Воробьева И.С., Михеева Г.А., Трушина Э.Н., Зорина Е.Е. и др. Классификация и характеристика специализированных продуктов для питания спортсменов // Вопросы питания. 2010. Т. 79, № 6. С. 64–68.
11. Valenta R., Dorofeeva Yu.A. Sport nutrition: the role of macronutrients and minerals in endurance exercises // Foods Raw Mater. 2018. Vol. 6, N 2. P. 403–412. DOI: <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-403-412>
12. Зилова И.С., Никитюк Д.Б. Анализ специализированных пищевых продуктов, предназначенных для питания спортсменов (исследования 2007–2010 гг.) // Вопросы питания. 2011. Т. 80, № 2. С. 71–75.
13. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. Челябинск : ЧГПУ, 2000. 112 с.
14. Методы биохимических исследований / под ред. М.И. Прохорова. Ленинград, 1982. 272 с.
15. Казенов А.М., Маслова М.Н., Шалабодов А.Д. Исследование активности Na/K-АТФазы в эритроцитах млекопитающих // Биохимия. 1984. Т. 49, № 7. С. 1089–1095.
16. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes // J. Biol. Chem. 1964. Vol. 239, N 7. P. 2370–2378.
17. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью ТБК // Современные методы в биохимии. Москва : Медицина, 1977. С. 66–68.
18. Гаврилов В.Б., Мишкорудная М.И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови // Лабораторное дело. 1983. № 3. P. 33–36.
19. Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition // Immunol. Cell Biol. 2016. Vol. 94, N 2. P. 117–123. DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2015.109>
20. Jastrzębska E., Wadas E., Daszkiewicz T., Pietrzak-Fiećko R. Nutritional value and health-promoting properties of mare's milk – a review // Czech J. Anim. Sci. 2017. Vol. 62, N 12. P. 511–518. DOI: <https://doi.org/10.17221/61/2016-CJAS>
21. Markiewicz-Kęszycka M., Wójtowski J., Czyżak-Runowska G., Kuczyńska B., Puppel K., Krzyżewski J. et al. Concentration of selected fatty acids, fat-soluble vitamins and β -carotene in late lactation mares' milk // Int. Dairy J. 2014. Vol. 38. P. 31–36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2014.04.003>
22. Fotschki J., Szyc A.M., Laparra J.M., Markiewicz L.H., Wroblewska B. Immune-modulating properties of horse milk administered to mice sensitized to cow milk // J. Dairy Sci. 2016. Vol. 99, N 12. P. 9395–9404. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11499>
23. Salimei E., Park Y.W. Mare Milk. Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals. Hoboken, NJ : Wiley; Blackwell, 2017. P. 369–375.
24. Sinyavskiy Yu.A., Yakunin A.V., Ibraimov Y.S., Barmak S.M. Perspectives of hydrolysates from mare's milk use in sport nutrition // Sporto Mokslas. 2017. Vol. 1 (87). P. 38–44. DOI: <https://doi.org/10.15823/sm.2017.6>
25. Mazhitova A., Kulmyrzaev A. Physiologically functional components of mare's milk // MJEN (Manas Journal of Engineering). 2015. Vol. 3. P. 1–8.
26. Каркищенко Н.Н., Уйба В.В., Каркищенко В.Н., Шустов Е.Б., Котенко К.В., Люблинский С.Л. Очерки спортивной фармакологии. Т. 4. Векторы энергообеспечения. Санкт-Петербург : Айсинг, 2014. 296 с.
27. Трушина Э.Н., Выборнов В.Д., Ригер Н.А., Мустафина О.К., Солнцева Т.Н., Тимонин А.Н. и др. Эффективность использования аминокислот с разветвленной цепью (BCAA) в питании спортсменов-единоборцев // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 4. С. 48–56. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10041>
28. Lalit M.B., Venkatesh A.B., Naik S.N., Satya S., Bal L.M. Sea buckthorn berries: a potential source of valuable nutrients for nutraceuticals and cosmeceuticals // Food Res. Int. 2011. Vol. 44. P. 1718–1727. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.002>
29. Samanta A.K., Jayapal N., Senani S., Kolte A.P., Sridhar M. Prebiotic inulin: Useful dietary adjuncts to manipulate the livestock gut microflora // Braz. J. Microbiol. 2013. Vol. 44, N 1. P. 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822013005000023>
30. Chiang C.P., Wu Y.-H., Wu Y.-C., Chang J.Y.-F., Wang Y.-P., Sun A. Anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and serum gastric parietal cell antibody positivity in 884 patients with burning mouth syndrome // J. Formos. Med. Assoc. 2020. Vol. 119. P. 813–820. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.10.013>
31. Oka Sh., Okabe M., Tsubura Sh., Mikami M., Imai A. Properties of fucoidans beneficial to oral healthcare // Odontology. 2020. Vol. 108, N 1. P. 34–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00437-3>
32. Wang L., Ding Yu., Zhang X., Li Y., Wang R., Luo X. et al. Isolation of a novel calcium-binding peptide from wheat germ protein hydrolysates and the prediction for its mechanism of combination // Food Chem. 2018. Vol. 239. P. 416–426. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.090>
33. Gili R.D., Pencic M.C., Irigoyen M.R.T., Giner S.A., Ribotta P.D. Effect of wheat germ heat treatment by fluidised bed on the kinetics of lipase inactivation // Food Bioprocess Tech. 2018. Vol. 11. P. 1002–1011. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11947-018-2069-6>
34. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Общая характеристика источников образования свободных радикалов и антиоксидантных систем // Успехи современного естествознания. 2006. № 7. С. 37–41.
35. Messias L.H.D., Polisel E.E.C., Machado-Gobatto F.B. Advances of the reverse lactate threshold test: non-invasive proposal based on heart rate and effect of previous cycling experience // PLoS One. 2018. Vol. 13. P. 19–23.
36. Yang W.-H., Park H., Grau M., Heine O. Decreased blood glucose and lactate: is a useful indicator of recovery ability in athletes? // Int. J. Environ. Res. Public Health. 2020. Vol. 17. P. 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17155470>

References

1. Beck K.L., Thomson J.S., Swift R.J., Hurst P.R. Role of nutrition in performance enhancement and postexercise recovery. Open Access J Sports Med. 2015; 6: 259–67. DOI: <https://doi.org/10.2147/OAJSM.S33605>
2. Burke L.M., Meyer N.L., Pearce J. National nutritional programs for the 2012 London Olympic Games: a systematic approach by three different countries. Nestle Nutr Inst Workshop Ser. 2013; 76: 103–20. DOI: <https://doi.org/10.1159/000350263>
3. Kreider R.B., Wilborn C.D., Taylor L., et al. ISSN exercise & sport nutrition review: research & recommendations. J Int Soc Sports Nutr. 2010; 7: 7–43. DOI: <https://doi.org/10.1186/1550-2783-7-7>
4. Lavrinenko S.V., Vybornaya K.V., Kobel'kova I.V., Sokolov A.I., Zhukova L.A., Klochkova S.V., et al. The feasibility of specialized products for nutrition of sportsmen in the preparatory period of the sports cycle. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2017;

- 86 (4): 99–103. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00065> (in Russian)
5. Zaborova V.A. Energy supply and nutrition in sports. Moscow: Fizicheskaya kul'tura, 2011: 107 p. (in Russian)
 6. Shirato M., Tsuchiya Y., Sato T., et al. Effects of combined β -hydroxy- β -methylbutyrate (HMB) and whey protein ingestion on symptoms of eccentric exercise-induced muscle damage. *J Int Soc Sports Nutr.* 2016; 13: 7–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12970-016-0119-x>
 7. Burke L., Cox G. The Complete Guide to Food for Sports Performance. Peak Nutrition for Your Sport. Australia: Allen and Unwin, 2010: 545 p.
 8. Gavrilova N.B., Shchetinin M.P., Moliboga E.A. Modern state and prospects of the development of production of specialized food-stuffs for athletes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2017; 86 (2): 100–6. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00039> (in Russian)
 9. Trofimov I.E. Research and development of technology of protein-carbohydrate fermented milk product for specialized nutrition. *Vestnik OmGAU. Tekhnicheskie nauki [Bulletin of OmGAU. Technical Science]*. 2016; 1 (21): 235–42. (in Russian)
 10. Vorob'eva V.M., Shatnyuk L.N., Vorob'eva I.S., Mikheeva G.A., Trushina E.N., Zorina E.E., et al. Classification and characterization of specialized foods for sportsmen nutrition. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2010; 79 (6): 64–8. (in Russian)
 11. Valenta R., Dorofeeva Yu.A. Sport nutrition: the role of macronutrients and minerals in endurance exercises. *Foods Raw Mater.* 2018; 6 (2): 403–12. DOI: <https://doi.org/10.21603/2308-4057-2018-2-403-412>
 12. Zilova I.S., Nikityuk D.B. Analyses of special foods for sportsmen (received for 2007–2010 years). *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2011; 80 (2): 71–5. (in Russian)
 13. Volchegorsky I.A., Dolgushin I.I., Kolesnikov O.L., Tseylikman V.E. Experimental modeling and laboratory assessment of the adaptive reactions of the body. Chelyabinsk: ChGPU, 2000: 112 p. (in Russian)
 14. Methods of biochemical research. In: M.I. Prokhorov (ed.). Leningrad, 1982: 272 p.
 15. Kazenov A.M., Maslova M.N., Shalabodov A.D. Study of Na/K-ATPase activity in mammalian erythrocytes. *Biokhimiya [Biochemistry]*. 1984; 49 (7): 1089–95. (in Russian)
 16. Omura T., Sato R. The carbon monoxide-binding pigment of liver microsomes. *J Biol Chem.* 1964; 239 (7): 2370–8.
 17. Stal'naya I.D., Garishvili T.G. Method for the determination of malondialdehyde using TBA. In: *Modern Methods in Biochemistry*. Moscow: Meditsina, 1977: 66–8. (in Russian)
 18. Gavrilov V.B., Mishkorudnaya M.I. Spectrophotometric assay of the blood plasma lipid hydroperoxides. *Laboratornoe delo [Laboratory Work]*. 1983; (3): 33–6. (in Russian)
 19. Gleeson M. Immunological aspects of sport nutrition. *Immunol Cell Biol.* 2016; 94 (2): 117–23. DOI: <https://doi.org/10.1038/icb.2015.109>
 20. Jastrzębska E., Wadas E., Daszkiewicz T., Pietrzak-Fiećko R. Nutritional value and health-promoting properties of mare's milk – a review. *Czech J Anim Sci.* 2017; 62 (12): 511–8. DOI: <https://doi.org/10.17221/61/2016-CJAS>
 21. Markiewicz-Kęszycka M., Wójtowski J., Czyżak-Runowska G., Kuczyńska B., Puppel K., Krzyżewski J., et al. Concentration of selected fatty acids, fat-soluble vitamins and β -carotene in late lactation mares' milk. *Int Dairy J.* 2014; 38: 31–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idairyj.2014.04.003>
 22. Fotschki J., Szyc A.M., Laparra J.M., Markiewicz L.H., Wroblewska B. Immune-modulating properties of horse milk administered to mice sensitized to cow milk. *J Dairy Sci.* 2016; 99 (12): 9395–404. DOI: <https://doi.org/10.3168/jds.2016-11499>
 23. Salimei E., Park Y.W. *Mare Milk. Handbook of Milk of Non-Bovine Mammals*. Hoboken, NJ: Wiley; Blackwell, 2017: 369–75.
 24. Sinyavskiy Yu.A., Yakunin A.V., Ibraimov Y.S., Barmak S.M. Perspectives of hydrolysates from mare's milk use in sport nutrition. *Sporto Mokslas.* 2017; 1 (87): 38–44. DOI: <https://doi.org/10.15823/sm.2017.6>
 25. Mazhitova A., Kulmyrzaev A. Physiologically functional components of mare's milk. *MJEN (Manas Journal of Engineering)*. 2015; 3: 1–8.
 26. Karkishchenko N.N., Uyba V.V., Karkishchenko V.N., Shustov E.B., Kotenko K.V., Lyublinsky S.L. *Essays on sports pharmacology. Vol. 4. Vectors of energy supply*. Saint Petersburg: Aysing, 2014: 296 p. (in Russian)
 27. Trushina E.N., Vybornov V.D., Riger N.A., Mustafina O.K., Solntseva T.N., Timonin A.N., et al. The effectiveness of the use of branched-chain amino acid (BCAA) in the nutrition of combat athletes. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2019; 88 (4): 48–56. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10041> (in Russian)
 28. Lalit M.B., Venkatesh A.B., Naik S.N., Satya S., Bal L.M. Sea buckthorn berries: a potential source of valuable nutrients for nutraceuticals and cosmeceuticals. *Food Res Int.* 2011; 44: 1718–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2011.03.002>
 29. Samanta A.K., Jayapal N., Senani S., Kolte A.P., Sridhar M. Prebiotic inulin: Useful dietary adjuncts to manipulate the livestock gut microflora. *Braz J Microbiol.* 2013; 44 (1): 1–14. DOI: <https://doi.org/10.1590/S1517-83822013005000023>
 30. Chiang C.P., Wu Y.-H., Wu Y.-C., Chang J.Y.-F., Wang Y.-P., Sun A. Anemia, hematinic deficiencies, hyperhomocysteinemia, and serum gastric parietal cell antibody positivity in 884 patients with burning mouth syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2020; 119: 813–20. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.10.013>
 31. Oka Sh., Okabe M., Tsubura Sh., Mikami M., Imai A. Properties of fucoidans beneficial to oral healthcare. *Odontology.* 2020; 108 (1): 34–42. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10266-019-00437-3>
 32. Wang L., Ding Yu., Zhang X., Li Y., Wang R., Luo X., et al. Isolation of a novel calcium-binding peptide from wheat germ protein hydrolysates and the prediction for its mechanism of combination. *Food Chem.* 2018; 239: 416–26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2017.06.090>
 33. Gili R.D., Penci M.C., Irigoyen M.R.T., Giner S.A., Ribotta P.D. Effect of wheat germ heat treatment by fluidised bed on the kinetics of lipase inactivation. *Food Bioprocess Tech.* 2018; 11: 1002–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11947-018-2069-6>
 34. Chesnokova N.P., Ponukalina E.V., Bizenkova M.N. General characteristics of the sources of formation of free radicals and antioxidant systems. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya [Successes of Modern Natural Science]*. 2006; (7): 37–41. (in Russian)
 35. Messias L.H.D., Polisel E.E.C., Manchado-Gobatto F.B. Advances of the reverse lactate threshold test: non-invasive proposal based on heart rate and effect of previous cycling experience. *PLoS One.* 2018; 13: 19–23.
 36. Yang W.-H., Park H., Grau M., Heine O. Decreased blood glucose and lactate: is a useful indicator of recovery ability in athletes? *Int J Environ Res Public Health.* 2020; 17: 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17155470>

Для корреспонденции

Артемьева Надежда Константиновна – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии, биомеханики и естественнонаучных дисциплин ФГБОУ ВО КГУФКСТ
 Адрес: 350015, Российская Федерация, г. Краснодар, ул. Буденного, д. 161
 Телефон: (861) 255-35-17
 E-mail: nkartem@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6058-3610>

Артемьева Н.К.¹, Истомин А.В.², Лавриченко С.П.¹, Колесникова А.А.¹, Алдарова Л.М.¹

Анализ адекватности фактического питания спортсменов в условиях тренировочных сборов

Analysis of adequacy of actual nutrition for athletes at training camps

Artemyeva N.K.¹, Istomin A.V.², Lavrichenko S.P.¹, Kolesnikova A.A.¹, Aldarova L.M.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», 350015, г. Краснодар, Российская Федерация

² Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, г. Мытищи, Московская область, Российская Федерация

¹ Kuban State University of Physical Education, Sport and Tourism, 350015, Krasnodar, Russian Federation

² Federal Scientific Center for Hygiene named after F.F. Erisman of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, 141014, Moscow region, Mytischî, Russian Federation

Повышение специальной работоспособности в спорте высших достижений требует оптимизации метаболического фона организма на всех этапах годичного тренировочного цикла. В этой связи актуальным является анализ адекватности фактического питания спортсменов с учетом энергетической направленности тренировочных нагрузок в разные сезоны года.

Цель данного исследования – анализ интегральной адекватности и сбалансированности основных и эссенциальных компонентов рациона спортсменов в разные сезонные периоды годичного тренировочного цикла.

Материал и методы. Обследованы 20 велосипедистов-шоссейников высокой квалификации (кандидаты и мастера спорта), средний возраст – 22,4 ± 0,7 года. Индивидуальные энергозатраты обследуемых определяли с помощью общепринятой методики, фактическое питание исследовали методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания. В разные сезоны года, в условиях

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Артемьева Н.К., Истомин А.В., Лавриченко С.П., Колесникова А.А., Алдарова Л.М. Анализ адекватности фактического питания спортсменов в условиях тренировочных сборов // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 104–112. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10083
Статья поступила в редакцию 29.04.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The study did not have sponsorship.

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

For citation: Artemyeva N.K., Istomin A.V., Lavrichenko S.P., Kolesnikova A.A., Aldarova L.M. Analysis of adequacy of actual nutrition for athletes at training camps. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 104–112. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10083 (in Russian)

Received 29.04.2020. **Accepted** 20.11.2020.

учебно-тренировочных сборов, в течение 5 лет проанализировано 1540 рационов питания спортсменов. Энергетический баланс и адекватность фактического питания изучали с помощью разработанной авторской автоматизированной системы «Диета ФП».

Результаты. Среднесуточные энергозатраты у велосипедистов на разных этапах годового тренировочного цикла варьировали от 4503 ± 69 до 4646 ± 88 ккал, что свидетельствует о принадлежности спортсменов к одному из энергоемких видов спорта. Энергетическая ценность фактического рациона питания спортсменов практически удовлетворяет среднесуточным энергозатратам, однако низкие значения интегрального показателя адекватности: 43,2% – зимне-весенний и 60,0% – летне-осенний сезон – свидетельствуют о существенных нарушениях сбалансированности фактических рационов питания по основным и эссенциальным пищевым веществам, особенно заметных в группах витаминов и жирных кислот. На фоне недостаточного потребления растительных масел, обуславливающего недостаток в рационе мононенасыщенных жирных кислот, выявлены избыточное потребление насыщенных жирных кислот, дефицит витаминов B_1 и B_2 , витамина С в зимне-весенний период, а также кальция и магния.

Заключение. Качественная характеристика рационов питания велосипедистов в разные сезоны годового тренировочного цикла не отвечает физиологическим потребностям организма. Оптимизацию питания спортсменов по калорийности и химическому составу необходимо проводить с учетом характера и методов тренировочного цикла, которые имеют существенные различия по энергетической направленности нагрузок и суточным энергозатратам.

Ключевые слова: питание, спорт, летне-осенний, зимне-весенний сезоны года, велосипедисты-шоссейники

An increase in special performance in elite sports requires optimization of the metabolic parameters of the organism at all stages of the annual training cycle. In this regard, it is relevant to analyze the adequacy of the actual nutrition of athletes, taking into account the energy expenditures of training loads in different seasons of the year.

The aim of this study was to analyze the integral adequacy and balance of the main and essential components of the diet of athletes in different seasonal periods of the annual training cycle.

Material and methods. 20 highly qualified road cyclists (the average age 22.4 ± 0.7 years) have been examined. Individual energy expenditures of the subjects has been determined, the actual nutrition of athletes was studied by the method of 24-hour dietary recall. In different seasons of the year, in the conditions of training camps, 1540 dietary rations of athletes have been analyzed over 5 years. The study of the energy balance and the adequacy of the actual nutrition was carried out using the developed author's automated system "FP Diet".

Results. The average daily energy consumption of cyclists at different stages of the annual training cycle ranged from 4503 ± 69 to 4646 ± 88 kcal, which indicates that athletes belong to one of the energy-intensive sports. The calorie intake practically satisfied the average daily energy expenditures, however, the low values of the integral indicator of adequacy (43.2% for the winter-spring season and 60.0% for the summer-autumn season) indicated significant imbalances in the actual diet for the main and essential nutrients, especially noticeable in the groups of vitamins and fatty acids. Against the background of insufficient consumption of vegetable oils, which causes a lack of monounsaturated fatty acids in the diet, an excessive consumption of saturated fatty acids, a deficiency of vitamins B_1 and B_2 , a lack of vitamin C in the winter-spring period, as well as calcium and magnesium deficit have been revealed.

Conclusion. The qualitative characteristics of the diet of cyclists in different seasons of the annual training session does not meet the physiological needs of the organism. Optimization of athletes' nutrition in terms of calorie content and chemical composition must be carried out taking into account the nature and methods of the training cycle, which have significant differences in the energy orientation of the loads and daily energy expenditures.

Keywords: nutrition, sports, summer-autumn, winter-spring seasons, road cyclists

Согласно современным исследованиям крупнейших отечественных и зарубежных нутрициологов, скорость адаптации к интенсивной мышечной деятель-

ности в условиях напряженного нервно-эмоционального состояния во многом определяет адекватное питание [1–5].

Оценка интегральной адекватности питания спортсменов требует использования критериев, позволяющих наряду с энергетической ценностью и количеством пищевых веществ проанализировать сбалансированность основных и эссенциальных ингредиентов с учетом степени их усвояемости и энергетической направленности тренировочных нагрузок [6, 7].

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 велосипедистов-шоссейников высокой квалификации (кандидаты в мастера спорта и мастера спорта), представители сборных команд России и Краснодарского края. С позиции интегрального показателя адекватности в течение 5 лет было изучено 1540 рационов питания спортсменов. Фактическое питание спортсменов исследовали методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания.

В условиях учебно-тренировочных сборов тренировочные занятия в полевых (естественных) условиях включали нагрузки разной энергетической направленности, что учитывалось при расчете индивидуальных суточных энергозатрат.

Адекватность питания спортсменов анализировали по сезону, в условиях тренировочных сборов. Соответствие фактических рационов питания принципам рационального питания оценивали с позиции интегрального показателя адекватности (ИПА), равнозначного учитывающего калорийность и сбалансированность рационов по всем анализируемым параметрам (белкам животным и растительным, жирам животным и растительным, углеводам разной степени сложности: полисахаридам, олигосахаридам и неусвояемым, незаменимым аминокислотам, жирным кислотам, витаминам и минеральным элементам) [8, 9]. Уровень сбалансированности отдельных групп нутриентов в изучаемых рационах оценивали по показателям их сбалансированности (ПС).

Энергетический баланс и адекватность фактического питания изучали с помощью разработанной авторской автоматизированной системы «Диета ФП» [10], архив пищевых продуктов которой составлен и переработан на основе справочных таблиц химического состава и энергетической ценности продуктов [11]. В основу алгоритма автоматизированной системы положена математическая модель (аппарат оптимального управления – выпуклое квадратичное программирование), позволяющая рассчитывать ИПА, который оценивает адекватность рациона относительно рекомендуемых норм энергетической ценности и химического состава (%), равнозначно учитывая все ингредиенты каждого продукта с учетом потерь при холодной и термической кулинарной обработке, и ПС – сбалансированность отдельно взятой группы ингредиентов изучаемого рациона.

Математическая модель и вычислительный алгоритм, заложенный в автоматизированную систему, включают

математические исчисления, на базе которых выведена формула расчета ИПА и ПС.

ИПА (мера близости вектора изучаемого рациона \vec{C} и вектора эталона \vec{B}) в данной задаче определяют по формуле:

$$\text{ИПА} = 100 - 100 \sqrt{\frac{F}{P}}, \quad (1)$$

где P – число оптимизируемых параметров, F – нормированное геометрическое расстояние между векторами \vec{C} и \vec{B}):

$$F = \sum_{i=1}^p \left(\frac{c_i}{b_i} - 1 \right)^2, \quad (2)$$

где c_i – параметры изучаемого рациона (вектор \vec{C}), b_i – параметры эталона физиологической нормы (вектор \vec{B}).

Число F (2) при полном совпадении параметров рациона с соответствующим эталоном может быть равно 0.

В случае идеального совпадения анализируемого рациона с эталонными значениями по всем параметрам, характеризующим калорийность и химический состав рациона, ИПА может быть равен 100%, во всех остальных случаях ИПА <100%, и в результате расчета представлены дефицитные (-) и избыточные (+) отклонения от эталона (индивидуальной физиологической нормы) в процентах для каждого изучаемого ингредиента. ПС задается поэтапно и является результатом сбалансированности рациона по отдельным группам ингредиентов (белкам, жирам, витаминам, аминокислотам и др.), рассчитывается с использованием данной формулы, но учитываются только нутриенты избранной группы.

В работе рассчитывали энергетическую ценность рациона и поступление энергии за счет потребления белков, в том числе животных, жиров, в том числе растительных, углеводов (поли- и олигосахаридов). Рассчитывалось содержание незаменимых аминокислот, жирных кислот (насыщенных, моно- и полиненасыщенных), витаминов (ретинол, β -каротин, тиамин, рибофлавин, ниацин, аскорбиновая кислота), макроэлементов (натрий, калий, кальций, магний, фосфор) и железа. Система позволяет реализовать индивидуальный подход с учетом энергозатрат, антропометрических данных спортсмена и установленных норм физиологических потребностей (Методические рекомендации МР 2.3.1.2432-08 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета Statistica 6.0 [12]. Результаты исследований представляли в виде средней и стандартной ошибки среднего ($M \pm m$). Достоверность различий средних величин оценивали с использованием t -критерия Стьюдента. Уровень значимости считали достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В условиях учебно-тренировочных сборов, независимо от сезона года, ИПА фактических рационов велосипедистов-шоссейников показал низкие значения (43,2% в зимне-весенний и 60,0% в летне-осенний сезон), которые обусловлены нарушением сбалансированности, особенно в группах витаминов и жирных кислот. При этом в летне-осеннем периоде ПС витаминов и жирных кислот увеличился по сравнению с зимне-весенним соответственно на 24 и 31%.

Содержание белков и жиров (с учетом их происхождения), углеводов (разной степени сложности) и их соотношения, а также энергетическая ценность фактических рационов приведены в табл. 1.

Выявлено, что для рационов питания велосипедистов независимо от сезона характерно сниженное потребление белка, в том числе белка животного происхождения в рационах летне-осеннего сезона.

В рационах на всех этапах годичного тренировочного цикла отмечено низкое содержание растительных жиров, причем дисбаланс в зимне-весеннем сезоне усиливался за счет избытка скрытых жиров животного происхождения. В углеводном компоненте также выявлено отчетливое нарушение, особенно в рационах зимне-весеннего периода, что обусловлено низким содержанием пищевых волокон (-43,0%).

Индивидуальная оценка калорийности рационов спортсменов выявила существенные колебания, однако средние величины их энергетического баланса на данных этапах подготовки не превышали 8,5%, т.е. находились в пределах допустимых отклонений.

При этом энергетическая ценность рационов в летне-осеннем периоде обеспечивается повышенным количеством углеводов при содержании белков и жиров ниже индивидуальных физиологических норм, учитывающих энерготраты. Энергетическая ценность рационов зимне-весеннего периода обеспечивается завышенным количеством жиров и отличается дефицитным содержанием белков. Кроме этого, в зимне-весеннем периоде обнаружено низкое поступление энергии за счет овощей и фруктов (индивидуальные колебания составили 3,2–5,1%, а в летне-осеннем периоде этот показатель достигал нижнего предела рекомендуемых значений – 10%) [13]. Это обусловлено существенным недостатком в рационе указанных групп пищевых продуктов, который особенно выражен в зимне-весеннем периоде. Для спортсменов важное значение имеет удовлетворение потребности в овощах и фруктах, которые поддерживают щелочной резерв организма, а их дефицит может привести к снижению эффективности выполнения тренировочных задач [14, 15].

Анализ аминокислотного состава рационов показал, что наиболее существенно от эталонных значений от-

Таблица 1. Химический состав и энергетическая ценность суточных рационов организованного питания велосипедистов-шоссейников в разные сезоны года

Table 1. Nutrient and energy value of daily rations of road cyclists in different seasons

Показатель <i>Indicator</i>	Фактический рацион питания/ <i>Actual diet</i>			
	летне-осеннего сезона <i>summer-autumn season</i>		зимне-весеннего сезона <i>winter-spring season</i>	
	<i>M±m, г/M±m, g</i>	% от N*/% of N*	<i>M±m, г/M±m, g</i>	% от N*/% of N*
Белки/ <i>Protein</i>	134,2±17,0	-15,2	139,0±22,0	-12,0
В том числе:				
животные/ <i>incl. animal</i> ,	62,1±7,3	-21,4	71,2±7,9	-9,9
растительные/ <i>vegetable</i>	71,9±8,0	-8,9	67,8±5,7	-14,1
Жиры/ <i>Fats</i>	110,9±12,9	-11,2	143,1±20,2	+14,5
В том числе:				
растительные/ <i>incl. vegetable</i>	20,8±2,8	-45,0	18,0±2,0	-52,4
животные/ <i>animal</i>	91,2±5,9	+5,0	125,3±9,7	+43,7
Углеводы/ <i>Carbohydrates</i>	645,1±35,5	+5,9	689,9±43,8	-0,5
В том числе:				
крахмал/ <i>incl. starch</i>	404,1±27,3	-10,2	487,3±20,7	+7,5
моно- и дисахариды/ <i>mono- and disaccharides</i>	209,5±11,8	+5,3	186,0±9,1	+6,4
сумма пищевых волокон/ <i>total dietary fiber</i>	32,0±3,7	+6,7	17,1±1,6	-43,0
Калорийность, ккал/ <i>Calorie content, kcal</i>	4117±173	-8,5	4617±207	+2,6
Калорийность, за счет/ <i>Calorie value due to</i>		%		%
белка/ <i>protein</i>		13,0		12,0
жиров/ <i>fat</i>		23,8		27,9
в том числе:				
НЖК/ <i>incl. SFA</i>		14,1		17,5
ПНЖК/ <i>PUFA</i>		2,4		2,1
углеводов/ <i>carbohydrates</i>		63,2		60,1

Примечание. * – за норму (N) принято должно содержание пищевых веществ в пересчете на калорийность рационов; «-» – дефицит; «+» – избыток нутриентов.

Note. * – for norm (N), the proper content of nutrients is taken in terms of the calorie intake; “-” – deficiency; “+” – excess of nutrients.

Таблица 2. Содержание незаменимых аминокислот в сезонных рационах фактического питания велосипедистов-шоссейников**Table 2.** The content of essential amino acids in seasonal actual diets of road cyclists

Аминокислота <i>Amino acid</i>	Фактический рацион питания/ <i>Actual diet</i>			
	летне-осеннего сезона <i>summer-autumn season</i>		зимне-весеннего сезона <i>winter-spring season</i>	
	<i>M±m, г/M±m, g</i>	% от N*/% of N*	<i>M±m, г/M±m, g</i>	% от N*/% of N*
Валин/ <i>Valine</i>	6,9±1,4	+9,5	7,6±1,1	+20,6
Изолейцин/ <i>Isoleucine</i>	5,1±1,0	-19,0	5,5±0,9	-12,6
Лейцин/ <i>Leucine</i>	8,8±1,8	-6,4	10,1±2,0	+7,4
Лизин/ <i>Lysine</i>	6,9±1,1	-12,6	7,4±1,4	-6,3
Серосодержащие: метионин + цистин <i>Sulfur-containing: methionine + cystine</i>	4,8±1,0	-56,4	5,0±0,8	-54,5
Ароматические: фенилаланин + тирозин <i>Aromatic: phenylalanine + tyrosine</i>	10,2±2,3	-19,0	10,5±1,9	-16,6
Треонин/ <i>Threonine</i>	5,1±0,9	+8,5	5,2±1,0	+10,6
Триптофан/ <i>Tryptophan</i>	1,2±0,2	-25,0	1,4±0,3	-12,5
Сумма незаменимых аминокислот <i>Total amount of essential amino acids</i>	49,0±9,5	–	52,7±9,4	–
Соотношение** триптофан : лизин : метионин + цистин <i>Ratio** tryptophan : lysine : methionine + cystine</i>	1:5,7:4,0	–	1:5,3:3,6	–

Примечание. * – за норму (N) приняты суточные потребности в незаменимых аминокислотах в пересчете на калорийность рационов; «-» – дефицит; «+» – избыток аминокислот в рационах; ** – рекомендуемое соотношение триптофан : лизин : метионин + цистин – 1:4:6.

Note. * – for norm (N) the daily requirements for essential amino acids in terms of the calorie content of rations are taken; “-” – deficiency; “+” – excess of amino acids in diets; ** – recommended ratio tryptophan : lysine : methionine + cystine – 1:4:6.

клоняется содержание серосодержащих аминокислот (метионина и цистина), дефицит которых, независимо от времени года, превышал 50% (табл. 2).

Подобные нарушения, как известно, на фоне интенсивных нагрузок в зоне умеренной мощности вызывают опасность возникновения жировой инфильтрации печени и нуждаются в соответствующей коррекции [16]. В меньшей степени выражен недостаток суммы ароматических аминокислот (фенилаланина и тирозина), триптофана, изолейцина, лизина. В суточных рационах зимне-весеннего сезона в избытке содержались валин, треонин. Подобный дисбаланс в аминокислотном составе является следствием нарушенного соотношения белков раститель-

ного и животного происхождения, что может приводить к снижению скорости процессов всасывания, транспортировки и депонирования витаминов [17].

Выявленное нарушение сбалансированности аминокислот с разветвленной цепью: лейцина, валина, изолейцина – в спортивной практике способствует снижению активности глюкозо-аланинового цикла, что инициирует замедление мышечного сокращения [18, 19].

Не соответствует физиологическим значениям и соотношение аминокислот триптофан : лизин : метионин + цистин, что может повлиять на их усвояемость. В целом расчетная биологическая ценность белкового компонента рационов оказалась достаточно высокой (табл. 3).

Таблица 3. Скоры незаменимых аминокислот рационов организованного питания велосипедистов-шоссейников в разные сезонные периоды года**Table 3.** Scores of essential amino acids in seasonal actual diets of road cyclists

Аминокислота <i>Amino acid</i>	Содержание аминокислот, мг/г белка <i>Amino acid content, mg/g protein</i>		Эталон ФАО, мг/г <i>FAO reference pattern, mg/g</i>	Аминокислотный скор, % относительно эталона <i>Amino acid score, %</i>	
	лето-осень <i>summer-autumn</i>	зима-весна <i>winter-spring</i>		лето-осень <i>summer-autumn</i>	зима-весна <i>winter-spring</i>
	Валин/ <i>Valine</i>	51,4		54,6	50
Лейцин/ <i>Leucine</i>	65,6	72,7	70	94	104
Изолейцин/ <i>Isoleucine</i>	38,0	39,6	40	95	99
Лизин/ <i>Lysine</i>	51,4	53,2	55	93	97
Серосодержащие: метионин + цистин <i>Sulfur-containing: methionine + cystine</i>	35,8	36,0	35	102	103
Ароматические: фенилаланин + тирозин <i>Aromatic: phenylalanine + tyrosine</i>	76,0	75,5	60	127	126
Треонин/ <i>Threonine</i>	38,0	37,4	40	95	94
Триптофан/ <i>Tryptophan</i>	9,0	10,1	10	90	101

Таблица 4. Жирнокислотный состав рационов фактического питания велосипедистов-шоссейников в разные сезонные периоды года

Table 4. Fatty acid content in seasonal actual diets of road cyclists

Жирная кислота Fatty acid	Фактический рацион питания/Actual diet			
	летне-осеннего сезона summer-autumn season		зимне-весеннего сезона winter-spring season	
	M±m, г/M±m, g	% от N*/% of N*	M±m, г/M±m, g	% от N*/% of N*
Сумма/Total	106,9±7,6	-10,1	137,6±8,2	+27,5
Насыщенные (Н)/Saturated (S)	64,0±4,8	+98,2	90,0±11,9	+178,6
Мононенасыщенные (МН)/Monounsaturated (MU)	31,7±2,3	-50,9	36,9±1,9	-43,4
Полиненасыщенные (ПН)/Polyunsaturated (PU)	11,2±1,0	+3,9	10,6±0,8	-1,9
В том числе:				
линолевая/incl. linoleic	10,6±1,1	+6,0	9,2±0,9	-8,0
линоленовая/linolenic	0,57±0,02	+14,1	0,43±0,05	-14,2
арахидоновая/arachidonic	0,26±0,01	-48,0	0,48±0,03	-4,0
Соотношение: Н : Мн : Пн** Ratio: H : MU : PU	60:30:10	-	65:27:8	-
ПН : Н*** / PU : S****	0,18	-	0,12	-
Линолевая : линоленовая**** Linoleic : linolenic****	18:1	-	21:1	-

Примечание. * – за норму (N) принято рекомендуемое количество жирных кислот в пересчете на калорийность рационов; «-» – дефицит; «+» – избыток жирных кислот в рационах; рекомендуемые соотношения: ** – 30:60:10; *** – 0,3–0,4; **** – 8:1–10:1.
Note. * – for norm is the recommended amount of fatty acids in terms of the calorie content of the rations; “-” – deficiency; “+” – excess of fatty acids in diets; recommended ratios: ** – 30:60:10; *** – 0.3–0.4; **** – 8:1–10:1.

Сбалансированность жиров различного происхождения в изучаемых рационах зимне-весеннего сезона составляет всего 40,7%; в летне-осеннем этот показатель увеличивается в среднем до 66,7%. Вследствие такого дисбаланса ПС жирных кислот выявил еще более низкий результат (19,0% в зимне-весеннем сезоне и 58,6% в сезоне лето-осень). Как видно из табл. 4, наиболее существенный дисбаланс жирнокислотного состава наблюдался в соотношении насыщенных : мононенасыщенных : полиненасыщенных жирных кислот. При этом насыщенные жирные кислоты, независимо от сезона, находились в избытке, особенно когда речь шла о фактических рационах в период зима-весна. Потребление мононенасыщенных жирных кислот в течение всего года было дефицитным. Содержание полиненасыщен-

ных жирных кислот в разные периоды года практически соответствовало нормам, но при этом в дефиците была арахидоновая кислота, особенно в летне-осеннем периоде (48%). Однако, учитывая возможность синтеза этой жирной кислоты из линоленовой, можно предполагать, что в процессе метаболизма этот дефицит будет несколько нивелирован.

Таким образом, дисбаланс в жирнокислотном составе рационов питания велосипедистов-шоссейников обусловлен прежде всего избыточным потреблением насыщенных и сниженным количеством мононенасыщенных жирных кислот. При этом суммарное содержание полиненасыщенных жирных кислот не влияет на показатель сбалансированности жирового компонента в изучаемых рационах, поскольку их количество коле-

Таблица 5. Среднесуточное потребление витаминов велосипедистами при организованном питании в разные сезонные периоды года

Table 5. Average daily intake of vitamins by cyclists in different seasonal periods of the year

Витамин Vitamin	Содержание в рационах/Content in daily rations			
	летне-осеннего сезона/summer-autumn season		зимне-весеннего сезона/winter-spring season	
	M±m, мг/M±m, mg	% от N*/% of N*	M±m, мг/M±m, mg	% от N*/% of N*
Витамин А, ретиноловый эквивалент Vitamin A, retinol equivalent	2,73±0,13	-22,0	2,00±0,10	-33,4
Ретинол/Retinol	2,11±0,11	+83,5	1,77±0,14	-41,0
Тиамин/Thiamine	2,00±0,09	-37,5	1,92±0,06	-40,0
Рибофлавин/Riboflavin	2,11±0,03	-47,5	2,38±0,12	-40,5
Ниацин, ниациновые эквиваленты Niacin, niacin equivalents	45,6±2,3	+75,3	47,5±2,0	+76,1
Ниацин/Niacin	25,6±2,0	-1,6	24,2±2,0	-6,9
Аскорбиновая кислота/Ascorbic acid	184±15	-8,0	78±9	-61,1

Примечание. * – за норму (N) принято рекомендуемое количество витаминов в пересчете на калорийность рациона.
Note. * – the recommended amount of vitamins in terms of the calorie content of the diet is taken.

блется в пределах отклонений от допустимых значений. Следует обратить внимание на низкую сбалансированность линолевой и линоленовой жирных кислот за счет преобладания линолевой кислоты. Это требует дополнительно введения в меню растительных масел с высоким содержанием линоленовой кислоты [20].

Результаты оценки содержания витаминов в фактических рационах питания спортсменов, представленные в табл. 5, показали их значительные сезонные колебания. В первую очередь это касается витамина С, существенный недостаток которого выявлялся в зимне-весенний период. В рационах зимне-весеннего периода обнаруживался дефицит витамина А в виде суммы ретиноловых соединений, который составил около $\frac{1}{3}$, а в летне-осенний сезон – 22,0%. Кроме этого, в зимних и весенних рационах было нарушено соотношение собственно ретинола и β -каротина, что и стало причиной такого недостатка суммы ретиноловых соединений при достаточно высоком их абсолютном количестве.

Величины среднесуточного потребления остальных исследуемых витаминов в меньшей степени зависят от сезонов года. Так, для рационов всех периодов был характерен дефицит тиамина и рибофлавина, который составил около 40% в рационах как летне-осеннего, так и зимне-весеннего сезона.

При оценке обеспеченности фактических рационов питания велосипедистов ниацином учитывалось его образование из аминокислоты триптофана (из 60 мг триптофана синтезируется 1 мг ниацина). Как показали расчеты, потребление витамина РР в ниациновых эквивалентах было выше рекомендуемого в течение всего года.

При оптимизации рационов по содержанию витаминов необходимо учитывать количество в их составе белка, дефицит которого оказывает отрицательное влияние на интенсивность ассимиляции, ретенции и депониро-

вания, а также принимать во внимание участие многих витаминов в образовании коферментных форм того или иного витамина [21, 22].

Минеральный состав рационов велосипедистов-шоссейников, представленный в табл. 6, независимо от времени года отличался сниженным содержанием изучаемых макро- и микроэлементов, исключение составляют только натрий, дефицит которого легко возмещается потреблением хлористого натрия, и калий, содержание которого близко к оптимальным значениям [23].

Особенно значительные отклонения от нормы в рационах организованного питания обнаруживает кальций, в частности молочный, являющийся основным источником биодоступного для организма человека данного минерального вещества (принято считать оптимальным его суточное потребление не менее 400–500 мг). Что касается железа, то абсолютное содержание его в рационах высоко. Однако если характеризовать уровень потребляемого железа по его происхождению, то с растительной пищей поступает в организм его большая часть, в то время как содержание гемового железа в рационах составляет около 2,8–3,3 мг/сут. Известно, что степень усвоения железа в организме в значительной степени зависит от его природы и колеблется в довольно широких пределах: от 1% при растительной диете до 10–30% при потреблении продуктов животного происхождения [24]. Варьирует даже уровень биодоступности железа из различных продуктов животного происхождения, следовательно, по суммарному содержанию этого элемента в рационах питания нельзя в полной мере судить о количестве всосавшегося и усвоенного в организме железа.

Изучение сбалансированности отдельных компонентов минерального спектра позволило установить серьезные нарушения в соотношении кальция и фосфора, которое в среднесуточных фактических

Таблица 6. Среднесуточное потребление минеральных веществ велосипедистами при организованном питании

Table 6. Average daily intake of minerals by cyclists in different seasonal periods of the year

Минеральные вещества <i>Minerals</i>	Содержание в рационах/ <i>Content in daily rations</i>			
	летне-осеннего сезона/ <i>summer-autumn season</i>		зимне-весеннего сезона/ <i>winter-spring season</i>	
	<i>M±m, мг/M±m, mg</i>	% от N*/% of N*	<i>M±m, мг/M±m, mg</i>	% от N*/% of N*
Натрий/ <i>Sodium</i>	10601±30	+6,0	9410±51	-6,0
Калий/ <i>Potassium</i>	4665±91	+1,3	4482±220	-3,3
Соотношение Na : K**/ <i>Na : K** ratio</i>	1:2	–	1:2	–
Кальций/ <i>Calcium</i>	877±20	-48,8	1263±140	-25,9
В том числе молочный/ <i>incl. lactic</i>	108±9	-73,0	309±10	-22,7
Магний/ <i>Magnesium</i>	470±16	-21,6	491±35	-18,3
Фосфор/ <i>Phosphorus</i>	1843±96	-36,4	2010±179	-19,6
Железо/ <i>Iron</i>	31,2±1,8	-13,7	32,0±2,9	-9,7
В том числе гемовое/ <i>Incl. heme</i>	2,8±1,0	–	3,3±0,7	–
Соотношение Ca : Mg : P*** <i>Ca : Mg : P*** ratio</i>	1:0,5:2,0	–	1:0,4:1,6	–

Примечание. * – за норму (N) принято рекомендуемое количество минеральных элементов в пересчете на калорийность рациона и рекомендуемые соотношения: ** – 1:2; *** – 1:0,5:1,5.

Note. * – the norm (N) is the recommended amount of mineral elements (in terms of the calorie content of the diet) and recommended ratios: ** – 1:2; *** – 1:0.5:1.5.

рационах достигает 1:2, а в отдельных суточных рационах имело еще более значительные колебания (1:2,5), в то время как сбалансированность этих макроэлементов определяется соотношением 1:1,5. Эти данные указывают на дисбаланс в минеральном составе рационов питания обследованного контингента спортсменов, что может привести к снижению специальной работоспособности.

Заключение

Анализ адекватности фактического питания велосипедистов-шоссейников в условиях тренировочных сборов летне-осеннего и зимне-весеннего сезонов свидетельствует о нарушениях принципов рационального сбалансированного питания на всех этапах подготовки, несмотря на соответствие средней величины энергопотребления энерготратам. При изучении структуры фактического питания установлены серьезные нарушения

сбалансированности как основных, так и эссенциальных пищевых веществ, особенно в зимне-весеннем периоде. По результатам выявленных нарушений для каждого спортсмена разработаны рекомендации с учетом его индивидуальных особенностей и этапа подготовки.

Оптимизация питания спортсменов на учебно-тренировочных спортивных базах должна проводиться с учетом спортивной специализации, специфики периодов годичного тренировочного цикла, которые существенно различаются по энергетической направленности и суточным энерготратам.

Для спортсменов, специализирующихся в велосипедных шоссейных гонках, особое значение при составлении рационов необходимо уделять сбалансированности витаминов и макро- и микроэлементов, которые обеспечивают регуляцию метаболических параметров и механизмов биоэнергетики в условиях тренировочных нагрузок, направленных на совершенствование аэробной выносливости, что будет способствовать росту спортивных результатов и реадaptации организма.

Сведения об авторах

Артемьева Надежда Константиновна (Nadezhda K. Artemyeva) – доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой биохимии, биомеханики и естественнонаучных дисциплин ФГБОУ ВО КГУФКСТ (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: nkartem@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-6058-3610>

Истомин Александр Викторович (Aleksander V. Istomin) – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела здорового и безопасного питания Института комплексных проблем гигиены ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана» Роспотребнадзора (Москва, Российская Федерация)

E-mail: erisman-istomin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7150-225X>

Лавриченко Светлана Петровна (Svetlana P. Lavrichenko) – кандидат биологических наук, заведующий кафедрой адаптивной физической культуры ФГБОУ ВО КГУФКСТ (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: slavrichenko@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9681-0918>

Колесникова Анна Александровна (Anna A. Kolesnikova) – кандидат биологических наук, доцент кафедры биохимии, биомеханики и естественнонаучных дисциплин ФГБОУ ВО КГУФКСТ (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: calan@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2500-9602>

Алдарова Любовь Максимовна (Lyubov M. Aldarova) – старший преподаватель кафедры биохимии, биомеханики и естественнонаучных дисциплин ФГБОУ ВО КГУФКСТ (Краснодар, Российская Федерация)

E-mail: laldarova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8265-3387>

Литература

1. Кобелькова И.В., Мартинчик А.Н., Кешабянц Э.Э., Денисова Н.Н., Пескова Е.В., Выборная К.В. и др. Анализ рациона питания членов мужской сборной команды России по водному поло в соревновательный период // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 2. С. 50–57. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10017>
2. Тутельян В.А., Гаппаров М.М., Батулин А.К., Никитюк Д.Б., Орджоникидзе З.Г., Поздняков А.Л. О роли индивидуализации питания в спорте высших достижений // Вопросы питания. 2011. Т. 80, № 5. С. 78–82.
3. Cox G.R., Mujika I., van den Hoogenband C.R. Nutritional recommendations for water polo // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2014. Vol. 24, N 4. P. 382–391. DOI: <https://doi.org/10.1123/jnsm.2014-0003>
4. Nutrition for Aquatic Athletes. URL: http://www.fina.org/sites/default/files/nutrition_for_aquatic_athletes_booklet_v5_final.pdf
5. Борисова О.О. Питание спортсменов: зарубежный опыт и практические рекомендации. Москва: Советский спорт, 2007. 132 с.
6. Раджабканиев Р.М., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Выборная К.В., Коленцова В.М. Содержание некоторых витаминов в рационе питания и сыворотке крови высококвалифицированных спортсменов // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 5. С. 43–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10052>
7. Кешабянц Э.Э., Денисова Н.Н., Погожева А.В., Мартинчик А.Н. Оценка фактического питания и пищевого статуса спортсменов циклических видов спорта // Спортивная медицина: наука и практика. 2019. № 2. С. 39–45.

8. Мартинчик А.Н. Алгоритм рационального питания спортсменов // Медицина и спорт. 2005. № 1. С. 34–35.
9. Алимов А.М., Закирова Л.А. Химия пищи. Казань : ФГБОУ ВО КГАВМ, 2018. 55 с.
10. Артемьева Н.К., Артемьев А.В. Автоматизированная система моделирования продуктов функционального питания «Диета ФП». Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2004611344 от 01.06.2004. РОСАПО.
11. Скурихин И.М., Тутельян В.А. Таблицы химического состава и калорийности российских продуктов питания : справочник. Москва : ДеЛи принт, 2007. 276 с.
12. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва : МедиаСфера, 2006. 312 с.
13. Гаппарова К.М., Никитюк Д.Б., Зайнудинов З.М., Церех А.А., Чехонина Ю.Г., Голубева А.А. и др. Особенности пищевого статуса, антропометрических и клинико-биохимических показателей у профессиональных спортсменов, занимающихся различными видами спорта // Вопросы питания. 2011. Т. 80, № 6. С. 76–81.
14. Мартинчик А.Н. Функции питания в спорте: проблемы и пути реализации: спортсмен и питание // Медицина и спорт. 2004. № 1. С. 13–16.
15. Солодков А.С. Особенности утомления и восстановления спортсменов // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. 2013. № 6 (100). С. 130–143.
16. Скальный А.В., Орджоникидзе З.Г., Катулин А.Н. Питание в спорте: макро- и микроэлементы. Москва : Городец, 2005. 144 с.
17. Кашапов Р.И., Кашапов Р.Р. Особенности питания спортсменов-стайеров в циклических видах спорта // Вопросы питания. 2019. Т. 88, № 6. С. 12–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10060>
18. Schwingshackl L., Hoffmann G., Lampousi A.M., Krippel S., Iqbal K., Schwedhelm C. et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies // Eur. J. Epidemiol. 2017. Vol. 32, N 5. P. 363–375. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0246-y>
19. Азизбекян Г.А., Никитюк Д.Б., Поздняков А.Л., Зилова И.С., Выборная К.В. Принципы оптимального питания спортсменов различных специализаций // Вопросы питания. 2010. Т. 79, № 4. С. 67–71.
20. Артемьева Н.К. Некоторые аспекты повышения энергетических потенциалов организма спортсменов // Теория и практика физической культуры. 2000. № 3. С. 21–25.
21. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Витаминная обеспеченность взрослого населения Российской Федерации: 1987–2017 гг. // Вопросы питания. 2018. Т. 87, № 4. С. 62–68. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10043>
22. Коденцова В.М., Вржесинская О.А., Рисник Д.В., Никитюк Д.Б., Тутельян В.А. Обеспеченность населения России микронутриентами и возможности ее коррекции. Состояние проблемы // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 4. С. 113–124. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067>
23. Здоровое питание. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
24. Рахманов Р.С., Кузнецова Л.В., Блинова Т.В., Страхова Л.А., Царяпкин В.Е. Витаминно-минеральный статус спортсменов-гребцов в период тренировочно-соревновательного цикла // Вопросы питания. 2013. № 4. С. 76–81.

References

1. Kobel'kova I.V., Martinchik A.N., Keshabyants E.E., Denisova N.N., Peskova E.V., Vybornaya K.V., et al. An analysis of the diet of members of the Russian national men's water polo team during the sports training camps. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (2): 50–7. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10017> (in Russian)
2. Tutelyan V.A., Gapparov M.M., Baturin A.K., Nikityuk D.B., Ordzhonikidze Z.G., Pozdnyakov A.L. On the significance of the individual nutrition for top athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (5): 78–82. (in Russian)
3. Cox G.R., Mujika I., van den Hoogenband C.R. Nutritional recommendations for water polo. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2014; 24 (4): 382–91. DOI: <https://doi.org/10.1123/ij.snem.2014-0003>
4. Nutrition for Aquatic Athletes. URL: http://www.fina.org/sites/default/files/nutrition_for_aquatic_athletes_booklet_v5_fi_nal.pdf
5. Borisova O.O. Nutrition of athletes: foreign experience and practical recommendations. Moscow: Sovetsky sport, 2007: 132 p. (in Russian)
6. Radzhabkadiyev R.M., Vrzhesinskaya O.A., Beketova N.A., Kosheleva O.V., Vybornaya K.V., Kodentsova V.M. Content of some vitamins in food ration and blood serum of professional athletes. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (5): 43–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10052> (in Russian)
7. Keshabyants E.E., Denisova N.N., Pogozheva A.V., Martinchik A.N. Evaluation of the actual nutrition and nutritional status of cyclic sports athletes. *Sportivnaya meditsina: nauka i praktika* [Sports Medicine: Science and Practice]. 2019; (2): 39–45. (in Russian)
8. Martinchik A.N. Algorithm of rational nutrition for athletes. *Meditsina i sport* [Medicine and Sports]. 2005; (1): 34–5. (in Russian)
9. Alimov A.M., Zakirova L.A. Food chemistry. Kazan': FGBOU VO KGAVM, 2018: 55 p. (in Russian)
10. Artem'eva N.K., Artem'ev A.V. Automated system for modeling functional food products «FP Diet». Certificate of official registration of a computer program No. 2004611344. RF. ROSAPO. 2004 (in Russian)
11. Skurihin I.M., Tutelyan V.A. Tables of the chemical composition and calorie content of Russian food products: A guide. Moscow: DeLi print, 2007: 276 p. (in Russian)
12. Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Using the STATISTICA Application Package. Moscow: MediaSfera, 2006: 312 p. (in Russian)
13. Gapparova K.M., Nikityuk D.B., Zaynutdinov Z.M., Tserekh A.A., Chekhonina Yu.G., Golubeva A.A., et al. Food status peculiarities, anthropometric, clinical and biochemical indices at professional sportsmen. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2011; 80 (6): 76–81. (in Russian)
14. Martinchik A.N. Nutritional functions in sports: problems and ways of implementation: athlete and nutrition. *Meditsina i sport* [Medicine and Sports]. 2004; (1): 13–6. (in Russian)
15. Solodkov A.S. Features of fatigue and recovery of sportsmen. *Uchenye zapiski universiteta imeni P.F. Lesgafta* [Scientific Notes of University Named P.F. Lesgaft]. 2013; (6): 130–43. (in Russian)
16. Skal'niy A.V., Ordzhonikidze Z.G., Katulin A.N. Nutrition in sports: macro- and microelements. Moscow: Gorodets, 2005: 144 p. (in Russian)
17. Kashaпов R.I., Kashaпов R.R. Features of nutrition for athletes in cyclic endurance sports. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2019; 88 (6): 12–21. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10060> (in Russian)
18. Schwingshackl L., Hoffmann G., Lampousi A.M., Krippel S., Iqbal K., Schwedhelm C., et al. Food groups and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol.* 2017; 32 (5): 363–75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10654-017-0246-y>
19. Azizbekyan G.A., Nikityuk D.B., Pozdnyakov A.L., Ziлова I.S., Vybornaya K.V. Principles of optimal nutrition of sportsmen in various kinds of sport. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2010; 79 (4): 67–71. (in Russian)
20. Artem'eva N.K. Some aspects of increasing the energy potentials of the body of athletes. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury* [Theory and Practice of Physical Culture]. 2000; (3): 21–5. (in Russian)
21. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Vitamin status of adult population of the Russian Federation: 1987–2017. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (4): 62–8. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10043> (in Russian)
22. Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A., Risnik D.V., Nikityuk D.B., Tutelyan V.A. Micronutrient status of population of the Russian Federation and possibility of its correction. State of the problem. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (4): 113–24. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2017-00067> (in Russian)
23. Healthy eating. URL: <http://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
24. Rakhmanov R.S., Kuznetsova L.V., Blinova T.V., Strakhova L.A., Tsaryapkin V.E. Vitamin and mineral status of oarsmen during the training-competition cycles. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2013; (4): 76–81. (in Russian)

Для корреспонденции

Макаренко Мария Андреевна – младший научный сотрудник
лаборатории химии пищевых продуктов ФГБУН «ФИЦ питания
и биотехнологии»

Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва,

Устьинский проезд, д. 2/14

Телефон: (495) 698-57-36

E-mail: dragon.soul1992@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1688-6304>

Макаренко М.А., Малинкин А.Д., Бессонов В.В., Боков Д.О.

Определение эфиров монохлорпропандиола и глицидиловых эфиров методом длительной щелочной переэтерификации с газовой хроматографией с тандемным масс-спектрометрическим детектированием в пищевых растительных маслах и масложировых продуктах

Alkaline transesterification
CG-MS/MS method
of monochloropropanediol
and glycidyl esters'
determination in some edible
fats, oils and fat blends
on Russian market

Makarenko M.A., Malinkin A.D.,
Bessonov V.V., Bokov D.O.

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

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

Сложные эфиры 3-монохлорпропандиола (3-МХПД), 2-монохлорпропандиола (2-МХПД) и глицидола с жирными кислотами преимущественно образуются в процессе высокотемпературной обработки или очистки пищевых масел и масложировых продуктов, хотя могут присутствовать и в неочищенных маслах. Свободные формы, образующиеся при гидролизе данных эфиров в ходе пищеварительных процессов, могут оказывать негативное влияние на здоровье человека, поэтому существует необходимость в мониторинге содержания этих веществ в различных продуктах масложирового производства.

Финансирование. Работа выполнена при финансировании РФФ (грант 19-76-30014).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Макаренко М.А., Малинкин А.Д., Бессонов В.В., Боков Д.О. Определение эфиров монохлорпропандиола и глицидиловых эфиров методом длительной щелочной переэтерификации с газовой хроматографией с тандемным масс-спектрометрическим детектированием в пищевых растительных маслах и масложировых продуктах // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 113–122. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10084

Статья поступила в редакцию 15.07.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The research was funded by the Russian Science Foundation (grant 19-76-30014).

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest

For citation: Makarenko M.A., Malinkin A.D., Bessonov V.V., Bokov D.O. Alkaline transesterification CG-MS/MS method of monochloropropanediol and glycidyl esters' determination in some edible fats, oils and fat blends on Russian market. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 113–22. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10084 (in Russian)

Received 15.07.2020. **Accepted** 20.11.2020.

Цель исследования – определение эфиров монохлорпропандиолов и глицидола в пересчете на свободную форму в некоторых пищевых растительных маслах и масложировых продуктах, представленных на российском рынке.

Материал и методы. Исследовано 55 образцов растительных масел различного происхождения и очистки, включая жиры специального назначения, эмульсионные немолочные жировые продукты и маргарины. Эфиры монохлорпропандиолов и глицидола определяли методом длительной щелочной перэтерификации и газовой хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС/МС).

Результаты. Среди исследованных продуктов наибольшее содержание 3-МХПД, 2-МХПД и глицидола было отмечено в составных жировых продуктах: <0,10–5,03, <0,10–2,50 и 0,15–11,17 мг/кг соответственно. Содержание 3-МХПД, 2-МХПД и глицидола в пальмовых маслах и фракциях составило <0,10–6,61, <0,10–2,69 и <0,10–6,29 мг/кг. Содержание глицидола в подсолнечных маслах варьировало от <0,01 до 1,19 мг/кг, 3-МХПД – от <0,01 до 2,47 мг/кг, а 2-МХПД – от <0,10 до 0,67 мг/кг. В нерафинированных и оливковых маслах эфиры монохлорпропандиолов и глицидола практически отсутствовали.

Заключение. Обнаруженные концентрации эфиров монохлорпропандиолов и глицидиловых эфиров показывают важность контроля содержания этих соединений в пищевых маслах и жирах, поступающих на рынок в качестве как готовых продуктов, так и ингредиентов. Отмечена необходимость разработки и внедрения технологических мер по предотвращению образования эфиров монохлорпропандиолов и глицидиловых эфиров в составных масложировых продуктах.

Ключевые слова: эфиры 3-монохлорпропандиола, эфиры глицидола, монохлорпропандиол, глицидол, пищевые масла, эмульсионные жировые продукты, пальмовое масло, фритюрный жир

Monochlorpropanediol fatty acid esters (MCPDE) and glycidyl fatty acid esters (GE) are mainly considered to be processing contaminants and their concentration can rise during high temperature refining and deodorization of edible oils. Free forms formed during digestive hydrolysis of esters such as 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD), 2-MCPD and glycidol can provoke a negative effect on human health. Therefore the quantitative determination of MCPDE and GE in edible oils, fats and fat blends is needed.

The aim – this manuscript deals with MCPDE and GE concentration measured as free 3-MCPD, 2-MCPD and glycidol in different edible oils, fats and fat blends of Russian market.

Material and methods. 55 edible oil and fat samples sold on Russian market including refined and non-refined oils and fat blends such as spreads, dairy fat replacers, and margarines have been analyzed. Slow alkaline transesterification method with GC-MS/MS was used.

Results. According to the data obtained, the highest concentrations of the contaminants were detected in fat blends: <0.10–5.03 mg/kg for 3-MCPD, <0.10–2.50 mg/kg for 2-MCPD and 0.15–11.17 mg/kg for glycidol. In palm oils and its fractions concentration of 3-MCPD was <0.10–6.61 mg/kg, 2-MCPD – <0.10–2.69 mg/kg and glycidol – <0.10–6.29 mg/kg. The content of glycidol in sunflower oils fluctuated in the range <0.10–1.19 mg/kg, 3-MCPD was <0.10–2.47 mg/kg, and 2-MCPD <0.10–0.67 mg/kg. Non-refined edible oils and olive oils had no or little MCPDE or GE.

Conclusion. In this work we indicate high importance of monitoring MCPDE and GE in edible oils and fats both as ready-to-eat products and as ingredients prior to the Russian market release. There is strong need in mitigation of these process contaminants during fat blends manufacturing.

Keywords: 3-monochlorpropanediol fatty acid esters, 2-monochlorpropanediol fatty acid esters, glycidyl fatty acid esters, MCPD, glycidol, GC-MS/MS, slow alkaline transesterification, edible fats and oils, fat blends, palm olein, frying fat

На сегодняшний день продукты масложирового производства востребованы при изготовлении большого ассортимента пищевых продуктов. Помимо пищевых однокомпонентных масел и жиров в производстве широко используются составные и эмульсионные масложировые продукты, а также жиры заданного состава и свойств. Большинство таких продуктов проходят сложную технологическую цепочку обработки сырья,

каждый этап которой может потенциально являться источником поступления или образования разного рода контаминантов. К таковым относятся и сложные эфиры монохлорпропандиола (МХПДЭ) и глицидиловые эфиры (ГЭ) с жирными кислотами. Первые представляют собой продукты взаимодействия ацилглицеридов [1] и ионов хлора [2–4], а вторые являются продуктами разложения главным образом диацилглицеридов [5]. В невысоких

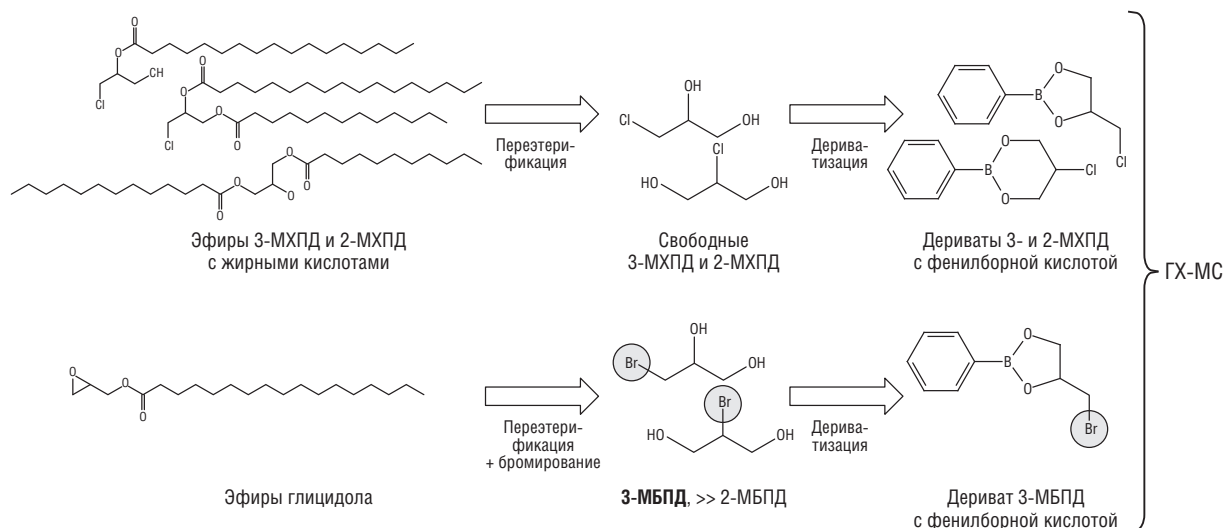
концентрациях эти соединения могут присутствовать в неочищенных пищевых маслах, однако их большая часть образуется под действием ряда технологических факторов, основным из которых является высокая температура обработки масел и жиров, характерная, например, для процессов рафинации, дезодорации и др. [6, 7]. Считается, что схожесть химической структуры с ацилглицеринами пищевых масел позволяет МХПДЭ и ГЭ при поступлении с пищей аналогично подвергаться действию кишечных липаз, высвобождая при этом 3-монохлорпропандиол (3-МХПД), 2-монохлорпропандиол (2-МХПД) и глицидол [8–11]. Хотя прямые токсикологические исследования по воздействию этих соединений на организм человека не проводились, считается, что потребление этих контаминантов может нести определенные риски для здоровья. Так, было показано, что 3-МХПД, вводимый самцам крыс внутривентриально в дозе 5 мг на 1 кг массы тела, вызывал у животных частичное или полное бесплодие [12], а в дозе до 100 мг на 1 кг массы тела индуцировал окислительный стресс в почках, яичках и головном мозге самцов мышей [13]. Глицидол в 13-недельных исследованиях на крысах вызывал снижение массы тела, гистопатологические нарушения в головном мозге и почках и в целом снижал выживаемость (дозы 200 или 400 мг на 1 кг массы тела). В 2-летних исследованиях глицидол индуцировал возникновение опухолевых заболеваний, неопухолевых и неопластических эффектов у самцов и самок крыс (дозы 37,5 и 75 мг на 1 кг массы тела) [14].

На основании результатов этих и других токсикологических исследований в 2000 г. Международное агентство по изучению рака (IARC) внесло 3-МХПД и глицидол в список «вероятных канцерогенов человека» с присвоением им категорий 2Б и 2А соответственно [15].

В 2017 г. была предварительно определена предельно допустимая величина суточного потребления 3-МХПД, равная 2 мкг на 1 кг массы тела (Европейское агентство по безопасности продуктов питания – EFSA) и 4 мкг на 1 кг массы тела (Объединенный экспертный комитет ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам – JECFA). Согласно EFSA разница в полученных значениях является следствием отличий в используемых этими организациями методах расчета [16]. В 2018 г. в Европейском союзе было введено нормирование содержания эфиров глицидола (в пересчете на свободную форму) в пищевых маслах и жирах, используемых для производства детского питания, на уровне 1,0 и 0,5 мг/кг масла соответственно [17]. В России эти же показатели были внесены в Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 г. № 132.

Введение нормирования предполагает наличие аттестованных методов анализа контролируемых соединений. Для целей рутинного исследования пищевых масел и жиров наиболее подходящим считается не прямое определение МХПДЭ и ГЭ в виде соответствующих свободных форм 3-МХПД, 2-МХПД и глицидола методом газовой хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием (ГХ-МС) [18]. Типичные подходы непрямого определения этих соединений подразумевают отщепление жирных кислот от всех МХПДЭ и ГЭ, дериватизацию полученных свободных форм и их анализ с помощью ГХ-МС. Схематично такой принцип приведен на рисунке.

На данный момент наиболее широко распространены 3 варианта непрямого определения [19, 20], один



Принцип определения суммарного содержания эфиров 3-монохлорпропандиола (3-МХПД), 2-монохлорпропандиола (2-МХПД) и глицидиловых эфиров в пищевых маслах и жирах

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Principle of indirect determination of fatty acid esters of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD), 2-monochloropropane-1,2-diol (2-MCPD) and glycidyl fatty acid esters in edible oils and fats

из них – метод длительной щелочной переэтерификации. Данный подход лежит в основе двух официальных методик, действующих на территории России: ГОСТ Р ИСО 18363-2-2019 «Жиры и масла животные и растительные. Определение содержания сложных эфиров жирных кислот монохлорпропандиолов (МХПД) и глицидола с применением ГХ/МС. Часть 1. Метод с использованием быстрой щелочной переэтерификации и измерения содержания 3-МХПД и дифференциальное измерение содержания глицидола» (метод ГХ-МС) и МУК 4.1.3547-19 «Определение содержания 3-монохлорпропандиола, 2-монохлорпропандиола и глицидола в пищевых растительных маслах и животных жирах» (метод ГХ-МС/МС). Последний с некоторыми изменениями и дополнениями был использован для изучения содержания эфиров монохлорпропандиолов и глицидола в пищевых растительных маслах и масложировых продуктах, представленных на российском рынке.

Материал и методы

Реактивы. В работе использовались следующие стандартные вещества: 3-монохлорпропан-1,2-диол (3-МХПД); 3-монобромпропан-1,2-диол (3-МБПД), 3-монобромпропан-1,2-диол-1,1,2,3,3-d5 (3-МБПД-d5), 1,2-дипальмитоил-3-монохлорпропандиол-1,1,2,3,3-d5 (1,2-ПП-3-МХПД-d5), 1,3-дипальмитоил-2-монохлорпропандиол-1,1,2,3,3-d5 (1,3-ПП-2-МХПД-d5), 1,2-дипальмитоил-3-монохлорпропандиол (1,2-ПП-3-МХПД), 1,3-дипальмитоил-2-монохлорпропандиол (1,3-ПП-2-МХПД), глицидил пальмитат, кислота фенолборная («Toronto Research Chemicals», Канада); 3-монохлорпропан-1,2-диол-1,1,2,3,3-d5 (3-МХПД-d5) («Sigma-Aldrich», США). Подготовку проб осуществляли с использованием следующих растворителей и реактивов: метанол, толуол, изооктан (для ВЭЖХ); вода, очищенная в системе MilliQ (Merck Millipore, США); натрия гидроксид, х.ч.; эфир диэтиловый, х.ч.; этилацетат, х.ч.; натрий бромистый, х.ч.; гексан, х.ч.; кислота ортофосфорная, х.ч.; универсальная индикаторная бумага; гелий (степень чистоты не менее 99,9999%).

Объекты исследования. Всего было исследовано 55 образцов масел различной очистки, включая подсолнечные, горчичные, кукурузные, оливковые, рисовое, виноградной косточки и конопляное масла, пальмовые масла и их фракции, а также жиры специального назначения (кондитерский жир и заменители молочного жира) и эмульсионные немолочные жировые продукты (маргарины, спреды). При необходимости и там, где это было возможно, жировую фазу отделяли от водной (процедура необходима для облегчения экстракции анализов). Для этого 2–3 г эмульсионного продукта отбирали в пластиковые пробирки, плотно закрывали крышками и помещали в сушильный шкаф при температуре 80 °С до расслоения жировой и водной фаз. Затем образцы центрифугировали и отбирали верхний слой для анализа.

Для проверки работоспособности методики и работы детектора готовили контрольные пробы. Для этого использовали нерафинированное оливковое масло первого отжима с предварительно измеренной концентрацией 3-МХПД, 2-МХПД и глицидола (<0,01 мг/кг каждого). В масло вносили 1,2-ПП-3-МХПД, 1,3-ПП-2-МХПД и глицидил пальмитат в толуоле так, чтобы конечная эквивалентная концентрация свободных 3-МХПД, 2-МХПД и глицидола составляла 1 мг/кг.

Подготовка проб. Около 100 мг масла, жира или жировой фракции эмульсионного жирового продукта помещали в пробирки А и Б объемом 15 см³. К пробе А добавляли по 50 мкм³ растворов 3-МХПД-d5 и 3-МБПД-d5 с концентрацией каждого 10 мкг/см³ в метаноле. В пробу Б вносили 100 мкм³ совместного раствора 1,2-ПП-3-МХПД-d5 и 1,3-ПП-2-МХПД-d5 с концентрацией каждого 5 мкг/см³ в толуоле. Далее подготовка проб А и Б не отличалась. К пробам добавляли 600 мкм³ диэтилового эфира, интенсивно перемешивали на орбитальном шейкере «IKA-WERKE VF2» (IKA-WERKE, Германия) и помещали в морозильную камеру на -25 °С на 30 мин. Затем, не размораживая проб, вносили 500 мкм³ NaOH в метаноле (концентрация 2,5 мг/см³) и снова помещали в морозильную камеру на -25 °С на ≥16 ч. После этого, строго не размораживая проб, вносили 600 мкм³ подкисленного водного раствора бромида натрия (55 г NaBr помещали в мерную колбу вместимостью 100 см³, доводили до метки водой и вносили 330 мкм³ концентрированной ортофосфорной кислоты) и перемешивали. Затем верхний слой упаривали без нагревания на центрифужном концентраторе Vacufuge plus (Eppendorf, Германия). К пробам добавляли 600 мкм³ гексана, перемешивали и после разделения фаз верхний слой удаляли. Промывку гексаном повторяли. Затем к пробам добавляли 900 мкм³ смеси диэтиловый эфир : этилацетат (4:6 об : об), перемешивали и дожидались разделения фаз. После этого верхний слой переносили в пробирки объемом 15 см³. Экстракцию повторяли. Затем объединенные экстракты упаривали без нагревания. После этого в пробы вносили 1 см³ раствора фенолборной кислоты в диэтиловом эфире (1 г фенолборной кислоты помещали в мерную колбу вместимостью 50 см³, вносили 100 мкм³ воды и доводили до метки диэтиловым эфиром), оставляли их на 15 мин и затем упаривали без нагревания досуха. К пробам приливали 1 см³ изооктана, осадок разбивали с помощью ультразвуковой ванны SONOREX (Bandelin, Германия) и вместе с изооктаном переносили в микропробирки объемом 2 см³. Микропробирки центрифугировали при 14 500 rpm в течение 5 мин на центрифуге «Centrifuge-5424» (Eppendorf, Германия), затем 200 мкм³ чистой надосадочной жидкости отбирали в вials для газового хроматографа.

Проведение анализа. Разделение и детектирование анализов проводили на газовом хроматографе Agilent Technologies 7890A, оснащенный автоматическим пробоотборником и тройным квадрупольным масс-селективным детектором Agilent Technologies 7000C (Agilent, США). Использовалась хроматогра-

Таблица 1. Параметры режима мониторинга выбранных реакций

Table 1. Multiple reaction monitoring settings used in the work

Аналит Analyte	Ион-предшественник, m/z Precursor ion, m/z	Ион-фрагмент, m/z Fragment ion, m/z	Энергия соударения, eV Collision energy, eV	Временной сегмент Time segment
3-монохлорпропан-1,2-диол <i>3-monochloropropane-1,2-diol</i>	196*	147*	10	15,0– 18,4 мин
	196	91	25	
3-монохлорпропан-1,2-диол-1,1,2,3,3-d5 <i>3-monochloropropane-1,2-diol-1,1,2,3,3-d5</i>	201*	150*	10	
	201	93	25	
2-монохлорпропан-1,2-диол <i>2-monochloropropane-1,2-diol</i>	196*	104*	25	18,4– 19,5 мин
	196	91	15	
2-монохлорпропан-1,3-диол-1,1,2,3,3-d5 <i>2-monochloropropane-1,3-diol-1,1,2,3,3-d5</i>	201*	107*	10	
	201	104	20	
3-монобромпропан-1,2-диол <i>3-monobromopropane-1,2-diol</i>	242*	147*	10	19,5– 23,0 мин
	242	91	25	
3-монобромпропан-1,2-диол-1,1,2,3,3-d5 <i>3-monobromopropane-1,2-diol-1,1,2,3,3-d5</i>	247*	150*	10	
	247	93	25	

Примечание. Пары ионов, помеченные знаком «*», использовались для количественного расчета, остальные – в качестве подтверждающих.

Note. Ion pairs with mark "*" were used for quantitation, remaining ions were confirmative

фическая колонка HP-5 MS [с фазой (5%-фенил)-метилполисилоксан, 30 м × 0,25 мм × 0,25 мкм] (Agilent, США). Использовали следующие параметры работы хромато-масс-спектрометра: начальная температура работы термостата 60 °С, затем подъем со скоростью 5 °С/мин до 190 °С, затем подъем со скоростью 20 °С/мин до 280 °С, задержка 5 мин, по окончании 300 °С 5 мин. Температура инжектора 250 °С, режим работы без деления потока, вводимый объем пробы 1 мм³. Газ-носитель гелий, скорость потока 1,2 см³/мин в постоянном режиме. Температура интерфейса 280 °С, температура источника 230 °С, температура квадруполя 150 °С. Тройной квадруоль настраивали для работы в режиме мониторинга выбранных реакций (MRM). Для этого использовали параметры переходов и энергий соударения, представленные в табл. 1.

Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения Agilent MassHunter Qualitative Analysis B.06.00 и Agilent MassHunter Quantitative Analysis B.06.00, расчеты проводили согласно МУК 4.1.3547-19 «Определение содержания 3-монохлорпропандиола, 2-монохлорпропандиола и глицидола в пищевых растительных маслах и животных жирах», обработку результатов проводили в Microsoft Excel 2010.

Результаты и обсуждение

В данной работе содержание сложных эфиров 3-МХПД, 2-МХПД и глицидиловых эфиров в пересчете на соответствующие свободные формы определяли методом медленной щелочной переэтерификации при

пониженной температуре с дериватизацией фенилборной кислотой и тандемным масс-спектрометрическим детектированием. С помощью данного метода была проанализирована группа образцов пищевых масел, жиров и масложировых продуктов, представленных на российском рынке. В табл. 2 отражены данные по типам исследованных масел и полученные результаты по содержанию исследуемых контаминантов.

Известно, что образование глицидиловых эфиров жирных кислот является более энергоемким процессом, чем образование эфиров МХПД [21], и поэтому происходит главным образом при высокотемпературной обработке растительных масел, такой как дезодорация [5]. Практически все исследованные подсолнечные масла были рафинированными и дезодорированными, тем не менее обнаруженное количество глицидола в них не превышало запланированного¹ норматива 1 мг/кг для пищевых растительных масел, а полученные значения лежали в диапазоне от условного отсутствия (<0,1 мг/кг) до 0,61 мг/кг. Количество 3-МХПД в этих маслах в основном было меньше количества глицидола (медианы 0,26 и 0,36 мг/кг соответственно), при этом максимальное содержание 3-МХПДЭ в пересчете на свободную форму составило 1,85 мг/кг в подсолнечном масле неизвестной очистки. Количество 2-МХПДЭ было примерно в 2 раза меньше, чем 3-МХПДЭ, и колебалось в диапазоне от <0,10 до 0,67 мг/кг.

Пальмовые масла обычно характеризуются высоким содержанием диглицеридов жирных кислот [22]. Диглицериды считаются основным предшественником при образовании ГЭ [23] и одним из предшественников образования МХПДЭ [22], поэтому в пальмовых маслах

¹ Решением Коллегии Евразийской экономической комиссии от 6 августа 2019 г. № 132 данный показатель внесен в Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю), предусматривающие установление нормативов глицидиловых эфиров жирных кислот и глицидола в пищевой продукции, в том числе в растительных маслах.

Таблица 2. Содержание эфиров монохлорпропандиола и глицидиловых эфиров в пересчете на свободные формы в различных пищевых маслах (мг/кг)
 Table 2. The content of fatty acid esters of 3-monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD), 2-monochloropropane-1,3-diol (2-MCPD) and glycidyl esters as free MCPD and glycidol in some edible oils on Russian market (in mg/kg)

№	Дата выработки Manufacturing date	Очистка (способ получения масла) Oil processing	Описание Description	Жирность, % Fat content	3-монохлорпропан-1,2-диол 3-monochloropropane-1,2-diol			2-монохлорпропан-1,2-диол 2-monochloropropane-1,2-diol			Глицидол Glycidol		
					M	RSD	R, %	M	RSD	R, %	M	RSD	R, %
Подсолнечные масла/Sunflower oils													
1	2019	РДВ/РДВ	Высокоолеиновое для фритюра, свежее High oleic for deep-frying, not used	-	<0,10	-	93	<0,10	-	80	0,53 ¹	0,18	59
2	2019	РДВ/РДВ	Высокоолеиновое для фритюра, после фритюра High oleic for deep-frying, used	-	0,76	0,11	93	0,42	0,15	80	0,55 ¹	0,16	59
3	2019	РДО/РДВ	-	-	0,22	0,04	93	0,14	0,09	80	0,29 ¹	0,02	59
4	2019	РДВ/РДВ	-	-	<0,10	-	96	<0,10 ¹	-	60	0,41	0,13	105
5	-	РД/РД	-	-	0,19	0,00	96	<0,10 ¹	-	60	0,53	0,04	105
6	-	РДВ/РДВ	-	-	0,62	0,06	90	<0,10	-	81	0,47	0,06	79
7	-	-	-	-	1,85	0,05	84	0,67	0,18	81	0,58	0,05	78
8	-	РД/РД	-	-	<0,10	-	90	<0,10 ¹	-	42	0,29 ²	-	82
9	2019	РДВ/РДВ	-	-	0,12	0,04	90	<0,10 ¹	-	42	<0,10	-	82
10	2019	РДВ/РДВ	-	-	0,26	0,02	97	<0,10	-	87	0,61	0,05	125
11	-	-	С добавлением оливкового/With olive oil	-	<0,10	-	97	<0,10	-	87	0,18	0,04	125
12	-	РДВ/РДВ	-	-	<0,10	-	91	<0,10	-	81	0,34 ¹	0,03	58
Пальмовые масла и фракции/Palm oils and fractions													
1	2019	РД/РД	Пальмовый олеин/Palm olein	-	2,41	0,41	93	1,35	0,46	80	0,83 ¹	0,11	59
2	2019	РД/РД	Пальмовый олеин после фритюра ³ /Palm olein after deep frying ³	-	6,61	0,76	93	2,69	1,56	80	0,63 ¹	0,16	59
3	-	РДО/РДВ	Пальмовый стеарин/Palm stearin	-	1,67	0,22	91	0,73	0,08	89	0,87	0,22	74
4	-	РДО/РДВ	Пальмовый стеарин/Palm stearin	-	<0,10	-	91	<0,10	-	89	0,12	0,17	74
5	-	РДО/РДВ	Пальмовый олеин/Palm olein	-	3,56	0,06	91	1,52	0,02	89	0,65	0,13	74
6	-	РДО/РДВ	Пальмовое масло/Palm fat	-	3,62	0,04	91	1,58	0,05	89	0,60	0,13	74
7	-	РДО/РДВ	Пальмовое масло/Palm fat	-	<0,10	-	91	<0,10	-	89	<0,10	-	74
8	-	РДО/РДВ	Пальмовое масло/Palm fat	-	0,17	0,13	91	<0,10	-	89	0,26	0,15	74
9	2019	РДО/РДВ	Пальмовое масло/Palm fat	99,9	0,95	0,04	88	0,42	0,02	96	1,38 ⁴	0,40	98
10	-	РД/РД	Пальмовое масло/Palm fat	-	2,36	0,13	88	1,09	0,04	96	6,29 ⁴	2,66	98
Другие растительные масла/Other vegetable oils													
1	2019	Н/УР	Горчичное/Mustard	-	<0,10	-	96	<0,10 ¹	-	60	<0,10	-	105
2	2018	Н/УР	Горчичное/Mustard	-	<0,10	-	97	<0,10	-	94	<0,10	-	75
3	2019	Н/УР	Горчичное/Mustard	-	<0,10	-	97	<0,10	-	94	<0,10	-	75
4	-	Р (ХО)/Р(СР)	Оливковое/Olive	-	0,17	-	-	<0,10	-	-	<0,10	-	-
5	-	-	Оливковое/Olive	-	<0,10	-	90	<0,10 ¹	-	42	<0,10	-	82
6	-	Р/Р	Рисовое/Rice	-	2,15	0,13	90	<0,10	-	81	1,04 ⁴	0,18	79
7	-	РД/РД	Кукурузное/Corn	-	1,23	0,08	90	<0,10	-	81	1,26 ⁴	0,08	79
8	-	РД/РД	Кукурузное/Corn	-	0,81	0,02	97	0,29	0,03	87	1,21 ⁴	0,04	125
9	-	РД/РД	Кукурузное/Corn	-	0,14	0,03	91	<0,10	-	81	0,28 ¹	0,06	58

Окончание табл. 2

№	Дата выработки Manufacturing date	Очистка (способ получения масла) Oil processing	Описание Description	Жирность, % Fat content	n	3-монохлорпропан-1,2-диол 3-mono-chloropropane-1,2-diol			2-монохлорпропан-1,2-диол 2-mono-chloropropane-1,2-diol			Глицидол Glycidol		
						M	RSD	R, %	M	RSD	R, %	M	RSD	R, %
10	–	P/R	Масло виноградной косточки/Grape seed oil	–	3	0,83	0,03	91	0,34	0,04	81	0,18 ¹	0,04	58
11	2019	H (XO)/R(CP)	Конопляное/Hemp	–	3	<0,10	–	97	<0,10	–	94	<0,10	–	75
Жиры специального назначения/Specialty fat mixtures														
1	2019	–	Жир кондитерский/Confectionery fat	–	3	3,42	0,90	96	1,66 ¹	0,31	60	8,30 ⁴	2,09	105
2	–	–	Заменитель молочного жира/Milk fat substitute	–	2	3,60	0,10	90	0,34	0,08	81	1,99 ⁴	0,06	79
3	2019	–	Заменитель молочного жира/Milk fat substitute	–	3	4,11	0,33	91	1,72	0,22	81	1,53 ^{1, 4}	0,15	58
4	2019	–	Заменитель молочного жира/Milk fat substitute	99,9	3	2,11	0,04	97	0,97	0,19	94	0,61	0,15	75
5	2019	–	Заменитель молочного жира/Milk fat substitute	99,9	2	1,56	0,14	88	0,76	0,14	96	3,54 ⁴	1,26	98
6	2019	–	Заменитель молочного жира/Milk fat substitute	99,9	3	1,47	0,01	88	0,68	0,03	96	1,87 ⁴	0,05	98
7	2019	PD/RD	Заменитель молочного жира/Milk fat substitute	99,9	3	1,05	0,01	88	0,53	0,01	96	11,17 ⁴	0,40	98
Эмульсионные немолочные жирные продукты/Emulsified non-dairy fat mixtures														
1	2019	–	Маргарин/Margarine	40,0	1	2,22	–	107	0,67	–	79	1,95 ⁴	–	81
2	2019	–	Маргарин/Margarine	48,0	2	1,01	0,04	83	0,46	0,05	99	0,61	0,26	82
3	2019	–	Маргарин/Margarine	48,0	2	1,01	0,00	83	0,47	0,05	99	0,59	0,19	82
4	2019	–	Маргарин/Margarine	83,0	2	<0,10	–	83	<0,10	–	99	0,15	0,22	82
5	2019	–	Маргарин/Margarine	83,0	2	<0,10	–	83	<0,10	–	99	0,25	0,36	82
6	2019	–	Маргарин/Margarine	82,5	3	4,21	0,29	107	2,28	0,39	79	3,56 ⁴	0,11	81
7	2019	–	Спред растительно-жировой/ Vegetable fat spread	72,0	3	3,75	0,18	107	1,59	0,27	79	0,39	0,02	81
8	2019	–	Спред растительно-жировой/ Vegetable fat spread	72,5	3	5,03	0,40	107	2,50	0,34	79	1,15 ⁴	0,10	81
9	2019	–	Спред растительно-жировой/ Vegetable fat spread	72,5	3	1,57	0,15	91	0,73	0,14	89	2,49	0,34	74
10	2019	–	Спред растительно-жировой/ Vegetable fat spread	82,5	2	1,80	0,11	74	0,90 ¹	0,04	62	1,88 ¹	0,50	68
11	2020	–	Растительно-сливочный продукт/ Vegetable oil butter spread	82,5	2	0,73	0,02	74	0,30 ¹	0,07	62	1,11 ^{1, 4}	0,14	68
12	2019	–	Спред растительно-сливочный/ Vegetable oil-butter spread	70,0	2	0,82	0,23	83	0,41	0,15	99	0,64	0,26	82
13	2019	–	Спред растительно-сливочный/ Vegetable oil-butter spread	70,0	3	0,41	0,02	88	0,36	0,27	96	0,71	0,18	98
14	–	–	Спред растительно-сливочный/ Vegetable oil-butter spread	72,5	3	1,12	0,02	74	0,65 ¹	0,03	62	2,11 ¹	0,41	68
15	–	–	Спред растительно-сливочный/ Vegetable oil-butter spread	82,5	3	1,11	0,00	74	0,63 ¹	0,01	62	1,92 ¹	0,29	68

¹ Значение скорректировано по пробе с добавкой путем деления рассчитанной по хроматограмме величины на соответствующий % извлечения R и умножения полученного значения на 100.

² Значение получено по пробе А. Обнаруженная концентрация в пробе Б < 0,03 мг/кг.

³ Температура фритюра < 180 °С, время обработки около 8 ч.

⁴ Значения, превышающие 1 мг/кг по содержанию глицидолов в пищевых маслах и жирах не для производства детского питания.

Примечание. Способы очистки или обработки масла: В – вымороженное, Д – дезодорированное, Н – нерафинированное, О – отбеленное, Р – рафинированное, Ф – фильтрованное, ХО – холодный отжим. Результаты представлены в виде среднего (M) из числа параллельных измерений (n); RSD – абсолютное стандартное отклонение; R, % – степень извлечения

Note. Types of oil processing: W – winterized, D – deodorized, UR – unrefined, B – bleached, R – refined, F – filtered, CP – cold pressing. Results are shown as mean (M) of parallel measurements (n); RSD – standard deviation; R, % – recovery.

и фракциях содержание этих контаминантов часто выше, чем в других однокомпонентных растительных маслах [5]. Кроме того, особенности культивирования и экстракции масла из ореха пальмы обуславливают присутствие в конечном продукте органических и неорганических соединений хлора, который является одним из лимитирующих факторов образования МХПДЭ [24]. Дальнейшая рафинация, дезодорация и/или фритюрная обработка могут способствовать повышенному образованию контаминантов, что и было обнаружено в большинстве исследованных пальмовых масел и фракций. Диапазон содержания 3-МХПД в них составил <0,10–6,61 мг/кг, 2-МХПД – <0,10–2,69 мг/кг. Однако при этом содержание ГЭ в пересчете на глицидол в большинстве образцов не превышало 1 мг/кг, за исключением 2 образцов (1,38 и 6,29 мг/кг в пальмовых маслах РДО и РД соответственно).

Меньше всего всех МХПДЭ и ГЭ было обнаружено в нерафинированных горчичном и конопляном маслах (<0,1 мг/кг), а также в оливковом, что согласуется с данными зарубежных исследований [5]. В то же время в рафинированных рисовом и 2 образцах кукурузного масла содержание ГЭ в пересчете на глицидол превышало 1 мг/кг.

В отличие от однокомпонентных растительных масел специализированные масложировые смеси и эмульсионные жировые продукты содержали более высокие концентрации МХПДЭ и ГЭ. Концентрация 3-МХПД в группе жиров специального назначения находилась в диапазоне 1,05–4,11 мг/кг, концентрация 2-МХПД – 0,34–1,72 мг/кг, а содержание глицидола не превышало 1 мг/кг только в 1 из 7 исследованных образцов. Кроме того, в 2 образцах этой группы содержание глицидола было максимальным среди составных жировых продуктов и составило 8,30 мг/кг в кондитерском жире и 11,17 мг/кг в заменителе молочного жира. Диапазон концентраций глицидола в группе эмульсионных жировых продуктов составил 0,15–3,56 мг/кг, 3-МХПД <0,10–5,03 мг/кг, 2-МХПД <0,10–2,50 мг/кг.

Сведения об авторах

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

Макаренко Мария Андреевна (Mariya M. Makarenko) – младший научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: dragon.soul1992@ya.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1688-6304>

Малинкин Алексей Дмитриевич (Alexey D. Malinkin) – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: malinkin@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0370-4500>

Бессонов Владимир Владимирович (Vladimir V. Bessonov) – доктор биологических наук, заведующий лабораторией химии пищевых продуктов

E-mail: bessonov@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3587-5347>

Боков Дмитрий Олегович (Dmitry O. Bokov) – кандидат фармацевтических наук, лаборант-исследователь лаборатории химии пищевых продуктов

E-mail: fmmsu@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2968-2466>

Мы предполагаем, что повышенное содержание МХПДЭ и ГЭ в составных масложировых продуктах может объясняться комплексом факторов, таких как качество исходных растительных масел, внесение добавок (эмульгаторы моно- и диглицериды жирных кислот, хлорид натрия), а также технологические условия производства, в том числе применение гидрогенизации и/или переэтерификации. Последние 2 процесса, например, могут осуществляться при высоких температурах (до 100–200 °С в течение 0,5–1,0 ч) в присутствии катализаторов металлов [25] и с использованием сырья, которое уже прошло рафинацию и дезодорацию. Такой многократный нагрев при наличии предшественников МХПДЭ и ГЭ может способствовать дополнительному образованию этих контаминантов, однако данное предположение требует экспериментального подтверждения.

Заключение

Анализ 55 образцов растительных масел и жиров разной очистки подтвердил данные предыдущих исследований [26, 27] о полном или почти полном отсутствии сложных МХПДЭ и ГЭ в неочищенных (нерафинированных) маслах и оливковом масле. С другой стороны, несмотря на большое количество оригинальных данных, характеризующих пальмовое масло и его фракции как наиболее загрязненные масла [6, 27], содержание ГЭ в исследованных образцах в целом было ниже, чем в составных масложировых продуктах, таких как жиры специального назначения и эмульсионные немолочные жировые продукты. Широкое применение этих продуктов при производстве выпечки, кондитерских изделий, аналогов молочных продуктов и др., их многокомпонентный состав и разнообразие производственных условий их изготовления требуют разработки и внедрения технологических мер по предотвращению образования МХПДЭ и особенно ГЭ в данных продуктах.

Литература

- 1 Gao B., Li Y., Huang G., Yu L. Fatty acid esters of 3-monochloropropanediol: a review // *Annu. Rev. Food Sci. Technol.* 2019. Vol. 10, N 1. P. 259–284. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121245>
- 2 Collison M.W. Direct determination of MCPD esters and glycidylesters by LC/MS. OVID Meeting – Association of the Oilseed Crushing and Oil Refining Industry in Germany, Berlin, 25 January 2010. URL: http://www.ovid-verband.de/fileadmin/-user_upload/ovid-verband.de/downloads/ADM_Colli-son.pdf (дата обращения: 15.03.2020)
- 3 Tiong S.H., Saparin N., Teh H.F., Ng T.L.M., Md Zain M.Z.B., Neoh B.K. et al. Natural Organochlorines as precursors of 3-monochloropropanediol esters in vegetable oils // *J. Agric. Food Chem.* 2018. Vol. 66, N 4. P. 999–1007. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04995>
- 4 Zhang Zh., Gao B., Zhang X., Jiang Y., Xu X., Yu L. Formation of 3-monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD) di- and monoesters from tristearoylglycerol (TSG) and the potential catalytic effect of Fe²⁺ and Fe³⁺ // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63, N 6. P. 1839–1848. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf5061216>
- 5 Risks for human health related to the presence of 3- and 2-monochloropropanediol (MCPD), and their fatty acid esters, and glycidyl fatty acid esters in food // *EFSA J.* 2016. Vol. 14, N 5. P. 4426.
- 6 Hew K.S., Asis A.J., Tan T.B., Yusoff M.M., Lai O.M., Nehdi I.A. et al. Revising degumming and bleaching processes of palm oil refining for the mitigation of 3-monochloropropane-1,2-diol esters (3-MCPDE) and glycidyl esters (GE) contents in refined palm oil // *Food Chem.* 2020. Vol. 307. Article ID 125545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125545>
- 7 Custodio-Mendoza J.A., Carro A.M., Lage-Yusty M.A., Herrero A., Valente I.M., Rodrigues J.A. et al. Occurrence and exposure of 3-monochloropropanediol diesters in edible oils and oil-based foodstuffs from the Spanish market // *Food Chem.* 2019. Vol. 270. P. 214–222. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.100>
- 8 Jędrkiewicz R., Kupka M., Głowacz A., Gromadzka J., Namieśnik J. 3-MCPD: a worldwide problem of food chemistry // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2016. Vol. 56, N 14. P. 2268–2277. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.829414>
- 9 Seefelder W., Varga N., Studer A., Williamson G., Scanlan F.P., Stadler R.H. Esters of 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) in vegetable oils: significance in the formation of 3-MCPD // *Food Addit. Contam. A.* 2008. Vol. 25. P. 391–400. DOI: <https://doi.org/10.1080/02652030701385241>
- 10 Buhrke T., Frenzel F., Kuhlmann J., Lampen A. 2-Chloro-1,3-propanediol (2-MCPD) and its fatty acid esters: cytotoxicity, metabolism, and transport by human intestinal Caco-2 cells // *Arch. Toxicol.* 2015. Vol. 89. P. 2243–2251. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1395-3>
- 11 Weisshaar R. 3-MCPD-esters in edible fats and oils – a new and worldwide problem // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2008. Vol. 110. P. 671–672. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.200800154>
- 12 Brown-Woodman P.D.C., White I.G., Ridley D.O. The antifertility activity and toxicity of alpha-chlorohydrine derivatives in male rats // *Contraception.* 1979. Vol. 19. P. 517–529. DOI: [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(79\)90066-0](https://doi.org/10.1016/0010-7824(79)90066-0)
- 13 Schultrich K., Henderson C. J., Braeuning A., Buhrke T. Correlation between 3-MCPD-induced organ toxicity and oxidative stress response in male mice // *Food Chem. Toxicol.* 2020. Vol. 136. Article ID 110957. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110957>
- 14 National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) // *Natl Toxicol. Program. Tech. Rep. Ser.* 1990. Vol. 374. P. 1–229.
- 15 Agents Classified by the IARC Monographs/FAO/WHO. Vol. 1–123. URL: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/List_of_Classifications.pdf (дата обращения: 15.03.2020)
- 16 Revised safe intake for 3-MCPD in vegetable oils and food/ European Food Safety Authority. European Union. URL: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/180110> (дата обращения: 15.03.2020)
- 17 Commission regulation (EU) 2018/290 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of glycidyl fatty acid esters in vegetable oils and fats, infant formula, follow-on formula and foods for special medical purposes intended for infants and young children [Electronic resource] // *Official Journal of the European Union.* L 55/27. 2018 Feb 26. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0290&from=EN> (дата обращения: 15.03.2020)
- 18 Crews C., Chiodini A., Granvogl M., Hamlet C., Hrnčirik K., Kuhlmann J. et al. Analytical approaches for MCPD esters and glycidyl esters in food and biological samples: a review and future perspectives // *Food Addit. Contam. A.* 2012. Vol. 30, N 1. P. 11–45. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.720385>
- 19 ISO 18363-3:2017 Animal and vegetable fats and oils – Determination of fatty-acid-bound chloropropanediols (MCPDs) and glycidol by GC/MS – Part 3: Method using acid transesterification and measurement for 2-MCPD, 3-MCPD and glycidol.
- 20 ISO 18363-2:2018 (en) Animal and vegetable fats and oils – Determination of fatty-acid-bound chloropropanediols (MCPDs) and glycidol by GC/MS – Part 2: Method using slow alkaline transesterification and measurement for 2-MCPD, 3-MCPD and glycidol.
- 21 Yao Y., Cao R., Liu W., Zhou H., Li Ch., Wang Sh. Molecular reaction mechanism for the formation of 3-chloropropanediol esters in oils and fats // *J. Agric. Food Chem.* 2019. Vol. 67, N 9. P. 2700–2708. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06632>
- 22 Destailats F., Craft B.D., Sandoz L., Nagy K. Formation mechanisms of Monochloropropanediol (MCPD) fatty acid diesters in refined palm (*Elaeis guineensis*) oil and related fractions // *Food Addit. Contam. A.* 2012. Vol. 29, N 1. P. 29–37. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.633493>
- 23 Cheng W., Liu G., Liu X. Formation of glycidyl fatty acid esters both in real edible oils during laboratory-scale refining and in chemical model during high temperature exposure // *J. Agric. Food Chem.* 2016. Vol. 64, N 29. P. 5919–5927. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01520>
- 24 Shimizu M., Weitkamp P., Vosmann K., Matthäus B. Temperature dependency when generating glycidyl and 3-MCPD esters from diolein // *J. Am. Oil Chem. Soc.* 2013. Vol. 90. P. 1449–1454. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11746-013-2298-9>
- 25 Арутюнян Н.С., Корнена Е.П., Янова А.И. и др. Технология переработки жиров / под ред. Н.С. Арутюняна. 2-е изд., перераб. и доп. Москва: Пищепромиздат, 1998. 452 с.
- 26 Kuhlmann J. Determination of bound 2,3-epoxy-1-propanol (glycidol) and bound monochloropropanediol (MCPD) in refined oils // *Eur. J. Lipid Sci. Technol.* 2011. Vol. 113. P. 335–344. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201000313>
- 27 Почницкая И.М., Рослик В.Л., Воропай Е.Н., Демидюк П.А. Определение глицидильных эфиров в маслах растительных и жирах животных // *Материалы II Международного конгресса «Наука, питание и здоровье».* Минск, 2019. С. 590–596.

References

1. Gao B., Li Y., Huang G., Yu L. Fatty acid esters of 3-monochloropropanediol: a review. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2019; 10 (1): 259–84. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-food-032818-121245>

2. Collison M.W. Direct determination of MCPD esters and glycidylesters by LC/MS. OVID Meeting – Association of the Oilseed Crushing and Oil Refining Industry in Germany, Berlin, 25 January 2010. URL: http://www.ovid-verband.de/fileadmin/user_upload/ovid-verband.de/downloads/ADM_Colli-son.pdf (date of access March 15, 2020)
3. Tiong S.H., Saparin N., Teh H.F., Ng T.L.M., Md Zain M.Z.B., Neoh B.K., et al. Natural Organochlorines as precursors of 3-monochloropropanediol esters in vegetable oils. *J Agric Food Chem.* 2018; 66 (4): 999–1007. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04995>.
4. Zhang Zh., Gao B., Zhang X., Jiang Y., Xu X., Yu L. Formation of 3-monochloro-1,2-propanediol (3-MCPD) di- and monoesters from tristearoylglycerol (TSG) and the potential catalytic effect of Fe²⁺ and Fe³⁺. *J Agric Food Chem.* 2015; 63 (6): 1839–48. DOI: <https://doi.org/10.1021/jf5061216>
5. Risks for human health related to the presence of 3- and 2-monochloropropanediol (MCPD), and their fatty acid esters, and glycidyl fatty acid esters in food. *EFSA J.* 2016; 14 (5): 4426.
6. Hew K.S., Asis A.J., Tan T.B., Yusoff M.M., Lai O.M., Nehdi I.A., et al. Revising degumming and bleaching processes of palm oil refining for the mitigation of 3-monochloropropane-1,2-diol esters (3-MCPDE) and glycidyl esters (GE) contents in refined palm oil. *Food Chem.* 2020; 307: 125545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.125545>
7. Custodio-Mendoza J.A., Carro A.M., Lage-Yusty M.A., Herrero A., Valente I.M., Rodrigues J.A., et al. Occurrence and exposure of 3-monochloropropanediol diesters in edible oils and oil-based foodstuffs from the Spanish market. *Food Chem.* 2019; 270: 214–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.100>
8. Jędrkiewicz R., Kupka M., Głowacz A., Gromadzka J., Namieśnik J. 3-MCPD: a worldwide problem of food chemistry. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016; 56 (14): 2268–77. DOI: <https://doi.org/10.1080/10408398.2013.829414>
9. Seefelder W., Varga N., Studer A., Williamson G., Scanlan F.P., Stadler R.H. Esters of 3-chloro-1,2-propanediol (3-MCPD) in vegetable oils: significance in the formation of 3-MCPD. *Food Addit Contam.* 2008; 25: 391–400. DOI: <https://doi.org/10.1080/02652030701385241>
10. Buhrke T., Frenzel F., Kuhlmann J., Lampen A. 2-Chloro-1,3-propanediol (2-MCPD) and its fatty acid esters: cytotoxicity, metabolism, and transport by human intestinal Caco-2 cells. *Arch Toxicol.* 2015; 89: 2243–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00204-014-1395-3>
11. Weisshaar R. 3-MCPD-esters in edible fats and oils – a new and worldwide problem. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2008; 110: 671–2. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.200800154>
12. Brown-Woodman P.D.C., White I.G., Ridley D.O. The anti-fertility activity and toxicity of alpha-chlorohydrine derivatives in male rats. *Contraception.* 1979; 19: 517–29. DOI: [https://doi.org/10.1016/0010-7824\(79\)90066-0](https://doi.org/10.1016/0010-7824(79)90066-0)
13. Schultrich K., Henderson C. J., Braeuning A., Buhrke T. Correlation between 3-MCPD-induced organ toxicity and oxidative stress response in male mice. *Food Chem Toxicol.* 2020; 136: 110957. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2019.110957>
14. National Toxicology Program. NTP toxicology and carcinogenesis studies of glycidol (CAS No. 556-52-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1990; 374: 1–229.
15. Agents Classified by the IARC Monographs/FAO/WHO. Vol. 1–123. URL: https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/09/List_of_Classifications.pdf (date of access March 15, 2020)
16. Revised safe intake for 3-MCPD in vegetable oils and food/European Food Safety Authority. European Union. URL: <https://www.efsa.europa.eu/en/press/news/180110> (date of access March 15, 2020)
17. Commission regulation (EU) 2018/290 amending Regulation (EC) No 1881/2006 as regards maximum levels of glycidyl fatty acid esters in vegetable oils and fats, infant formula, follow-on formula and foods for special medical purposes intended for infants and young children [Electronic resource]. *Official Journal of the European Union.* L 55/27. 2018 Feb 26. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32018R0290&from=EN> (date of access March 15, 2020)
18. Crews C., Chiodini A., Granvogl M., Hamlet C., Hrnčirik K., Kuhlmann J., et al. Analytical approaches for MCPD esters and glycidyl esters in food and biological samples: a review and future perspectives. *Food Addit Contam A.* 2012; 30 (1): 11–45. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.720385>
19. ISO 18363-3:2017 Animal and vegetable fats and oils – Determination of fatty-acid-bound chloropropanediols (MCPDs) and glycidol by GC/MS – Part 3: Method using acid transesterification and measurement for 2-MCPD, 3-MCPD and glycidol.
20. ISO 18363-2:2018 (en) Animal and vegetable fats and oils – Determination of fatty-acid-bound chloropropanediols (MCPDs) and glycidol by GC/MS – Part 2: Method using slow alkaline transesterification and measurement for 2-MCPD, 3-MCPD and glycidol.
21. Yao Y., Cao R., Liu W., Zhou H., Li Ch., Wang Sh. Molecular reaction mechanism for the formation of 3-chloropropanediol esters in oils and fats. *J Agric Food Chem.* 2019; 67 (9): 2700–8. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b06632>
22. Destailats F., Craft B.D., Sandoz L., Nagy K. Formation mechanisms of Monochloropropanediol (MCPD) fatty acid diesters in refined palm (*Elaeis guineensis*) oil and related fractions. *Food Addit Contam A.* 2012; 29 (1): 29–37. DOI: <https://doi.org/10.1080/19440049.2011.633493>
23. Cheng W., Liu G., Liu X. Formation of glycidyl fatty acid esters both in real edible oils during laboratory-scale refining and in chemical model during high temperature exposure. *J Agric Food Chem.* 2016; 64 (29): 5919–27. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b01520>
24. Shimizu M., Weitkamp P., Vosmann K., Matthäus B. Temperature dependency when generating glycidyl and 3-MCPD esters from diolein. *J Am Oil Chem Soc.* 2013; 90: 1449–54. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11746-013-2298-9>
25. Harutyunyan N.S., Kornena E.P., Yanova A.I., et al. *Fats processing.* Eds by N.S. Harutyunyan. 2nd ed., revised. Moscow: Pishchepromizdat, 1998: 452 p. (in Russian)
26. Kuhlmann J. Determination of bound 2,3-epoxy-1-propanol (glycidol) and bound monochloropropanediol (MCPD) in refined oils. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2011; 113: 335–44. DOI: <https://doi.org/10.1002/ejlt.201000313>
27. Pochitskaya I.M., Roslik V.L., Voropay E.N., Demidyuk P.A. Determination of glycidyl ethers in vegetable oils and animal fats. In: *Materialy II Mezhdunarodnogo kongressa «Nauka, pitanie i zdorov'e» [Proceedings of the II International Congress «Science, Food and Health»].* Minsk, 2019: 590–6. (in Russian)

Для корреспонденции

Суханова Анна Михайловна – лаборант-исследователь лаборатории метаболического и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-5360
 E-mail: annamsukhanova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-8687-8521>

Суханова А.М.^{1,2}, Перова И.Б.¹, Кошечкина А.С.¹, Рылина Е.В.¹, Тумольская Е.В.¹, Родионова Г.М.²

Разработка и валидация методики количественного определения сибутрамина в биологически активных добавках к пище методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

Development and validation of methodology of quantitative determination of sibutramine in dietary supplements by high performance liquid chromatography

Sukhanova A.M.^{1,2}, Perova I.B.¹, Koshechkina A.S.¹, Rylyina E.V.¹, Tumolskaya E.V.¹, Rodionova G.M.²

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

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

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

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

Сибутрамин является высокоэффективным средством для лечения ожирения. Недобросовестные производители биологически активных добавок (БАД) к пище, предназначенных для лиц, контролирующих массу тела, могут добавлять сибутрамин – запрещенное к использованию в составе БАД к пище биологически активное синтетическое вещество – для достижения заявленного эффекта. В связи с этим разработка и валидация методов количественного определения сибутрамина в БАД к пище для контроля качества, выявления

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств госбюджета на выполнение государственного задания по НИР.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Суханова А.М., Перова И.Б., Кошечкина А.С., Рылина Е.В., Тумольская Е.В., Родионова Г.М. Разработка и валидация методики количественного определения сибутрамина в биологически активных добавках к пище методом высокоэффективной жидкостной хроматографии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 6. С. 123–129. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10085

Статья поступила в редакцию 27.08.2020. **Принята в печать** 20.11.2020.

Funding. The research was carried out at the expense of the subsidy for the implementation of the state task.

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

For citation: Sukhanova A.M., Perova I.B., Koshechkina A.S., Rylyina E.V., Tumolskaya E.V., Rodionova G.M. Development and validation of methodology of quantitative determination of sibutramine in dietary supplements by high performance liquid chromatography. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (6): 123–9. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10085 (in Russian)

Received 27.08.2020. **Accepted** 20.11.2020.

недоброкачественных БАД к пище и предотвращения незаконного оборота таких БАД к пище является особенно актуальной, учитывая масштабы реализации данной продукции.

Цель исследования – разработать методику количественного определения сибутрамина в БАД к пище, предназначенных для снижения массы тела, методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) и провести ее валидацию.

Материал и методы. Количество сибутрамина в БАД к пище определяли методом обращенно-фазовой ВЭЖХ в режиме изократического элюирования, использовали высокоэффективный жидкостный хроматограф с ультрафиолетовым (УФ) детектором, в качестве неподвижной фазы использовали хроматографическую колонку C_{18} NUCLEOSIL размером $4,6 \times 150$ мм, размер частиц сорбента 5 мкм. Подвижная фаза содержит 0,05 М формиатный буфер pH 4,0 и ацетонитрил в соотношении 40:60 (по объему).

Результаты и обсуждение. Разработана методика определения сибутрамина в составе БАД к пище, позволяющая проводить контроль качества. На основании полученных хроматограмм определена специфичность, при этом показано, что растительные компоненты не влияют на определение сибутрамина в модельных смесях. Определена пригодность хроматографической системы: фактор удерживания соединения – 2,222 ($>2,0$), N – 5776 теоретических тарелок (>5000), T пика сибутрамина – 0,939 ($\leq 1,5$). В пределах аналитической области методики показана линейность: $R^2 = 0,9993$ ($>0,9950$). $\varepsilon = 0,46\%$ ($\leq 1,5\%$), доверительный интервал включает значение 100%, расчетное значение критерия Стьюдента $t_{расч}$ (2,47) меньше табличного $t_{табл}$ (2,80), что доказывает правильность методики. Прецизионность результатов определяют благодаря полученному значению коэффициента вариации (RSD), который составляет 0,91% (не превышает 1%). Пределы обнаружения (LOD) и количественного определения (LOQ) составляют соответственно 0,1 и 1,0%. Диапазон измеряемых концентраций: 0,01–20,0 мг/г.

Заключение. В результате проведенных исследований методика определения сибутрамина в многокомпонентных БАД к пище, предназначенных для лиц, контролирующей массу тела, была валидирована и может применяться при контроле их качества.

Ключевые слова: сибутрамин, высокоэффективная жидкостная хроматография, валидация, биологически активные добавки к пище, контроль качества

Sibutramine is a highly effective drug for the treatment of obesity. In this regard, unscrupulous manufacturers can add sibutramine as a biologically active synthetic substance prohibited for use in the composition of dietary supplements. Thus, the problem associated with the illegal circulation of such dietary supplements is especially actual, given the scale of the sale of these products. The development and validation of methods for the determination of sibutramine in dietary supplements for slimming (anorexigenic action) for the purpose of quality control in order to ensure the quality of dietary supplements when introduced into civil circulation at customs and on the market.

The aim of the study – to develop a method for the quantitative determination of sibutramine in dietary supplements for weight loss by high performance liquid chromatography (HPLC) and to validate it.

Material and methods. For the quantitative determination of sibutramine in dietary supplements, we used an Agilent 1100 high performance liquid chromatograph with a UV-detector. The stationary phase was a chromatographic column C_{18} NUCLEOSIL 4.6×150 mm, particle size 5 μ m. The mobile phase contained 0.05 M formate buffer pH 4.0 and acetonitrile in a ratio of 40:60 (by volume).

Results and discussion. A methodology has been developed for the determination of sibutramine in dietary supplements for weight loss, which makes it possible to control the quality of dietary supplements. Based on the obtained chromatograms, the specificity was determined; the plant components did not influence the determination of sibutramine in model mixtures. The suitability of the chromatographic system was determined: the retention factor of the compound – 2.222 (more than 2.0), N – 5776 theoretical plates (more than 5000), T peak of sibutramine – 0.939 (not more than 1.5). Within the analytical area of the linearity method: $R^2 = 0.9993$ (over 0.9950). $\varepsilon = 0.46\%$ (does not exceed 1.5%), the confidence interval includes the value of 100%, the calculated value of the Student's criterion t_{calc} (2.47) was less than the tabular table (2.80), which proved the correctness of the methodology. The precision of the results was determined by the obtained RSD value, which was 0.91% (less than 1%). Limit of detection (LOD) and limit of quantification (LOQ) took values of 0.1 and 1.0%, respectively. The range of measured concentrations was 0.01–20.0 mg/g.

Conclusion. As a result of the studies, the method for sibutramine determination in dietary supplements with anorexigenic action was tested and can be used in quality control of dietary supplements.

Keywords: sibutramine, high performance liquid chromatography, validation, dietary supplements, quality control

По данным Росстата за 2019 г., избыточная масса тела наблюдалась у 62% взрослого населения, а ожирение – у каждого 5-го российского гражданина [1].

Первой линией терапии ожирения является изменение образа жизни (рациональное питание, включающее снижение энергопотребления, повышение физической активности, поведенческая терапия), однако в силу занятости многие люди прибегают к наиболее простому способу снижения массы тела – приему анорексигенных лекарственных препаратов.

На данный момент самым эффективным лекарственным препаратом анорексигенного действия является

сибутрамин – ингибитор обратного захвата норэпинефрина и серотонина [2]. Согласно постановлению Правительства РФ от 29.12.2007 № 964 (ред. от 19.12.2018) «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации» сибутрамин входит в Перечень сильнодействующих и ядовитых веществ, поэтому отпуск данного лекарственного средства осуществляется строго по рецепту врача [3]. В связи с этим недобросовестные произво-

дители биологически активных добавок (БАД) к пище нелегально добавляют сибутрамин для достижения заявленной ими эффективности [3].

В США сибутрамин был запрещен в 2010 г. решением Food and Drug Administration (FDA) по результатам исследования The recent Sibutramine Cardiovascular Outcomes Trial (SCOUT), в котором участвовало 300 медицинских центров из 17 стран мира с привлечением пациентов старше 55 лет, имеющих сердечно-сосудистые заболевания или предрасположенность к ним, а также сахарный диабет [4–6]. Сибутрамин находится под запретом в Европе, Индии, Китае, Гонконге, Новой Зеландии, Таиланде. Кроме того, сибутрамин входит в запрещенный список Всемирного антидопингового кодекса 2020 г.

Эффекты сибутрамина преимущественно обусловлены двумя образующимися под влиянием изофермента СУР3А4 цитохрома P450 фармакологически активными метаболитами (M1 – десметилсибутрамин и M2 – дидесметилсибутрамин), период полувыведения которых составляет 14 и 16 ч, а сибутрамина – 1,1 ч [2, 7].

Несмотря на свою высокую эффективность сибутрамин способен вызывать множество побочных эффектов [2]. Со стороны сердечно-сосудистой системы наблюдаются тахикардия, повышение артериального давления; со стороны органов желудочно-кишечного тракта – анорексия, тошнота, диспепсия; со стороны опорно-двигательного аппарата – артралгия, миалгия, заболевания суставов; со стороны нервной системы – нервозность, сухость во рту, инсомния, тревога, депрессия. При проведении двойного слепого исследования риск возникновения инсульта значительно выше у пациентов, принимавших сибутрамин, по сравнению с теми, кто употреблял плацебо [2, 8–12].

Высокая терапевтическая активность субстанции сибутрамина побудила недобросовестных производителей БАД к пище для похудения добавлять в свою продукцию активную фармацевтическую субстанцию для достижения заявленного ими эффекта.

Подобные манипуляции были незамедлительно установлены правоохранительными органами, осуществляющими мониторинг биологически активных синтетических веществ, запрещенных к использованию в составе БАД к пище на разных стадиях оборота и распространения указанной продукции (таможня, контрольно-аналитические лаборатории) согласно Техническому регламенту Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции».

В связи с этим необходимо использовать весь комплекс современных физико-химических методов исследования для контроля качества БАД к пище и проведения их санитарно-эпидемиологической экспертизы. Для создания обоснованных критериев оценки полученных результатов необходимо утверждение валидированных методик идентификации и количественного определения активной фармацевтической субстанции – сибутрамина в БАД к пище – в качестве нормативной документации для использования в контрольно-аналитических лабораториях.

В современных ведущих фармакопеех для определения подлинности активных фармацевтических субстанций применяют основные физико-химические методы: инфракрасную и ультрафиолетовую (УФ) спектрофотометрию, поляриметрию, спектроскопию ядерного магнитного резонанса, хроматографию в тонком слое сорбента, высокоэффективную жидкостную хроматографию (ВЭЖХ), газовую хроматографию с использованием различных детекторов, а также капиллярный электрофорез [13–17].

По номенклатуре ИЮПАК (International Union of Pure and Applied Chemistry), сибутрамин – (±)-1-(4-хлорфенил)-N,N-диметил-альфа-(2-метилпропил) циклобутанметанамин (рис. 1). Он представляет собой кристаллический порошок от белого до кремового цвета, растворимый в воде и метаноле, в связи с чем в качестве экстрагента целесообразно использовать данные растворители. Основываясь на физико-химических свойствах сибутрамина, можно сделать вывод, что ВЭЖХ с использованием УФ-детектора является наиболее специфичным и чувствительным аналитическим методом его контроля [14, 18, 19].

Цель исследования – разработка и валидация аналитической методики определения сибутрамина в БАД к пище методом ВЭЖХ, включающая определение специфичности, линейности, правильности и прецизионности, пределов обнаружения и количественного определения в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Российской Федерации IV издания (ГФ XIV) с целью проведения контроля качества БАД к пище.

Материал и методы

Объектами исследования были стандарт сибутрамина гидрохлорида (Tocris, Великобритания) и в качестве модели – не содержащая сибутрамин многокомпонентная БАД к пище сложного состава растительного происхождения «Модельформ» (ООО «Промомед Рус», Россия), что было подтверждено отсутствием пика на уровне 5 мин при анализе исследуемых БАД к пище, не содержащих сибутрамин.

Раствор стандартного образца готовили растворением навески стандартного образца сибутрамина массой 0,010 г (точная навеска) в 10 мл метанола с дальнейшим 10-кратным разведением.

Для приготовления модельных смесей в отдельные мерные колбы помещали содержимое одной капсулы БАД к пище и определенное количество сибутрамина (табл. 1), растворяли в 8 см³ метанола 100% (J.T. Baker, Польша), перемешивали, экстрагировали на ультразвуковой водяной бане. После доведения объема до метки растворителем и перемешивания центрифугировали при 15 000 об/мин с помощью ультрацентрифуги «Eppendorf» 5424 (Eppendorf, Германия). При необходимости проводили разведения (см. табл. 1).

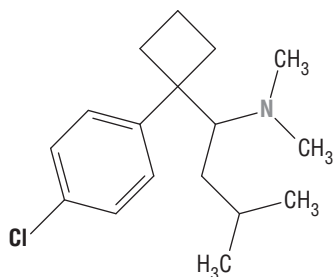


Рис. 1. Структурная формула сибутрамина

Fig. 1. The structural formula of sibutramine

Таблица 1. Приготовление модельных смесей

Table 1. Preparation of model mixtures

Модельная смесь, № Model mixture, No.	Добавляемое количество сибутрамина, мг Added quantity of sibutramine, mg	V колбы, см ³ V flask, ml	Кратность разведения Dilution ratio
1	10	10	100
2	5	10	10
3	10	10	10
4	5	10	–
5	10	10	–

Определение проводили методом обращенно-фазовой ВЭЖХ в режиме изократического элюирования. Для хроматографирования использовали высокоэффективный жидкостной хроматограф «Agilent 1100» (Agilent Technologies, США) с УФ-детектором. В качестве неподвижной фазы использовали хроматографическую колонку из нержавеющей стали C₁₈ NUCLEOSIL (Macherey-Nagel, Германия) размером 4,6×150 мм, размер частиц сорбента – 5 мкм. Подвижная фаза содержит 0,05 М формиатный буфер pH

4,0 (аммония формиат – Honeywell, Германия; муравьиная кислота – Sigma-Aldrich, США) и ацетонитрил (PanReas AppliChem, Германия) в соотношении 40:60 (по объему).

Условия хроматографического разделения: скорость потока – 1 см³/мин; температура термостата колонки – 40 °С; длина волны детектирования – 225 нм; объем пробы – 5 мкм³; время анализа – 8 мин. Примерное время удерживания – 5 мин.

Диапазон измеряемых концентраций: 0,01–20,0 мг/г.

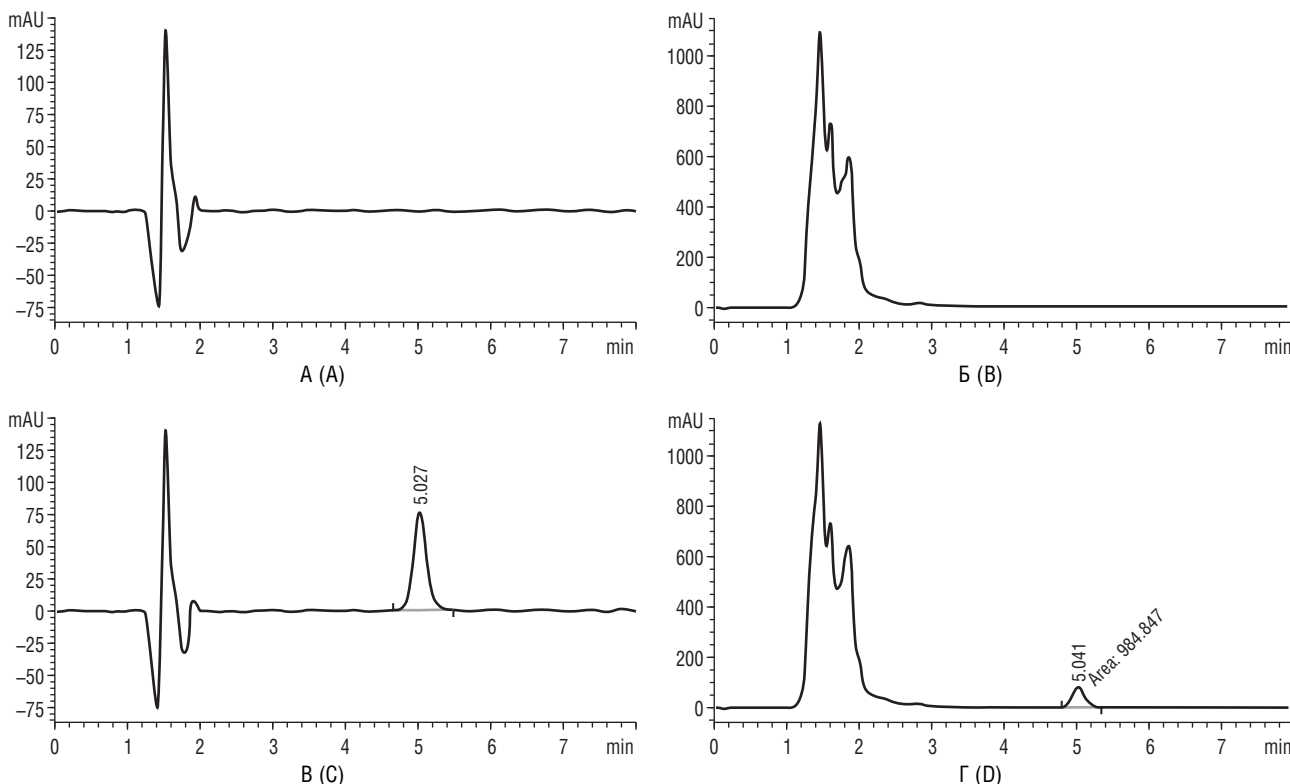


Рис. 2. Хроматограмма, полученная методом высокоэффективной жидкостной хроматографии растворителя (А), биологически активной добавки к пище (Б), стандартного раствора сибутрамина (0,1 мг/см³) (В) и модельной смеси № 3 (Г)

По оси абсцисс – время удерживания, мин; по оси ординат – интенсивность сигнала, мВ.

Fig. 2. High performance liquid chromatography chromatogram of solvent (A); dietary supplements (B); sibutramine standard solution (0.1 mg/ml) (C) and model mixture N 3 (D)

Abscissa axis – retention time in min; ordinate axis – detector response, mAU.

Результаты и обсуждение

Методика была валидирована на основании полученных результатов и их последующей статистической обработки, которую проводили в соответствии с Общей фармакопейной статьей «Статистическая обработка результатов эксперимента. ОФС.1.1.0013.15» (ГФ XIV) и руководством [20]. Оценивали аналитическую методику по показателям специфичности, линейности, правильности, прецизионности в соответствии с Общей фармакопейной статьей «Валидация аналитических методов. ОФС.1.1.0012.15» (ГФ XIV) [20].

Специфичность метода ВЭЖХ была доказана на основании полученных хроматограмм модельных смесей известного состава (сIBUTРАМИНА и БАД к пище) и используемого растворителя (рис. 2).

При выбранных условиях время удерживания сIBUTРАМИНА составляет 5 мин (см. рис. 2В), других компонентов БАД к пище – от 1,2 до 2 мин (см. рис. 2Б). Отсутствует наложение мешающих пиков из матрикса БАД (см. рис. 2Г).

Пригодность хроматографической системы определения сIBUTРАМИНА методом ВЭЖХ оценивали путем многократного анализа стандартного образца сIBUTРАМИНА: фактор удерживания соединения составил 2,222 ($>2,0$), эффективность колонки (N) – 5776 теоретических тарелок (>5000), асимметрия пика (T) сIBUTРАМИНА – 0,939 (не превышает 1,5). Таким образом, была подтверждена пригодность хроматографической системы.

Линейность методики была исследована на 5 модельных смесях с содержанием исследуемого вещества от 80 до 120% от предполагаемого номинального значения, тем самым определяется аналитическая область методики (рис. 3).

Коэффициент корреляции R^2 составил 0,9993 ($>0,9950$) при $y = 9297,2x + 186,08$ [x – концентрация ($\text{мг}/\text{см}^3$), y – площадь пика].

Правильность методики была продемонстрирована определением степени извлечения сIBUTРАМИНА, введенного в модельные смеси.

Из данных табл. 2 следует, что извлечение сIBUTРАМИНА из модельных смесей в условиях эксперимента

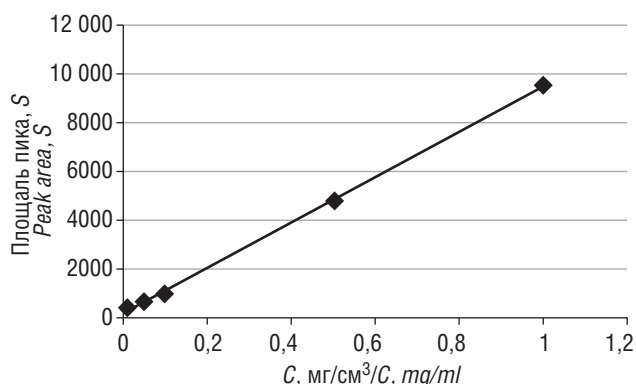


Рис. 3. График линейной зависимости площади пика (S) от концентрации (C) сIBUTРАМИНА в модельных смесях

Fig. 3. The graph of the linear dependence of the peak area (S) on the concentration (C) of sIBUTRAMINE in model mixtures

проходит полностью, относительная ошибка единичного определения не превышает 1,5% (0,46%). Доверительный интервал $X \pm \Delta X$ ($99,55 \pm 0,46$)% включает 100%, расчетное значение критерия Стьюдента ($t_{\text{расч.}} = 2,47$) меньше табличного ($t_{\text{табл.}} = 2,8$), а следовательно, методика правильна, систематическая ошибка отсутствует.

Для оценки прецизионности (сходимости) результатов был рассчитан коэффициент вариации (RSD), не превышающий 1% (0,91%).

Заключение

По результатам, полученным при проведении валидации методики количественного определения сIBUTРАМИНА в БАД к пище, установлено, что разрабатываемая методика отвечает требованиям специфичности, правильности и прецизионности (сходимости), предъявляемым к методикам количественного определения.

Основываясь на представленных данных, методику количественного определения сIBUTРАМИНА можно рассматривать как пригодную для контроля качества БАД к пище для снижения массы тела.

Таблица 2. Результаты определения правильности методики количественного определения сIBUTРАМИНА в биологически активных добавках к пище

Table 2. The results of determining the correctness of the methodology for the quantitative determination of sIBUTRAMINE in dietary supplements

Модельная смесь, № Model mixture, No.	Взято, мг/см³ (C₁) Taken, mg/ml (C₁)	Найдено, мг/см³ (C₂) Found, mg/ml (C₂)	Абсолютная ошибка, мг/см³ (d = C₂ - C₁) Absolute error, mg/ml (d = C₂ - C₁)	Относительная ошибка, % (Y = d × 100 / C₁) Relative error, % (Y = d × 100 / C₁)	Найдено, % Found, %	Метрологические характеристики (P=95%, n=5) Metrological characteristics (P=95%, n=5)
1	0,0100	0,0099	-0,0001	-1,00	99,00	n=5 x=99,55 S=0,91 Sx=0,41 Δx=0,46 ε=0,46% t _{расч.} =2,47 t _{табл.} =2,80 RSD=0,91%
2	0,0496	0,0494	0,0002	-0,40	99,60	
3	0,0998	0,0984	-0,0014	-1,40	98,60	
4	0,5062	0,5032	-0,003	-0,59	99,41	
5	0,9896	1,0000	-0,0104	1,05	101,05	

Сведения об авторах

Суханова Анна Михайловна (*Anna M. Sukhanova*) – лаборант-исследователь лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: annamsukhanova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8687-8521>

Перова Ирина Борисовна (*Irina B. Perova*) – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: erin.feather@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5975-1376>

Кошечкина Анна Сергеевна (*Anna S. Koshechkina*) – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: anna6985392@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3664-6909>

Рылина Елена Валерьевна (*Elena V. Rylyina*) – кандидат фармацевтических наук, научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: hellch@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9375-309X>

Тумольская Елена Викторовна (*Elena V. Tumolskaya*) – научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tum.elena@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3913-0799>

Родионова Галина Михайловна (*Galina M. Rodionova*) – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии им. А.П. Арзамасцева ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: rodionovagalinam@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0536-9590>

Литература

1. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://www.gks.ru/> (дата обращения: 17.03.2020)
2. Регистр лекарственных средств России. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (дата обращения: 17.03.2020)
3. Суханова А.М., Перова И.Б., Родионова Г.М. и др. Использование сибутрамина в лекарственных препаратах и БАД к пище анорексигенного действия // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2019. Т. 8, № 1. С. 97–101.
4. Ершова Е.В., Кошмилова К.А., Галиева М.О. Сибутрамин: мифы и реальность // Ожирение и метаболизм. 2014. № 4. С. 12–17.
5. Longo M., Zatterale F., Naderi J. et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, N 9. P. 2358. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
6. Mechatie E. Abbott pulls weight-loss drug sibutramine from market // Skin Allergy News. 2010. Vol. 41, N 11. P. 10.
7. Рюаткина Л.А., Рюаткин Д.С. Ожирение: «перекрестки» мнений, знаний и возможностей // Другие проблемы эндокринологии. 2020. № 7. P. 108–120. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-108-120>
8. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z. et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity // J. Biol. Chem. 2020. Vol. 295, N 7. P. 1926–1942. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.007363>
9. Aguilera C., Labbe T., Busquets J. et al. Obesity: risk factor or primary disease? // Rev. Med. Chil. 2019. Vol. 147, N 4. P. 470–474. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000400470>
10. World Health Statistics 2018: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. World Health Organization, 2018. P. 18–20.
11. Logvinova O., Kuznetsova P., Tsvetkova E. Study of the effect of sibutramine on central mechanisms of regulation of eating behavior in patients with obesity by means of fMRI. Preliminary results // Endocrine Abstracts. 2020. Vol. 70. P. 311. DOI: <https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP311>
12. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies // J. Clin. Invest. 2019. Vol. 129, N 10. P. 3978–3989. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
13. Zhong Y., Sun C., Xiong J. et al. Simultaneous determination of eight adulterants in weight management supplements and herbs by HPLC–DAD and LC–MS/MS // J. Liq. Chromatogr. Relat. Technol. 2017. Vol. 40, N 12. P. 640–648. DOI: <https://doi.org/10.1080/10826076.2017.1343730>
14. Zaharieva Z., Tanev D., Danalev D. Development and validation of HPLC/DAD method for simultaneously determination of six prohibited substances in model matrices // Acta Chromatogr. 2019. Vol. 32, N 4. P. 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1556/1326.2019.00749>
15. Wang D., Man R., Shu M. et al. Detection of sibutramine and phenolphthalein in functional foods using capillary electrophoresis // Anal. Methods. 2016. Vol. 8, N 3. P. 621–626. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5AY02973B>
16. Strano-Rossi S., Colamonicì C., Botrè F. Detection of sibutramine administration: a gas chromatography/mass spectrometry study of the main urinary metabolites // Rapid Commun. Mass Spectrom. 2007. Vol. 21, N 6. P. 79–88. DOI: <https://doi.org/10.1002/rcm.2807>
17. Monakhova Y.B., Kuballa T., Löbell-Behrends S. et al. Standardless ¹H NMR determination of pharmacologically active substances in dietary supplements and medicines that have been illegally traded over the Internet // Drug Test. Anal. 2013. Vol. 5, N 6. P. 400–411. DOI: <https://doi.org/10.1002/dta.1367>

18. Kamardi T., Fidrianny I., Musadad A. Development of analytical method for identification of sibutramine hydrochloride in traditional medicine using solid phase extraction: high-performance liquid chromatography // *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2016. Vol. 9, N 6. P. 201–209. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9i6.14174>
19. Hammadi R., Amer Almardini M. A fully validated HPLC-UV method for quantitative and qualitative determination of six adulterant drugs in natural slimming dietary supplements // *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 171–174.
20. Береговых В.В. (ред.). Валидация аналитических методик для производителей лекарств. Москва: Литтерра, 2008. 132 с.

References

1. Federal State Statistics Service. URL: <https://www.gks.ru/> (date of access March 17, 2020) (in Russian)
2. The register of medicines of Russia. URL: <https://www.rlsnet.ru/> (date of access March 17, 2020) (in Russian)
3. Sukhanova A.M., Perova I.B., Eller K.I. The use of sibutramine in medicines and dietary supplements to food of anorexigenic action. *Razrabotka i registratsiya lekarstvennykh sredstv [Drug Development and Registration]*. 2019; 8 (1): 97–101. (in Russian)
4. Ershova E.V., Koshmilova K.A., Galieva M.O. Sibutramine: myths and reality. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2014; (4): 12–7. (in Russian)
5. Longo M., Zatterale F., Naderi J., et al. Adipose tissue dysfunction as determinant of obesity-associated metabolic complications. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (9): 2358. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20092358>
6. Mechcatie E. Abbott pulls weight-loss drug sibutramine from market. *Skin Allergy News.* 2010; 41 (11): 10.
7. Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S. Obesity: The Crossroads of Opinion, Knowledge, and Opportunity. *Meditinskiy sovet [Medical Council]*. 2020; (7): 108–20. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-108-120> (in Russian)
8. Chen K.Y., Brychta R.J., Abdul Sater Z., et al. Opportunities and challenges in the therapeutic activation of human energy expenditure and thermogenesis to manage obesity. *J Biol Chem.* 2020; 295: 7: 1926–42. DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.REV119.007363>
9. Aguilera C., Labbe T., Busquets J., et al. Obesity: risk factor or primary disease? *Rev Med Chil.* 2019; 147 (4): 470–4. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872019000400470>
10. World Health Statistics 2018: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals. World Health Organization, 2018: 18–20.
11. Logvinova O., Kuznetsova P., Tsvetkova E. Study of the effect of sibutramine on central mechanisms of regulation of eating behavior in patients with obesity by means of fMRI. Preliminary results. In: *Endocrine Abstracts.* 2020; 70: 311. DOI: <https://doi.org/10.1530/endoabs.70.AEP311>
12. Smith G.I., Mittendorfer B., Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019; 129 (10): 3978–89. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI129186>
13. Zhong Y., Sun C., Xiong J., et al. Simultaneous determination of eight adulterants in weight management supplements and herbs by HPLC-DAD and LC-MS/MS. *J Liq Chromatogr Relat Technol.* 2017; 40 (12): 640–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/10826076.2017.1343730>
14. Zaharieva Z., Tanev D., Danalev D. Development and validation of HPLC/DAD method for simultaneously determination of six prohibited substances in model matrices. *Acta Chromatogr.* 2019; 32 (4): 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1556/1326.2019.00749>
15. Wang D., Man R., Shu M., et al. Detection of sibutramine and phenolphthalein in functional foods using capillary electrophoresis. *Anal Methods.* 2016; 8 (3): 621–6. DOI: <https://doi.org/10.1039/C5AY02973B>
16. Strano-Rossi S., Colamonici C., Botrè F. Detection of sibutramine administration: a gas chromatography/mass spectrometry study of the main urinary metabolites. *Rapid Commun Mass Spectrom.* 2007; 21 (6): 79–88. DOI: <https://doi.org/10.1002/rcm.2807>
17. Monakhova Y.B., Kuballa T., Löbell-Behrends S., et al. Standardless ¹H NMR determination of pharmacologically active substances in dietary supplements and medicines that have been illegally traded over the Internet. *Drug Test Anal.* 2013; 5 (6): 400–11. DOI: <https://doi.org/10.1002/dta.1367>
18. Kamardi T., Fidrianny I., Musadad A. Development of analytical method for identification of sibutramine hydrochloride in traditional medicine using solid phase extraction: high-performance liquid chromatography. *Asian J Pharm Clin Res.* 2016; 9 (6): 201–9. DOI: <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2016.v9i6.14174>
19. Hammadi R., Amer Almardini M. A fully validated HPLC-UV method for quantitative and qualitative determination of six adulterant drugs in natural slimming dietary supplements. *Int J Pharm Sci Rev Res.* 2014; 29 (1): 171–4.
20. Beregovykh V.V. (ed.) Validation of analytical techniques for drug manufacturers. Moscow: Litterra, 2008: 132 p. (in Russian)



Борис Аркадьевич Шендеров

21 декабря 2020 г. на 80-м году жизни скончался известный российский ученый-микробиолог Борис Аркадьевич Шендеров.

Трудовая жизнь Б.А. Шендерова началась в 1964 г. после окончания Саратовского медицинского института, когда он стал работать одновременно врачом-бактериологом санэпидстанции и врачом районной больницы. В 1966 г. Б.А. Шендеров вступил на путь научной и педагогической деятельности, успешно пройдя его от аспиранта до доктора медицинских наук, профессора, ученого с мировой известностью.

За период своей карьеры Б.А. Шендеров руководил крупными подразделениями, занимал ведущие должности в научных и образовательных учреждениях в нашей стране и за рубежом: в Саратовском медицинском институте, Лусакском университете (Замбия), ВНИИ антибиотиков ММП СССР, Институте биохимии и физиологии микроорганизмов и растений РАН, ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; в 1989–1994 гг. он был директором Московского государственного университета пищевых производств.

Б.А. Шендеров внес крупный вклад в клиническую и молекулярную микробную экологию, микробиологию, биотехнологию, криоконсервацию, генетику и эпигенетику бактерий, учение о пробиотиках и функциональном питании, заложил основы создания органических и функциональных пищевых продуктов. Б.А. Шендеров был одним из тех ученых-энтузиастов, которые благодаря своим фундаментальным знаниям в разных областях биологии, широчайшему кругозору, научной эрудиции, энергии и неиссякаемому интересу на стыке сразу нескольких дисциплин способны развивать эти наиболее актуальные и насущно необходимые для нашей страны направления.

Под руководством Бориса Аркадьевича и при его прямом участии были получены новые фундаментальные знания о функционировании симбионтной микрофлоры человека, развиты методы клинической диагностики дисбиоза кишечника и его коррекции, селекциониро-

ваны отечественные штаммы пробиотических микроорганизмов, используемые для производства медицинских иммунобиопрепаратов, разработан порядок оценки безопасности и эффективности пробиотиков для пищевых продуктов.

Проникая в суть микробиологических механизмов, Б.А. Шендеров уже в 2000-х гг. сумел оценить обоюдное влияние питания и кишечной микробиоты на эпигенетику хронических неинфекционных заболеваний. Им была теоретически обоснована связь метаболического синдрома с риском развития ожирения, сахарного диабета 2 типа, гипертонической болезни, атеросклеротической дислипидемии, хронической сердечно-сосудистой недостаточности. Кроме того, он и его коллеги определили пути эффективной немедикаментозной коррекции метаболического синдрома путем включения в рацион питания функциональных пищевых продуктов, с учетом выявленных алиментарных нарушений у конкретных людей, изменения пищевого поведения и структуры питания, соизмеримых физических нагрузок и нормализации кишечной флоры. Идеи Б.А. Шендерова легли в основу программы Российской ассоциации специалистов восстановительной медицины «Здоровье через питание», ряда других проектов в реабилитологии.

В последние годы пристальное внимание Б.А. Шендерова было направлено на изучение нейроактивных соединений, продуцируемых кишечной микробиотой человека и биотехнологическими молочнокислыми бактериями, механизмов их взаимодействия с нервной системой макроорганизма, а также на перспективы создания пробиотиков, замедляющих развитие нейродегенеративных заболеваний и модифицирующих поведение.

Б.А. Шендеров был педагогом, подготовившим много специалистов по всей стране в области медицинской микробной экологии и функционального питания. Впервые в России им были разработаны программы обучения инженеров-технологов по функциональным пи-

щевым продуктам, под его руководством защищены 21 диссертация на соискание ученой степени доктора и кандидата наук, выполнены более 30 дипломных работ.

Борис Аркадьевич много лет достойно представлял нашу страну в международных научных организациях, являясь действительным членом Нью-Йоркской академии наук, членом правления Международного общества микробной экологии и болезней (SOMED), членом исполкома и президентом Международного общества гнотобиологии (IAG). В 2008 г. он выступал в качестве одного из семи приглашенных докладчиков на симпозиуме «Человек и его микрофлора», организованном Комитетом по Нобелевским премиям.

Б.А. Шендеров осуществлял большую научно-организационную деятельность, являясь членом редакционных коллегий и советов 5 отечественных научных журналов, а также международного журнала «Microbial Ecology in Health & Disease», президентом Российской ассоциации «Эпидбиомед», председателем Научного про-

блемного центра эпидемиологии, микробиологии, иммунологии, паразитологии и инфекционных болезней Минздрава России. Неоднократно выступал с научными сообщениями в Общественной палате РФ, участвовал в работе экспертных советов Государственной Думы и Федерального Собрания РФ.

Борис Аркадьевич – автор около 550 опубликованных научных работ, включая 12 монографий и 32 изобретения.

За многолетний добросовестный труд Б.А. Шендеров награжден нагрудными знаками «Отличник здравоохранения» и «Почетный работник Роспотребнадзора», медалью И.П. Павлова «За развитие медицины и здравоохранения».

Коллектив ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» и редколлегия журнала «Вопросы питания» выражают глубокие соболезнования родным и близким по поводу кончины профессора Б.А. Шендерова. Светлая память об этом энергичном и жизнерадостном человеке сохранится в наших сердцах!

Указатель статей, опубликованных в журнале «Вопросы питания» за 2020 г.

№ 1

ОБЗОРЫ

Максимов С.А., Карамнова Н.С., Шальнова С.А., Драпкина О.М.

Эмпирические модели питания и их влияние на состояние здоровья в эпидемиологических исследованиях

Барило А.А., Смирнова С.В.

Роль алиментарных факторов и пищевой аллергии в развитии псориаза

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Максимищева Т.Ю., Кондратьева Е.И., Сорвачева Т.Н., Пырьева Е.А., Евдокимова Т.А.

Состояние фактического питания детей, страдающих муковисцидозом

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Чернуха И.М., Котенкова Е.А., Василевская Е.Р., Иванкин А.Н., Лисицын А.Б., Федулова Л.В.

Изучение биологических эффектов ягод годжи различного географического происхождения на крысах с моделью алиментарной гиперлипидемии

Падерин Н.М., Марков П.А., Попов С.В.

Влияние агар-пектиновых гелей на пищевое поведение голодных и сытых мышей

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В., Найденова М.А., Морозов С.В.

Роль пищевого разнообразия рациона в формировании синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Зорин С.Н., Сидорова Ю.С., Мазо В.К.

Ферментативные гидролизаты белков молочной сыворотки и куриного яйца: получение, физико-химическая и иммунохимическая характеристики

Потапов А.Л., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Хайлова Ж.В., Бояркина А.В., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Дополнительное пероральное питание: прикладная классификация смесей и ключевые правила применения в онкологии

Зайцева Л.В., Юдина Т.А., Рубан Н.В., Бессонов В.В., Мехтиев В.С.

Современные подходы к разработке рецептов безглютеновых хлебобулочных изделий

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Хомич Л.М., Перова И.Б., Эллер К.И.

Нутриентный профиль морковного сока

Лебская Т.К., Баль-Прилипко Л.В., Менчинская А.А., Лебский С.О.

Липидный профиль черноморской травяной креветки *Palaemon adspersus Rathke, 1837*

ИНФОРМАЦИЯ

XVIII Всероссийский конгресс нутрициологов и диетологов с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии»

№ 2

ОБЗОРЫ

Рябцева С.А., Храмцов А.Г., Будкевич Р.О., Анисимов Г.С., Чукло А.О., Шпак М.А.

Физиологические эффекты, механизмы действия и применение лактулозы

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

Безглютеновая диета в терапии внекишечных форм непереносимости глютена

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Шумакова А.А., Шипелин В.А., Апрятин С.А., Гмошинский И.В.

Содержание эссенциальных и токсичных микроэлементов в органах мышей различных линий, получавших высокоуглеводный высокожировой рацион с добавлением кварцетина

Гилева О.Г., Бутолин Е.Г., Терещенко М.В., Оксюзян А.В.

Влияние высокофруктозной диеты на уровень фибронектина в сыворотке крови крыс

Штина И.Е., Валина С.Л., Устинова О.Ю., Эйсфельд Д.А., Мифтахова А.М.

Возрастные и гендерные особенности показателей состава тела школьников по данным биоимпедансного анализа

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Багрянцева О.В.

Обоснование необходимости разработки мероприятий по управлению рисками, связанными с использованием пищевой продукции, производимой при помощи микробного синтеза

Елисеева Л.Г., Портнов Н.М.

Оценка рациона питания с учетом вариабельности данных химического состава продуктов

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Кондратьева Е.И., Жекайте Е.К., Одинаева Н.Д., Воронкова А.Ю., Шерман В.Д., Лошкова Е.В., Мельяновская Ю.Л., Зодьбинова А.Э., Шубина Ю.Ф., Будзинский Р.М.

Динамика показателей обеспеченности витамином D страдающих муковисцидозом детей Московского региона за 2016–2018 гг.

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

Шпинат и киноа – перспективные пищевые источники биологически активных веществ

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Дроздов В.Н., Астаповский А.А., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б., Ших Е.В.

Клиническая эффективность пробиотических штаммов родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Матвеева Т.А., Резниченко И.Ю.

Содержание витаминов и минеральных веществ в обогащенном молоке

РЕЦЕНЗИИ

Белова Л.В., Карцев В.В.Отзыв на монографию Н.Р. Ефимочкиной «Бактериальные пищевые патогены рода *Campylobacter*»

№ 3

ПЕРЕДОВАЯ

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Бурляева Е.А., Хотимченко С.А., Батури А.К., Стародубова А.В., Камбаров А.О., Шевелева С.А., Жилинская Н.В.

COVID-19: новые вызовы для медицинской науки и практического здравоохранения

ОБЗОРЫ

Ших Е.В., Махова А.А., Погожева А.В., Елизарова Е.В.

Значение орехов в профилактике различных заболеваний

Кинаш М.И., Боярчук О.Р.

Жирорастворимые витамины и иммунодефицитные состояния: механизмы влияния и возможности использования

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Людина А.Ю.

Пищевой статус детей сельских районов Республики Коми и Ханты-Мансийского автономного округа – Югры по данным антропометрии

Мартинчик А.Н., Батури А.К., Камбаров А.О.

Анализ ассоциации структуры энергии рациона по макронутриентам и распространения избыточной массы тела и ожирения среди населения России

Багрянцева О.В., Соколов И.Е., Колобанов А.И., Елизарова Е.В., Хотимченко С.А.

О регламентации тропановых алкалоидов в зерновых продуктах

Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Сухачева М.В., Груздев Д.С.

Мультиплексная полимеразная цепная реакция для количественного определения генно-инженерно-модифицированного картофеля линии AV43-6-G7. Доказательство эффективности

Шипелин В.А., Шумакова А.А., Мусаева А.Д., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Маркова Ю.М., Быкова И.Б., Масютин А.Г., Гмошинский И.В., Хотимченко С.А.

Токсиколого-гигиеническая характеристика бентонитовой наноглины, применяемой в пищевой промышленности

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

Корнякова В.В., Бадтиева В.А., Баландин М.Ю.

Использование биологически активных добавок с антиоксидантными свойствами при физическом утомлении и для повышения работоспособности в спорте

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

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

Оценка эффективности диетотерапии с модификацией белкового компонента при болезни Вильсона–Коновалова

Пилипенко В.И., Исаков В.А., Власова А.В., Ланцева М.А., Морозов С.В.

Взаимосвязь способов тепловой кулинарной обработки пищи с наличием синдрома избыточного бактериального роста в тонкой кишке

Сметнева Н.С., Погожева А.В., Васильев Ю.Л., Дыдыкин С.С., Дыдыкина И.С., Коваленко А.А.

Роль оптимального питания в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний

ДИСКУССИИ

О профилактике йоддефицитных состояний

Сообщение 1. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Герасимов Г.А.**Сообщение 2. Хотимченко С.А., Шарафетдинов Х.Х.**

ЮБИЛЕЙ

Нечаев Алексей Петрович (к 90-летию со дня рождения)**Гаппаров Минкаил Магомед Гаджиевич** (к 80-летию со дня рождения)

ИНФОРМАЦИЯ

7 июня – Всемирный день безопасности пищевых продуктов, утвержденный Генеральной Ассамблеей Организации Объединенных Наций в декабре 2018 г.

№ 4

ОТ РЕДАКЦИИ

Тутельян В.А.

К 90-летию Института питания: взгляд сквозь годы

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Батури А.К., Васильев А.В., Гаппаров М.М.Г., Жилинская Н.В., Жминченко В.М., Камбаров А.О., Коденцова В.М., Кравченко Л.В., Кулакова С.Н., Лашнева Н.В., Мазо В.К., Соколов А.И., Суханов Б.П., Хотимченко С.А.

Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи

Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., Маркова Ю.М., Просяников М.Ю.

Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии

Мазо В.К., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Василевская Л.С.

Физиолого-биохимические исследования как необходимый компонент алгоритма оценки эффективности минорных биологически активных веществ пищи

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Батури А.К., Мартинчик А.Н., Камбаров А.О.

Структура питания населения России на рубеже XX и XXI столетий

Пырьева Е.А., Гмошинская М.В., Сафронова А.И., Шилина Н.М., Георгиева О.В.

Развитие детской нутрициологии в России

Никитюк Д.Б.

Антропнутрициология: развитие идей основоположников нового научного направления

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Коденцова В.М., Жилинская Н.В., Шпигель Б.И.

Витаминология: от молекулярных аспектов к технологиям витаминизации детского и взрослого населения

БЕЗОПАСНОСТЬ ПИЩИ

Тышко Н.В., Садыкова Э.О., Шестакова С.И., Аксюк И.Н.

Новые источники пищи: от генно-инженерно-модифицированных организмов к расширению биоресурсной базы России

Хотимченко С.А., Гмошинский И.В., Багрянцева О.В., Шатров Г.Н.

Химическая безопасность пищи: развитие методической и нормативной базы

Шевелева С.А., Куваева И.Б., Ефимочкина Н.Р., Минаева Л.П.

Микробиологическая безопасность пищи: развитие нормативной и методической базы

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Стародубова А.В., Ливанцова Е.Н., Дербенева С.А., Косюра С.Д., Поленова Н.В., Вараева Ю.Р.

Кардионутрициология: лечебное питание в профилактике и лечении ведущей патологии современности

Шарафетдинов Х.Х., Плотникова О.А.

Ожирение как глобальный вызов XXI века: лечебное питание, профилактика и терапия

Исаков В.А., Морозов С.В., Пилипенко В.И.

Инновационные подходы к анализу состава рациона и диетотерапии функциональных заболеваний органов пищеварения

Ревякина В.А.

Проблема пищевой аллергии на современном этапе

Строкова Т.В., Багаева М.Э., Зубович А.И., Павловская Е.В., Таран Н.Н., Тин И.Ф., Матинян И.А., Дремучева Т.А., Кутырева Е.А., Васильева Е.А.

Питание и орфаные заболевания

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

Никитюк Д.Б., Кобелькова И.В.

Спортивное питание как модель максимальной индивидуализации и реализации интегративной медицины

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Бессонов В.В., Богачук М.Н., Боков Д.О., Макаренко М.А., Малинкин А.Д., Сокурено М.С., Зотов В.А., Шевякова Л.В.
Базы данных химического состава пищевых продуктов в эпоху цифровой нутрициологии

Акимов М.Ю., Бессонов В.В., Коденцова В.М., Эллер К.И., Вржесинская О.А., Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Богачук М.Н., Малинкин А.Д., Макаренко М.А., Шевякова Л.В., Перова И.Б., Рылина Е.В., Макаров В.Н., Жидехина Т.В., Кольцов В.А., Юшков А.Н., Новоторцев А.А., Брыкшин Д.М., Хромов Н.В.

Биологическая ценность плодов и ягод российского производства

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

Кочеткова А.А., Воробьева В.М., Саркисян В.А., Воробьева И.С., Смирнова Е.А., Шатнюк Л.Н.

Динамика инноваций в технологии производства пищевых продуктов: от специализации к персонализации

Акимов М.Ю.

Новые селекционно-технологические критерии оценки плодовой и ягодной продукции для индустрии здорового и диетического питания

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Эллер К.И., Перова И.Б.

Тенденции развития аналитических методов определения качества и подлинности пищевых продуктов

СОЦИАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

Погожева А.В., Смирнова Е.А.

К здоровью нации через многоуровневые образовательные программы для населения в области оптимального питания

№ 5

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

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

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

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

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

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Барило А.А., Смирнова С.В.

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

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

Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани

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

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

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

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

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

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

Традиционное питание и демография в Арктической зоне Западной Сибири

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

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

Обеспеченность беременных витамином D и ее влияние на антропометрические показатели новорожденного

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

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

Нечаев А.П., Самойлов А.В., Бессонов В.В., Николаева Ю.В., Тарасова В.В., Пилипенко О.В.

Влияние антиоксидантов в нативной и мицеллированной формах на сроки годности эмульсионного жирового продукта

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Абрамова И.М., Бессонов В.В., Богачук М.Н., Кривченко В.А., Макаренко М.А., Сокурено М.С., Соловьев А.О., Туршатов М.В., Шевякова Л.В.

Пути повышения пищевой ценности зерновой клетчатки спиртового производства

Семипятный В.К., Хуршудян С.А., Галстян А.Г.

Идентификация виноматериалов с защищенным наименованием места происхождения с применением кластерного анализа

ЮБИЛЕИ

Онищенко Геннадий Григорьевич (к 70-летию со дня рождения)

Попова Анна Юрьевна (к 60-летию со дня рождения)

Шарманов Торегельды Шарманович (к 90-летию со дня рождения)

ПАМЯТИ ПОКРОВСКОГО ВАЛЕНТИНА ИВАНОВИЧА

№ 6

ОБЗОРЫ

Шипелин В.А., Сидорова Ю.С.

Оксипирины – биологически активные вещества пищи физиология и биохимия питания

Падерин Н.М., Савельев Н.Ю., Попов С.В.

Влияние пектина пажиты *Tanacetum vulgare* L. на тревожность и избыточное потребление мышьями сладкой и жирной пищи при моделировании переедания

Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В., Медведева И.В.

Факторы риска нарушений углеводного обмена с позиций хронобиологии

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Яковлева А.В., Яковлев А.А., Лукьянец О.Б., Крылов К.Ю., Шестопалов А.Е.

Факторы, ограничивающие проведение нутритивной поддержки у пациентов в хроническом критическом состоянии

**Куваев Р.О., Яковенко Э.П., Никонов Е.Л., Зайцев С.В.,
Поспелова Е.Е., Крашенкова А.П.**

Диета с пониженным содержанием ферментируемых олиго-, ди-, моносахаридов и полиолов в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: основные принципы и методология применения

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

**Серба Е.М., Соколова Е.Н., Римарева Л.В., Фурсова Н.А.,
Волкова Г.С., Курбатова Е.И., Юраскина Т.В., Абрамова И.М.**

Перспективные расы хлебопекарных дрожжей для получения пищевых ингредиентов, обогащенных селеном и хромом

**Беляев Н.Г., Тимченко Л.Д., Ржепаковский И.В.,
Писков С.И., Лодыгин А.Д., Гапонов В.И., Хлебак Т.С.**

Остеопротективный эффект хлеба, обогащенного белком, пищевыми волокнами, кальцием, железом и йодом, при гипостроген-индуцированном остеопорозе у крыс

**Тулегенова Д.Е., Ибраева Л.К., Рыбалкина Д.Х.,
Минбаева Л.С., Бачева И.В.**

К вопросу о необходимости оптимизации обеспеченности витамином D с целью иммунопрофилактики

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

Влияние полифенолов ягод черники, сорбированных на гречневой муке, на индуцированные нарушения углеводного обмена у мышей-самцов линии C57Bl/6с

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

Синявский Ю.А., Сарсембаев Х.С.

Разработка и экспериментальная оценка эффективности нового специализированного пищевого продукта на основе сухого кобыльего молока при физической нагрузке

**Артемьева Н.К., Истомин А.В., Лавриченко С.П.,
Колесникова А.А., Алдарова Л.М.**

Анализ адекватности фактического питания спортсменов в условиях тренировочных сборов

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Макаренко М.А., Малинкин А.Д., Бессонов В.В., Боков Д.О.

Определение эфиров монохлорпропандиола и глицидиловых эфиров методом длительной щелочной перэтерификации с газовой хроматографией с тандемным масс-спектрометрическим детектированием в пищевых растительных маслах и масложировых продуктах

**Суханова А.М., Перова И.Б., Кошечкина А.С., Рылина Е.В.,
Тумольская Е.В., Родионова Г.М.**

Разработка и валидация методики количественного определения сибутрамина в биологически активных добавках к пище методом высокоэффективной жидкостной хроматографии

ПАМЯТИ ШЕНДЕРОВА БОРИСА АРКАДЬЕВИЧА

МЕД  **КНИГА**
С Е Р В И С
8-800-555-999-2
www.medknigaservis.ru

ГИПЕРМАРКЕТ ДЛЯ МЕДИКОВ

**ЭЛЕКТРОННЫЕ
БИБЛИОТЕКИ**

ИНСТРУМЕНТЫ

**МЕДИЦИНСКАЯ
ЛИТЕРАТУРА
(КНИГИ,
ЖУРНАЛЫ)**

**АНАТОМИЧЕСКИЕ
МОДЕЛИ**

**ОДЕЖДА,
ОБУВЬ
ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

- **Заказ товара 24 часа в сутки 7 дней в неделю**
- **Акции, скидки и подарки покупателям**
- **Быстрая доставка**
- **Разные способы оплаты**