

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

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ

VOPROSY PITANIYA
(PROBLEMS OF NUTRITION)

Основан в 1932 г.

ТОМ 90

№ 6 (538), 2021

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

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



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

Научно-практический журнал «Вопросы питания» № 6 (538), 2021

Выходит 6 раз в год.
Основан в 1932 г.

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

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

Все права защищены.

Никакая часть издания
не может быть воспроизведена
без согласия редакции.

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

Ответственность за содержание
рекламных материалов
несут рекламодатели.

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

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

Подписной индекс
каталог «Пресса России»: 88007

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

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

Выпускающий редактор:
Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Корректор: Макеева Елена

Верстка: Килимник Арина

Подписано в печать: 24.12.2021
Дата выхода в свет: 11.01.2022

Тираж 3000 экземпляров.
Формат 60x90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 14,5.
Отпечатано в ООО «Фотоэксперт»
109316, г. Москва,
Волгоградский проспект, д. 42.
Заказ №

Цена свободная.

© ООО Издательская группа
«ГЭОТАР-Медиа», 2021

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

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

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

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

Scientific and practical journal «Problems of Nutrition» N 6 (538), 2021

6 times a year.
Founded in 1932.

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

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

All rights reserved.

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

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

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

Address of the editorial office

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

Science editor

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

Subscription index

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

The journal's website:

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

Publisher

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

Desk editor:

Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Proofreader: Makeeva E.I.

Layout: Kilimnik A.I.

Signet in print: 24.12.2021

Publication date: 11.01.2022

Circulation of 3000 copies.

Format 60x90 1/8.

Offset printing. 14.5 sh.

LLC "Photoexpert"

109316, Moscow,

Volgogradsky Prospect, 42.

Order N

Uncontrolled price.

© GEOTAR-Media Publishing Group,
2021

Aleksander I. Archakov (Moscow, Russia)

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

Vugar A. Bagirov (Moscow, Russia)

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

Aleksander K. Baturin (Moscow, Russia)

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

Sergey A. Boytsov (Moscow, Russia)

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

Joao Breda (Copenhagen, Denmark)

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

Rudolf Valenta (Vienna, Austria)

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

Elena Z. Golukhova (Moscow, Russia)

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

Anatoliy I. Grigoriev (Moscow, Russia)

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

Nina V. Zaytseva (Perm', Russia)

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

Vasily A. Isakov (Moscow, Russia)

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

Alla A. Kochetkova (Moscow, Russia)

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

Magan Naresh (London, United Kingdom)

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

Gennady G. Onishchenko (Moscow, Russia)

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

Anna Yu. Popova (Moscow, Russia)

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

Tatiana V. Savenkova (Moscow, Russia)

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

Oleg O. Salagay (Moscow, Russia)

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

Antonina V. Starodubova (Moscow, Russia)

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

Boris P. Sukhanov (Moscow, Russia)

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

Aristides M. Tsatsakis (Crete, Greece)

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

Sergey A. Khotimchenko (Moscow, Russia)

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

EDITORIAL COUNCIL

Akimov M.Yu. (Michurinsk, Russia)

Bakirov A.B. (Ufa, Russia)

Bessonov V.V. (Moscow, Russia)

Borovik T.E. (Moscow, Russia)

Kambarov A.O. (Moscow, Russia)

Kodentsova V.M. (Moscow, Russia)

Kuzmin S.V. (Moscow, Russia)

Mazo V.K. (Moscow, Russia)

Pogozheva A.V. (Moscow, Russia)

Popova T.S. (Moscow, Russia)

Sazonova Olga V. (Samara, Russia)

Simonenko S.V. (Moscow, Russia)

Sychik S.I. (Minsk, Belarus)

Turchaninov D.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

Багрянцева О.В., Хотимченко С.А.

Токсичность неорганических и органических форм мышьяка

**Щикота А.М., Погонченкова И.В.,
Турова Е.А., Стародубова А.В.,
Носова Н.В.**

Диарея, ассоциированная с COVID-19

Ким Н.В., Шевелева С.А.

Роль микробиома кишечника в норме и при алиментарно-зависимых заболеваниях

**Драпкина О.М., Авдеев С.Н.,
Будневский А.В., Овсянников Е.С.,
Концевая А.В., Дробышева Е.С.**

Пищевой статус и парадокс ожирения при хронической обструктивной болезни легких

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

**Хундерякова Н.В., Белослудцева Н.В.,
Хмиль Н.В., Мосенцов А.А., Степанов М.Р.,
Ананян М.А., Миронова Г.Д.**

Исследование влияния водорастворимой формы дигидрокверцетина при его введении *per os* на энергетический обмен в лимфоцитах крови крыс с экспериментальной кардиомиопатией

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

**Мусихина Е.А., Смелышева Л.Н.,
Сидоров Р.В., Кузнецов Г.А.**

Фактическое питание и компонентный состав тела у девушек с различными уровнями лептина и грелина

Федотова Т.К., Горбачева А.К.

Пищевой статус дошкольников московского мегаполиса начала XXI века (соматометрические аспекты)

**Бурляева Е.А., Прунцева Т.А.,
Короткова Т.Н., Семенов М.М.**

Фактическое питание и пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела

**Космуратова Р.Н., Кудабаяева Х.И.,
Гржибовский А.М., Керимкулова А.С.,
Базаргалиев Е.Ш.**

Связь лептина с антропометрическими характеристиками, дислипидемией и углеводным обменом у взрослых в казахской популяции

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

**Марков П.А., Волкова М.В.,
Хасаншина З.Р., Мартинсон Е.А.,
Попов С.В.**

Противовоспалительное действие высоко- и низкометилэтерифицированных яблочных пектинов *in vivo* и *in vitro*

REVIEW

6 Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A.

Risks associated with the consumption of inorganic and organic arsenic

**18 Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V.,
Turova E.A., Starodubova A.V.,
Nosova N.V.**

COVID-19-associated diarrhea

31 Kim N.V., Sheveleva S.A.

The role of the gut microbiome in health and diet-related diseases

**42 Drapkina O.M., Avdeev S.N.,
Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S.,
Kontsevaya A.V., Drobysheva E.S.**

Nutrition status and obesity paradox in chronic obstructive pulmonary disease

PHYSIOLOGY AND BIOCHEMISTRY OF NUTRITION

**50 Khunderyakova N.V., Belosludtseva N.V.,
Khmil N.V., Mosentsov A.A., Stepanov M.R.,
Ananyan M.A., Mironova G.D.**

Effect of *per os* administration of dihydroquercetin aqueous form on energy exchange in blood lymphocytes of rats with experimental cardiomyopathy

HYGIENE OF NUTRITION

**59 Musikhina E.A., Smelysheva L.N.,
Sidorov R.V., Kuznetsov G.A.**

Nutrition and body composition in young women with various leptin and ghrelin levels

67 Fedotova T.K., Gorbacheva A.K.

Nutritional status of preschool children of Moscow megalopolis at the beginning of the 21st century (somatometric aspects)

**77 Burlyaeva E.A., Prunceva T.A.,
Korotkova T.N., Semenov M.M.**

Nutrition and nutritional status of underweight patients

**85 Kosmuratova R.N., Kudabayeva Kh.I.,
Grjibovski A.M., Kerimkulova A.S.,
Bazargaliyev Ye.Sh.**

Association of leptin with anthropometric indexes, dyslipidemia and carbohydrate metabolism in Kazakh adults

PROPHYLACTIC NUTRITION

**92 Markov P.A., Volkova M.V.,
Khasanshina Z.R., Martinson E.A.,
Popov S.V.**

Anti-inflammatory activity of high and low methoxylated apple pectins, *in vivo* and *in vitro*

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ***Перова И.Б., Эллер К.И., Мусатов А.В., Тумольская Е.В.***

Синефрин в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции: биологическая активность, безопасность и методы анализа

101**CONTROL OF FOOD QUALITY AND SAFETY*****Perova I.B., Eller K.I., Musatov A.V., Tymolskaya E.V.***

Synephrine in dietary supplements and specialized foodstuffs: biological activity, safety and methods of analysis

УКАЗАТЕЛЬ СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ВОПРОСЫ ПИТАНИЯ» ЗА 2021 г.**114****INDEX OF ARTICLES PUBLISHED IN THE JOURNAL «PROBLEMS OF NUTRITION» FOR 2021**

Для корреспонденции

Багрянцева Ольга Викторовна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
 Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
 Телефон: (495) 698-54-05
 E-mail: bagryantseva@ion.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>

Багрянцева О.В.^{1,2}, Хотимченко С.А.^{1,2}

Токсичность неорганических и органических форм мышьяка

Risks associated with the consumption of inorganic and organic arsenic

Bagryantseva O.V.^{1,2},
Khotimchenko S.A.^{1,2}

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

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

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

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

Хроническое поступление мышьяка (As) в организм приводит к развитию мультисистемных патологий, риск которых сохраняется в течение десятилетий. Международным агентством по исследованию рака (IARC) установлено, что все неорганические формы мышьяка являются абсолютными канцерогенами (группа 1). Метилированные формы As отнесены к веществам, возможно канцерогенным для человека (группа 2b). Не метаболизируемые в организме человека формы органического мышьяка не канцерогенны для человека (группа 3).

Цель работы – оценка рисков здоровью различных форм As, содержащихся в пищевой продукции, в том числе в морепродуктах.

Материал и методы. Проанализированы публикации с использованием баз данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, законодательные и нормативные акты Евразийского экономического союза, Российской Федерации, Комиссии Кодекс Алиментариус и др., касающиеся рисков, связанных с загрязнением As пищевой продукции.

Результаты и обсуждение. Анализ имеющихся данных показал, что степень токсичности As снижается в ряду: глутатион диметиларсиновой кислоты

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания № 0529-2019-0057.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Багрянцева О.В., Хотимченко С.А. Токсичность неорганических и органических форм мышьяка // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 6–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17>

Статья поступила в редакцию 08.09.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The research was carried out at the expense of the subsidy for the implementation of the state task № 0529-2019-0057.

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

For citation: Bagryantseva O.V., Khotimchenko S.A. Risks associated with the consumption of inorganic and organic arsenic. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 6–17. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17> (in Russian)

Received 08.09.2021. **Accepted** 26.10.2021.

(DMA^{III}Гл) > метиларсиновая кислота (MMA^{III}) > диметиларсиновая кислота (DMA^{III}) > гидрокарбонаты мышьяка (AsHC) > арсенид (As^{III}) > арсенат (As^V) > триметиларсин (TMA^{III}) > метиларсоновая кислота (MMA^V) > диметиларсоновая кислота (DMA^V) > DMA^{III}-сахароглицерид > DMA^V-сахароглицерид > тиосоединения DMA^V > арсеносахара^{III} > арсеносахара^V > тетраметиларсоonium хлорид (TETPA) > триметиларсин оксид (TMAO) > арсенохалин (AsC) > арсенобетанин. Следовательно, токсичность некоторых метилированных и органических форм As (например, DMA^{III}Гл, AsHC) может быть выше, чем его неорганических форм. Известно, что As содержится в пищевой продукции, в основном в органических формах, которые при поступлении в организм метаболизируются и, таким образом, могут быть причиной целого ряда негативных эффектов.

Заключение. Высокие уровни содержания органических и неорганических форм As в пищевой продукции, в том числе в морепродуктах, могут оказывать негативное влияние на состояние здоровья населения, что требует проведения дополнительных оценок рисков здоровью различных форм As, поступающих в организм. Недостаточное количество данных о токсичности органических форм As свидетельствует о невозможности раздельного нормирования его органических и неорганических форм в составе пищевой продукции.

Ключевые слова: мышьяк (As), неорганические формы мышьяка (iAs), органические формы мышьяка (oAs), токсичность, оценка рисков

It is known that the chronic intake of arsenic (As) leads to the development of multisystem pathologies. In the case of high levels of As consumption, the risks of negative effects of exposure to inorganic and methylated forms persist for decades. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has established that all inorganic forms of As are absolute carcinogens (group 1). Methylated forms of As are classified as substances possibly carcinogenic to humans (group 2b). Not metabolized in the human body forms of organic As are not carcinogenic to humans (group 3).

The aim – assessment of health risks of various forms of As contained in food, including seafood.

Material and methods. The scientific data regarding the risks associated with As contamination of food obtained by using PubMed, Web of Science, Google Scholar databases, legislative and regulatory acts of the Eurasian Economic Union, the Russian Federation, the Codex Alimentarius Commission, the European Union and other countries have been analyzed.

Results. The analysis of the available data showed that the degree of As toxicity decreased in the following order: glutathione of dimethylarsonic acid (DMA^{III}Gl) > methylarsonic acid (MMA^{III}) > dimethylarsonic acid (DMA^{III}) > arsenic hydrocarbons (AsHC) > arsenite (As^{III}) > arsenate (As^V) > trimethylarsine (TMA^{III}) > methylarsonic acid (MMA^V) > dimethylarsonic acid (DMA^V) > DMA^{III}-sugar glyceride > DMA^V-sugar glyceride > thio compounds of DMA^V > arsenosugars^{III} > arsenosugars^V > tetramethylarsonium chloride (TETPA) > trimethylarsine oxide (TMAO), arsenocholine (AsC) > arsenobetaine (AB). Consequently, the toxicity of some methylated and organic forms of As (for example, DMA^{III}Gl, AsHC) may be higher than that of its inorganic forms. It is known that As is found in foods mainly in organic forms. When ingested with food, As organic forms are metabolized and, thus, could cause a number of negative effects in the organism. Conclusion. High levels of organic and inorganic forms of As in food, including seafood, could have a negative impact on the health of the population, which makes it necessary to conduct additional assessments of the health risks of various forms of As entering the body. The insufficient amount of data on the toxicity of organic forms of As indicates the impossibility of separate setting of safety maximum levels for organic and inorganic forms of As in foods.

Keywords: arsenic (As), inorganic forms of arsenic (iAs), organic forms of arsenic (oAs), toxicity, risk assessment

Мышьяк (As) является одним из приоритетных загрязнителей окружающей среды, он содержится в пищевой продукции в различных неорганических и органических формах. Оценки риска, проведенные Международным комитетом экспертов Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединен-

ных Наций/Всемирной организации здравоохранения по пищевым добавкам и загрязнителям (JECFA) и Европейским агентством безопасности пищевой продукции (EFSA), показали, что высокие уровни содержания мышьяка в пищевой продукции оказывают негативное влияние на здоровье населения [1–3]. Хроническое

воздействие As повышает вероятность развития патологий сердечно-сосудистой, нервной и репродуктивной систем [1, 3–5], сахарного диабета [6, 7], является причиной развития заболеваний печени, легких, кровеносной системы, а также рака мочевого пузыря, легких и кожи [1, 3, 8].

В 2011 г. Международным агентством по исследованию рака (IARC) установлено, что неорганические формы мышьяка являются канцерогенами группы 1, т.е. могут оказывать негативные эффекты в любых концентрациях [8]. IARC также классифицировало метилированные формы As [монометилкарбоновых (MMA^{III} , MMA^{V}) и диметилкарбоновых кислот (DMA^{III} , DMA^{V})] как вещества, возможно канцерогенные для человека (группа 2b), а арсенобетаин и другие не метаболизируемые в организме человека органические соединения As как не классифицируемые по их канцерогенности для человека (группа 3) [8].

Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о том, что в организме человека, животных, в водорослях арсеносахара, арсеноллипиды и другие метаболизируемые органические формы As под влиянием микрофлоры и ряда других факторов могут метилироваться с образованием DMA, MMA и других токсических метаболитов [9, 10]. Органические формы As (арсеносахара, арсеноллипиды и др.) могут оказывать негативные эффекты, характерные для неорганических и метилированных форм As [9–12]. Высокий потенциальный риск здоровью населения As требует проведения детального анализа токсичности его различных форм и их метаболитов.

В связи с этим **целью** работы была оценка рисков здоровью различных форм As, содержащихся в пищевой продукции, в том числе в морепродуктах.

Материал и методы

Проанализированы данные литературы с использованием баз данных PubMed, Web of Science, Google Scholar, законодательные и нормативные акты Евразийского экономического союза, Российской Федерации, Комиссии Кодекс Алиментариус и др., касающиеся рисков, связанных с загрязнением мышьяком пищевой продукции.

Результаты и обсуждение

Неорганические формы As (iAs) в основном поступают в организм с водой, а органические – в составе пищевой продукции. В настоящее время особое внимание уделяется высокому содержанию As в рыбе, морепродуктах и рисе. Многочисленные данные свидетельствуют о том, что большая часть As в рыбе и морепродуктах находится в органических, как правило, менее токсичных формах (арсенобетаин, арсеносахара, арсеноллипиды и др.) [2, 3, 9, 12, 13]. Больше количество As выявляется в тканях бентосных организмов. Установ-

лена прямая зависимость содержания As от возраста и размера обитателей моря. При этом в печени рыб основное количество As присутствует в виде арсенобетаина, DMA^V и арсеноллипидов, тогда как в мышцах был обнаружен в основном арсенобетаин [12, 14]. Степень накопления As во внутренних органах рыб снижается в ряду: кишечник > печень > жабры > мышцы [15].

Токсичность неорганических форм мышьяка

Неорганические соединения As встречаются в двух формах: трехвалентной – арсенит (As_2O_3 ; As^{III}) и пятивалентной – арсенат (As_2O_5 ; As^{V}). As^{III} в 60 раз более токсичен, чем As^{V} . Органические формы As несколько менее токсичны, чем неорганические, что подтверждено в экспериментах, проведенных *in vivo* (табл. 1) и *in vitro* (табл. 2) [1, 10, 16–18].

Представленные в табл. 1 и 2 результаты показывают следующий порядок токсичности различных форм мышьяка: глутатион диметиларсиновой кислоты ($\text{DMA}^{\text{III}}\text{Гл}$) > метиларсиновая кислота (MMA^{III}) > диметиларсиновая кислота (DMA^{III}) > гидрокарбонаты мышьяка (AsHC) > арсенит (As^{III}) > арсенат (As^{V}) > триметиларсин (TMA^{III}) > метиларсоновая кислота (MMA^{V}) > диметиларсоновая кислота (DMA^{V}) > DMA^{III}-сахароглицерид > DMA^V-сахароглицерид > тиосоединения DMA^V > арсеносахара^{III} > арсеносахара^V > тетраметиларсоний хлорид (TETPA) > триметиларсин оксид (TMAO) > арсенохоллин (AsC) > арсенобетаин [10, 16–18]. Высокая степень токсичности DMA^{III}Гл, AsHC и метилированных форм As свидетельствует о том, что не во всех случаях iAs проявляют большую токсичность, чем его органические соединения.

В 2008 г. был установлен условно допустимый уровень потребления iAs (PTWI) – 15 мкг на 1 кг массы тела в неделю. В 2011 г., ввиду установленного IARC факта того, что iAs является канцерогеном 1-й группы, данный PTWI был отозван [1, 8, 19].

Неорганические формы As при внутрижелудочном введении крысам в дозах 5, 10, 15 и 20 мг на 1 кг массы тела в сутки повышали ($p < 0,05$) активность трансаминаз, изменяя соотношение активности аланин- (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ), что свидетельствует об их гепатотоксичности. Кроме того, экспозиция iAs способствовала увеличению количества хромосомных aberrаций и частоты выявления микроядер, снижению митотического индекса в клетках костного мозга. Таким образом, iAs обладает выраженным генотоксическим потенциалом [20]. JECFA установил дозу iAs, вызывающую повышенный риск развития рака легких для 0,5% людей (BMDL 0,5), которая составляет 3 мкг на 1 кг массы тела в сутки [1]. EFSA определило дозу iAs, вызывающую повышенный риск развития онкопатологии легких, кожи и мочевого пузыря у 1% населения (BMDL 01 = 0,3–8 мкг на 1 кг массы тела в сутки) [21].

Однократная доза различных форм iAs от 3,5 до 5 As мг на 1 кг массы тела (в пересчете на As) вызывала рвоту и диарею, колики у волонтеров [22]. При остром воздействии iAs основными симптомами являются развитие энцефалопатии и периферической невропатии, парез конечностей [23].

Хроническое поступление As в организм приводит к развитию мультисистемных патологий [5, 23–27]. При длительном воздействии iAs развивается кератоз ладоней и ступней и со временем рак кожи. Имеются данные о значительном повышении риска развития рака легких, мочевыводящих путей, а также рака кожи при хроническом поступлении iAs с водой в концентрации 50 мкг/л. Содержание iAs в воде <10 мкг/л признано Всемирной организацией здравоохранения безопасным уровнем [1]. Вместе с тем более поздние исследования показали, что содержащийся в воде iAs в низких концентрациях (<10 мкг/л) может быть причиной развития рака мочевого пузыря [5, 26, 27]. Повышенный риск развития рака мочевого пузыря, а также рака легких сохранялся в течение как минимум трех десятилетий после того, как прекращалось воздействие высоких доз iAs [5, 27, 28]. Существуют доказательства отрицательного воздействия iAs на развитие плода и новорожденных, нарушение когнитивной функции у детей дошкольного возраста [28].

В случае острого отравления iAs наблюдаются: функциональные нарушения практически во всех органах и системах организма, тошнота, рвота, кишечные колики, абдоминальные боли, диарея и чрезмерное слюноотделение; диффузная кожная сыпь, кардиомиопатия, судороги; нарушения гематологических показателей, почечная недостаточность; респираторная недостаточность и отек легких; неврологические проявления: периферическая невропатия, энцефалопатия; повышенные концентрации мышьяка в моче (в течение первых 1–2 дней) [5, 26–28].

При хроническом избыточном поступлении iAs наблюдаются: функциональные нарушения практически во всех органах и системах организма; высокое содержание мышьяка в ногтях, волосах, коже, печени, почках, сердце, легких, в меньших количествах – в мышцах, тканях нервной системы, желудочно-кишечного тракта, селезенке; появление поперечных белых линий на ногтях пальцев рук и ног (лейконихия); гиперпигментация, кератоз ладоней и ступней; повышенный риск развития сердечно-сосудистых и респираторных заболеваний, сахарного диабета и нейтропении; появление злокачественных новообразований.

Исследования показывают, что iAs при хроническом воздействии могут быть фактором риска развития периферической невропатии, сердечно-сосудистых заболеваний, нейроповеденческих нарушений, аутизма у детей. В экспериментах на животных показано, что iAs способствуют нарушению метаболизма нейромедиаторов, а именно индуцированное глутаматом высвобождение глиотрансмиттеров, вызывающих изменения функций нейронов, а также участвует в процессах транспортирования глутамата. Воздействие iAs в течение 90 дней вызывало развитие холинергических процессов в рецепторах головного мозга крыс и влияло на механизм дофаминергической передачи нервного импульса [5, 28, 29].

Хроническое воздействие iAs вызывает активацию процессов, характеризующих развитие окислительного стресса, увеличивает риск агрегации тромбоцитов, что может объяснить нарушения в работе сердечно-сосудистой системы и является отягощающим фактором

Таблица 1. Показатели токсичности неорганических и органических форм мышьяка в экспериментах *in vivo*

Table 1. Toxicity indicators of arsenic inorganic and organic forms in experiments *in vivo*

Форма мышьяка <i>Arsenic form</i>	Вид животного (пол) <i>Animal's species (gender)</i>	Способ введения <i>Method of administration</i>	LD ₅₀ * (мг на 1 кг массы тела в сутки в пересчете на As) <i>LD₅₀* (mg/kg bw per day as As)</i>
As ^{III}	Мыши (самки) / <i>Mice (females)</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	26–48 [1]
	Крысы (самки/самцы) <i>Rats (females/males)</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	15 [1]
Арсенит (AsO ₃ ³⁻) / <i>Arsenite</i>	Мыши (самцы) / <i>Mice (males)</i>	Внутримышечно / <i>Intramuscular</i>	8 [1]
	Хомяки (самцы) / <i>Hamsters (males)</i>	Внутрибрюшинно / <i>Intraperitoneal</i>	8 [1]
	Мыши (самки) / <i>Mice (females)</i>	Внутримышечно / <i>Intramuscular</i>	22 [1]
MMA ^{III}	Хомяки (самцы) / <i>Hamsters (males)</i>	Внутрибрюшинно / <i>Intraperitoneal</i>	2 [1, 10]
MMA ^V	Мыши (самцы) / <i>Mice (males)</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	916 [1, 10]
DMA ^V / DMA ^V	Мыши (самцы) / <i>Mice (males)</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	648 [1]
ТМАО	Мыши (самцы) / <i>Mice (males)</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	10 600 [1]
	Мыши / <i>Mice</i>	Внутрибрюшинно / <i>Intraperitoneal</i>	5500 [10]
Арсенобетаин / <i>Arsenobetaine</i>	Мыши (самцы) / <i>Mice (males)</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	>10 000 [1, 10]
AsC	Мыши / <i>Mice</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	6500 [1, 10]
	Мыши / <i>Mice</i>	Внутримышечно / <i>Intramuscular</i>	187 [10]
ТЕТРА как ТМА-хлорид <i>TETRA as TMA-chloride</i>	Мыши / <i>Mice</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	890 [10]
ТЕТРА как ТМА-гидроксид <i>TETRA as TMA-hydroxide</i>	Мыши / <i>Mice</i>	Внутрижелудочно / <i>Intragastrically</i>	Не установлено [10] <i>Not established [10]</i>

* – LD₅₀ – концентрация, при которой гибнет 50% подопытных животных.

* – LD₅₀ – the concentration at which 50% of the test animals die.

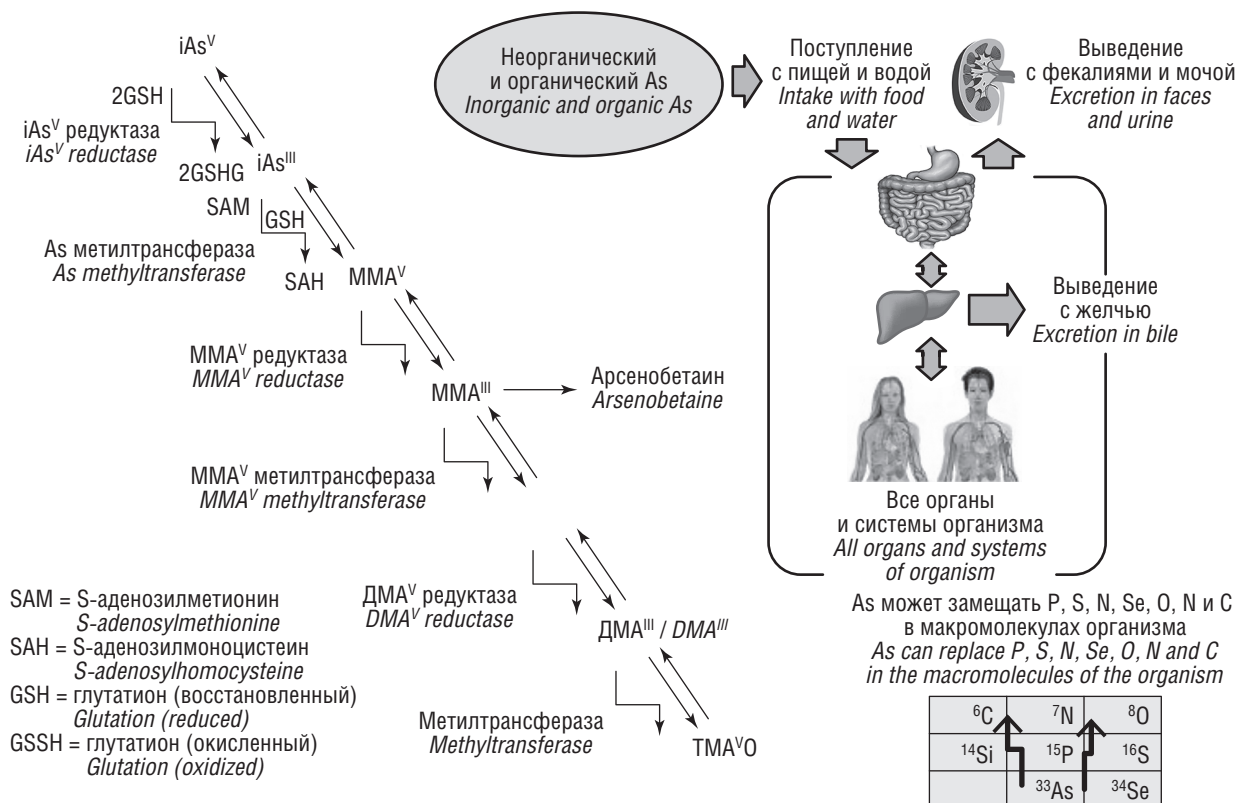
Таблица 2. Показатели токсичности неорганических и органических форм мышьяка в экспериментах *in vitro*

Table 2. Cytotoxicity indicators of arsenic inorganic and organic forms in experiments *in vitro*

Форма мышьяка <i>Arsenic form</i>	Культура клеток / <i>Cell culture</i>	ЛС ₅₀ [*] , ЛС ₇₀ ^{**} LD ₅₀ , LD ₇₀ ^{**}
DMA ^{III} Гл / DMA ^{III} GI	Культура эпителиальных клеток печени крыс TRL 1215 <i>Rat liver cell line TRL 1215</i>	*160 нмоль/л *160 nmol/L [16]
AsO ₃ ³⁻	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human adenocarcinoma epithelial lung cells A549</i>	**57,2 мкмоль/л **57.2 μmol/L [17]
As ^{III}	Культура клеток почек эмбриона человека 293 (HEK-вектор) <i>Human embryonic kidney cells 293 (HEK-Vector)</i>	*4,9±1,0 мкмоль/л *4.9±1.0 μmol/L [18]
	Опухолевые клетки шейки матки (HeLa-вектор) <i>Tumor cells of the cervix (HeLa-Vector)</i>	*7,0±1,2 мкмоль/л *7.0±1.2 μmol/L [18]
As ^V	Культура клеток почек эмбриона человека 293 (HEK-вектор) <i>Human embryonic kidney cells 293 (HEK-Vector)</i>	*26±6,7 мкмоль/л *26±6.7 μmol/L [18]
	Опухолевые клетки шейки матки (HeLa-вектор) <i>Tumor cells of the cervix (HeLa-Vector)</i>	*156±55 мкмоль/л *156±55 μmol/L [18]
MMA ^{III}	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human adenocarcinoma epithelial lung cells A549</i>	**5,6 мкмоль/л **5.6 μmol/L [17]
	Культура клеток почек эмбриона человека 293 (HEK-вектор) <i>Human embryonic kidney cells 293 (HEK-Vector)</i>	*1,7±0,12 мкмоль/л *1.7±0.12 μmol/L [18]
	Опухолевые клетки шейки матки (HeLa-вектор) <i>Tumor cells of the cervix (HeLa-Vector)</i>	*5,0±1,2 мкмоль/л *5.0±1.2 μmol/L [18]
DMA ^{III} / DMA ^{III}	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human adenocarcinoma epithelial lung cells A549</i>	*5,1 мкмоль/л *5.1 μmol/L [17]
	Культура клеток почек эмбриона человека 293 (HEK-вектор) <i>Human embryonic kidney cells 293 (HEK-Vector)</i>	*1,2±1,0 мкмоль/л *1.2±1.0 μmol/L [18]
	Опухолевые клетки шейки матки (HeLa-вектор) <i>Tumor cells of the cervix (HeLa-Vector)</i>	*6,0±0,5 мкмоль/л *6.0±0.5 μmol/L [18]
Тиометаболиты DMA ^V <i>Thio-DMA^V</i>	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human adenocarcinoma epithelial lung cells A549</i>	**12,1 мкмоль/л **12.1 μmol/L [17]
MMA ^V	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human adenocarcinoma epithelial lung cells A549</i>	**>500 мкмоль/л **>500 μmol/L [17]
DMA ^V / DMA ^V	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human adenocarcinoma epithelial lung cells A549</i>	**>500 мкмоль/л **>500 μmol/L [17]
	Культура клеток почек эмбриона человека 293 (HEK-вектор) <i>Human embryonic kidney cells 293 (HEK-Vector)</i>	*1090±290 мкмоль/л *1090±290 μmol/L [18]
	Опухолевые клетки шейки матки (HeLa-вектор) <i>Tumor cells of the cervix (HeLa-Vector)</i>	*690±430 мкмоль/л *690±430 μmol/L [18]
	Культура эпителиальных клеток мочевого пузыря человека <i>Human bladder epithelial cells</i>	*843 мкмоль/л *843 μmol/L [10]
Гидрокарбонат мышьяка AsHC 332 <i>Arsenic hydrocarbons AsHC 332</i>	Культура эпителиальных клеток мочевого пузыря человека <i>Human bladder epithelial cells</i>	*3,25×10 ⁻³ мг/кг *3.25×10 ⁻³ mg/kg [10]
Гидрокарбонат мышьяка AsHC 360 <i>Arsenic hydrocarbons AsHC 360</i>	Культура эпителиальных клеток мочевого пузыря человека <i>Human bladder epithelial cells</i>	*1,73×10 ⁻³ мг/кг *1.73×10 ⁻³ mg/kg [10]
Гидрокарбонат мышьяка AsHC 444 <i>Arsenic hydrocarbons AsHC 444</i>	Культура эпителиальных клеток мочевого пузыря человека <i>Human bladder epithelial cells</i>	*2,31×10 ⁻³ мг/кг *2.31×10 ⁻³ mg/kg [10]
DMA ^{III} -сахароглицерид <i>DMA^{III}-sugar glyceride</i>	Культура эпителиальных клеток мочевого пузыря человека <i>Human bladder epithelial cells</i>	*6,56×10 ⁻² мг/кг *6.56×10 ⁻² mg/kg [10]
DMA ^V -сахароглицерид <i>DMA^V-sugar glyceride</i>	Культура клеток кератиноцитов человека / <i>Human epidermal keratinocytes</i>	*1,968 мг/кг *1.968 mg/kg [10]
Тио-DMA ^V <i>Thio-DMA^V</i>	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human lung adenocarcinoma epithelial cells A549</i>	**12,1 мкмоль/л **12.1 μmol/L [17]
Диметилмоноиоарсеновая кислота (ДММТА ^V) <i>Dimethylmonothioarsinic acid (DMMTA^V)</i>	Культура аденокарциномы эпителиальных клеток легких человека A549 <i>Human lung adenocarcinoma epithelial cells A549</i>	*10,5 мкмоль/л *10.5 μmol/L [10]
Арсеносахара ^{III} <i>Arsenosugars^{III}</i>	Культура клеток кератиноцитов человека <i>Human epidermal keratinocytes</i>	*200 мкмоль/л *200 μmol/L [10]
Арсеносахара ^V <i>Arsenosugars^V</i>	Культура клеток кератиноцитов человека <i>Human epidermal keratinocytes</i>	*> 6000 мкмоль/л *> 6000 μmol/L [10]

Примечание. * – ЛС₅₀ – концентрация, при которой количество клеток в образце снижается на 50%; ** – ЛС₇₀ – концентрация, при которой количество клеток в образце снижается на 70%.

Note. * – LD₅₀ – the concentration at which the number of cells in the sample is reduced by 50%; ** – LD₇₀ – the concentration at which the number of cells in the sample is reduced by 70%.

Метаболизм мышьяка / *Arsenic metabolism* [15, 19, 32]

развития атеросклероза. Установлена связь между воздействием iAs и нарушением репродуктивной функции у мужчин [5]. Хроническое воздействие As является фактором риска развития сахарного диабета 2 типа и ожирения [6, 7, 30, 31].

Токсичность органических форм мышьяка

Метилированные формы мышьяка. Метилирование iAs в процессе его биотрансформации приводит к образованию в организме моно- (MMA^{III}, MMA^V) и диметилкарбоновых кислот (DMA^{III}, DMA^V), что облегчает его выведение с мочой (см. рисунок). Основными метилированными метаболитами As в моче являются MMA^V и DMA^V. Исследования показали наличие активности редуктазы MMA^V в различных тканях. Данный фермент участвует в синтезе MMA^{III} и/или DMA^{III} в печени, почках при воздействии iAs. При этом MMA^{III} значительно более токсична, чем iAs или DMA. Неполное метилирование As в DMA^V, приводящее к увеличению MMA^{III}, ведет к повышению рисков для здоровья, связанных с его поступлением в организм [1, 2, 21, 32]. Так, внутрибрюшинное введение MMA^{III} хомякам в возрасте 11–12 нед и массой тела 100–130 г вызывало более выраженное снижение активности пируватдегидрогеназы в тканях почек, чем при введении арсенита натрия. В экспериментах *in vitro* с использованием культуры клеток сердца свиньи при введении MMA^{III} наблюдалось более выраженное снижение активности пируватдегидрогеназы, чем в группе, получавшей арсенит [33].

При поступлении мышьяка в организм мышей, хомяков, крыс и людей (волонтеров) в форме DMA^V наблюдается его дальнейшее метилирование кишечной микрофлорой до TMAO. Вероятно, этот процесс происходит через образование DMA^{III}, DMA^V и/или DMA-комплексов (например, с серой, углеводами, карбоновыми кислотами, фосфором, селеном и др.) (см. рисунок). Установлена межвидовая разница в скорости метилирования iAs. Например, мартышки и шимпанзе не обладают способностью к его метилированию, тогда как у макак-резус такая способность обнаружена [33].

Метилированные соединения мышьяка (DMA^V и MMA^V) не проявляли мутагенности в тесте Эймса. Вместе с тем показано, что они могут вызывать хромосомные aberrации и мутации, обладают свойством цитотоксичности в микромолярных дозах [1]. У пациентов, получавших органические соединения As при лечении сифилиса в 1950-е гг., иногда развивалось заболевание кожи, известное как постсальварсанская или постнеосальварсанская экзема. Показано, что метилированные формы As могут, как и его неорганические формы, вызывать диарею и рвоту. Для MMA^V эта доза составляет 4 мг на 1 кг массы тела. В целом ряде исследований отмечено, что MMA^V и DMA^V оказывают негативное действие на ткани мочевого пузыря, почек, щитовидной железы. Показано их негативное влияние на развитие плода [1, 2, 20, 21, 33, 34].

При внутрижелудочном введении DMA^V мышам в дозе 1500 мг на 1 кг массы тела в течение 6 ч наблюдалось

повышение активности митохондриальной супероксид-дисмутазы, глутатионпероксидазы и глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Содержание НАДФН в значительной степени снижалось через 6–9 дней наблюдения после введения ДМА^V. Кроме того, снижалось соотношение НАДФН/НАДФ, характеризующее скорость проходящих в клетке окислительно-восстановительных реакций, а также увеличивалась активность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что указывает на активацию пентозофосфатного пути при воздействии ДМА^V [30]. В эксперименте на мышах показано, что образуемые в процессе метаболизма ДМА^V перекись водорода и свободные радикалы вызывали повреждения ДНК. Внутривенное введение ДМА^V мышам вызывало увеличение количества 8-оксо-2'-дезоксигуанозина, особенно в органах, в которых As способен вызывать развитие злокачественных опухолей (кожа, легкие, печень и мочевыводящие пути, мочевой пузырь) [1, 8, 22, 33]. При внутривенном введении ДМА^V мышам линии B6C3F1 в дозе 720 мг на 1 кг массы тела отмечено значимое ($p < 0,05$) снижение содержания глутатиона (GSH) и окисленной формы глутатиона (GSSG) в печени на 15–37%. Было выявлено достоверное (на 21%) снижение содержания цитохрома P₄₅₀ в печени. После введения ДМА^V в условиях *in vivo* активность АЛТ не снижалась, но уменьшалась на 8 и 6,5% в условиях *in vitro* при его внесении в культуру клеток в концентрациях 28 и 280 мМ [33].

iAs^{III} является мощным индуктором синтеза белка, связывающего ионы тяжелых металлов – печеночного металлотионеина. При введении самцам крыс iAs^{III} в дозе 85 мкмоль на 1 кг массы тела наблюдалось 30-кратное увеличение содержания этого соединения в сыворотке крови. Введение MMA^{III} вызвало рост содержания печеночного металлотионеина в 80 раз. Далее в этом ряду следуют iAs^{III} (в 30 раз), iAs^V (в 25 раз) и ДМА^{III} (в 10 раз). Однако ни одно из соединений не индуцировало активацию синтеза металлотионеина в культуре клеток гепатоцитов мышей. Это позволяет предположить, что различные формы мышьяка могут рассматриваться как косвенные индукторы образования металлотионеина. Данный эффект обусловлен увеличением содержания мРНК металлотионеина. Следовательно, механизм этой индукции связан с повышенной транскрипцией гена печеночного металлотионеина [33].

Диметиларсоновая кислота, как и As^{III}, вызывает индукцию синтеза и накопления белка теплового шока-72 (Hsp72) в ядрах клеток человека альвеолярного типа II (L-132) и повреждение ДНК. При этом накопление Hsp72 в ядрах клеток было связано с подавлением процессов апоптоза, что указывает на то, что Hsp72 может индуцировать малигнизацию клеток. Это положение было подтверждено в эксперименте на мышах, которым внутривенно вводили ДМА^V в дозах 100–600 мг на 1 кг массы тела или арсенита в дозе 5 мг на 1 кг массы тела. Через 48 ч Hsp72 был обнаружен в тканях легких и почек, но не в печени и селезенке. Это подтверждает факт того, что ДМА^V является причиной ранних морфо-

логических изменений при развитии карциномы легких [33]. В то же время ДМА^V не проявляет свойств генотоксичности. Механизм ее канцерогенного действия, по-видимому, основывается на индукции клеток к пролиферации. Доза, вызывающая негативные проявления в организме (NOAEL), для ДМА^{III} в экспериментах на крысах составила 0,73 мг на 1 кг массы тела в сутки [33]. MMA^V оказывала канцерогенное действие при введении с питьевой водой самцам крыс в течение 2 лет в концентрациях до 200 мг/л. Однако в составе рационов мышей и крыс дозы MMA^V до 100 мг на 1 кг массы тела в сутки не оказывали канцерогенного действия. Показано, что 100 мг/л MMA^V, ДМА^{III} в питьевой воде индуцируют образование пренеопластических поражений в печени крыс. Для ТМАО этот показатель составил 200 мг/л. ДМА^{III} (≈ 50 мг/л в питьевой воде) была канцерогенна в отношении клеток мочевого пузыря крыс, но не мочевого пузыря мышей. Кроме того, сообщалось, что ДМА^{III} может вызвать канцерогенез в мочевом пузыре (≈ 10 мкг/л), почках (≈ 200 мкг/л), печени (≈ 200 мкг/л) и щитовидной железе (≈ 400 мкг/л) [21]. Обнаружено, что черви, обитающие в воде, более чувствительны к ДМА, чем к неорганическому As [35]. Показано, что при поступлении ДМА с водой в дозах 40 и 200 мкг/л с мочой выводилось соответственно 20,3 и 44,1 мкг/л. При поступлении ДМА в составе пищевых продуктов в количестве 100 мкг на 1 кг массы тела с мочой выводилось 9 мкг/л ДМА [9]. Приведенные данные, а также результаты других исследований позволили IARC сделать вывод о том, что ДМА, MMA, а также другие формы As в результате метаболизма которых они образуются, могут быть причиной канцерогенеза у людей (группа 2b) [8].

Показано, что в странах Европы и Азии, а также в США диапазон воздействия iAs при поступлении с пищевыми продуктами составляет от 0,1 до 3,0 мкг As на 1 кг массы тела в сутки [1–3, 10]. Анализ 17 видов морепродуктов показал, что гидрокарбонаты As, арсенолипиды и арсеносахара обнаруживаются в них в количествах от 4,4 до 233 нг As на 1 г сырой массы. В этой связи необходимо остановиться на характеристике токсичности и путях метаболизма основных органических форм As [10].

Арсеносахара. В настоящее время идентифицировано более 20 видов встречающихся в природе арсеносахаров, большинство из которых является рибофуранозидами. Наиболее часто встречаемыми в водных системах рибофуранозидами являются 4 вида арсеносахаров, образующихся путем включения в состав сахаров As и следующих химических групп: -OH; -PO₄; -SO₃ и -SO₄. Арсеносахара являются основной формой мышьяка в морских водорослях (от 20 до 100 мг As на 1 кг сухого вещества) и составляют более 80% от всех форм присутствующего в водорослях As. Они также обнаруживаются в значительных количествах в тканях животных, питающихся водорослями (например, в тканях мидий и устриц, креветок в количествах 0,5–5 мг на 1 кг сухого вещества) [3, 11, 13]. Было показано, что арсеносахара синтезируются фитопланктоном

и бурыми макроводорослями *Fucus serratus*. Количество As в морских водорослях составляет 12–84 мкг As на 1 г сухого вещества, что может быть причиной негативного воздействия на организм лиц, использующих водоросли в составе рационов питания [11, 13, 36, 37].

Немногочисленные данные исследования цитотоксичности арсеносахаров весьма противоречивы. В ряде исследований они проявляли цитотоксичность в микромолярных концентрациях [38]. В соответствии с другими данными арсеносахара, в состав которых входит мышьяк в трехвалентной форме (арсеносахара^{III}), проявляли цитотоксичное действие в концентрациях около 500–600 М, но не проявляли активности в тесте Эймса в отношении *Salmonella typhimurium*. Арсеносахара, включающие мышьяк в пятивалентной форме (арсеносахара^V), не проявляли активности ни в одном из этих тестов [9]. Данные S. Teruaki и соавт. [39] свидетельствуют о наличии цитотоксичности арсеносахаров в отношении ряда культур клеток животных.

Арсеносахара химически лабильны. Так, арсеносахара водорослей с течением времени в почве разлагаются до неорганических форм мышьяка [40]. Их биодegradация возможна в процессе кислотного или щелочного гидролиза или в среде, моделирующей процесс пищеварения. В эксперименте показано, что разрушение арсеносахаров может быть активировано при помощи пищеварительных ферментов и/или ферментов кишечной микрофлоры, что позволяет предположить, что появление в кишечнике ДМА^V после поступления с пищей арсеносахаров связано с их ферментативной или микробной деградацией в организме человека. При повышенных температурах и в кислых условиях некоторые арсеносахара подвергаются кислотному гидролизу с образованием ДМА-гидроксисахара. ДМА^V – основной метаболит арсеносахаров, выявляемый в моче [10, 40]. Оценка биодоступности арсеносахаров и их метаболитов (оксо- и тио-диметиларсеноацетат^V, оксо- и тио-диметиларсеноэтанол^V и тио-ДМА^V) в кишечнике, проводимая на модели кишечного барьера с использованием культуры клеток Caco-2, показала, что тио-ДМА^V и тио-диметиларсеноэтанол^V проявили биодоступность в кишечнике, аналогичную iAs^{III}, которая превышала биодоступность арсеносахаров более чем в 10 раз, что должно учитываться при оценке рисков для здоровья человека, связанных с потреблением пищи, содержащей арсеносахара [41].

Арсенолипиды – производные жирных кислот, гидрокарбонаты мышьяка, фосфатидилэтаноламина, фосфатидилхолина. В настоящее время известно более 70 видов арсеналипидов. Арсеналипиды одноклеточных водорослей представлены всеми основными типами липидов и их производными. Основные виды арсеналипидов представлены в основном содержащими As солями гидрокарбоновых кислот (AsHCs), жирными кислотами (AsFAs), фосфолипидами (AsPLs), диглицеридфосфорными (карбоновыми) кислотами (AsPCs). Аналогичные виды арсеналипидов также были обнаружены в тканях моллюсков, состоящих в симбиозе с водорослями [42–44].

В морепродуктах арсеналипиды содержатся в количествах от 0,3 до 3,6 мг As на 1 кг сухого вещества, что составляет до 70% от общего содержания мышьяка. Наибольшие количества арсеналипидов содержатся в жирных сортах рыбы, таких как сельдь и макрель, тунец и скумбрия. Жир печени трески содержал 6 видов арсеналипидов, а жир мойвы – 3 вида углеводсодержащих арсеналипидов. В образцах присутствовали многие другие жирорастворимые соединения As. Арсеналипиды также встречаются во многих других видах рыб. В изученных образцах рыбного жира содержание арсеналипидов варьировало от 4 до 12 мг As на 1 кг жира. Это может свидетельствовать о том, что содержание арсеналипидов в филе жирных сортов рыб, как правило, составляет <2 мг As на 1 кг сухого вещества [45–47].

Арсеносодержащие липиды способны к кумуляции в пищевой цепочке, что способствует большему накоплению мышьяка в организме хищных рыб. Показано, что арсеналипиды, присутствующие в морепродуктах, потенциально опасны для здоровья, так как их метаболиты (например, AsHCs) аналогичны по действию iAs^{III}, известному канцерогену [10, 48, 49]. Однако молекулярные механизмы их токсического воздействия остаются неясными. Показано, что карбонаты мышьяка – AsHC 332 [1-(диметиларсинил) пентадекан], AsHC 360 [1-(диметиларсинил) гептадекан] и AsHC 444 [1-(диметиларсинил) трикозан] – проявили выраженную токсичность в экспериментах *in vitro* и *in vivo*. На модели гематоэнцефалического барьера *in vitro* было показано, что AsHC 360 в 5 раз более цитотоксичен, чем iAs^{III}. Цитотоксичность AsHC 332 и AsHC 444 превышала в 3,7 и 1,8 раза данный показатель, установленный для iAs^{III}. Латентный период проявления цитотоксичности арсеналипидов и их водорастворимых метаболитов был намного ниже по сравнению с iAs^{III} и арсеносодержащими солями карбоновой кислоты. Вместе с тем цитотоксичность отдельных видов арсеносодержащих гидрокарбоновых жирных кислот – AsFA 362 [15-(диметиларсинил) пентадекановая кислота] и AsFA 388 [17-(диметиларсинил)-9-гептадеценная кислота] – была менее выражена. Арсеналипиды AsHC 332 и AsHC 360 с установленным цитотоксическим действием были идентифицированы в водорослях, рыбе и моллюсках в количествах от 33 до 40 нг As на 1 г сырой ткани [50–53].

Среднесуточное потребление As в составе арсеналипидов может составлять около 360–3000 нг As на человека в сутки, или 6,0–50 нг As на 1 кг массы тела в сутки. Установленные для AsHC 332 и AsHC 360 уровни, при которых количество клеток в образце культуры снижается на 50% (IC₅₀), составляют 3,05 мкг As/г для клеток печени и 1,73 мкг As/г для клеток мочевого пузыря человека. Благодаря своей амфифильной структуре арсеналипиды способны проникать через кишечный и гематоэнцефалический барьер. AsHC 332 и AsHC 360 значительно повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера, что позволяет другим токсичным веществам пищевого происхождения легко проникать

в мозг [51–53]. Ряд метаболитов арсенолипидов, таких как диметиларсенопропановая кислота, диметиларсенобутановая кислота и их тиоаналоги, не вызывали каких-либо побочных эффектов в клетках печени человека (HepG2), клетках мочевого пузыря человека (UROtsa) или дифференцированных нейронах [10, 51, 52].

Арсенохолин (AsC) в небольших количествах обнаруживается в морских организмах (<0,2 мг As на 1 кг сухой массы). В организме рыб и других животных он является метаболическим предшественником арсенобетаина. В проводимых на крысах экспериментах установлено, что AsC в организме может биотрансформироваться с образованием TMAO и, в незначительных количествах, в iAs, MMA или DMA [10, 53, 54]. AsC не проявлял эмбриотоксичности в экспериментах на крысах. В высоких дозах (10 мкМ) AsC, как и арсенобетаин, вызывал единичные кластогенные эффекты в культуре клеток фибробластов человека с образованием микроядер. Имеются сообщения о цитотоксичности AsC в экспериментах *in vitro* для иммунных эффекторных клеток мыши [54]. Дозы AsC (низкая – 4,90, высокая – 98,1 мг на 1 кг массы тела) на 8-й день после однократного внутрижелудочного введения обезьянам вызывали достоверное увеличение процентного содержания ретикулоцитов крови. В случае однократного внутрижелудочного введения AsC обезьянам в дозах 3,56 и 71,3 мг на 1 кг массы тела на 4-й день наблюдалось достоверное снижение активности АСТ и увеличение содержания общего холестерина и ретикулоцитов крови в группах, получавших как низкую, так и высокую дозы [34].

Арсенобетаин – основная форма мышьяка в морской рыбе и большинстве видов морских животных. Арсенобетаин не метаболизируется в организме человека и не оказывает канцерогенного воздействия [8]. Арсенобетаин не оказывает токсического действия на культуры клеток костного мозга мышей (макрофаги и спленоциты) в концентрации 10 мМ [39]. Имеется сообщение, показывающее возможность плацентарного переноса арсенобетаина у млекопитающих [21]. У людей и у других млекопитающих он, как правило, быстро выводится из организма с мочой. Это объясняется тем, что мышьяк в составе арсенобетаина находится в виде четырех ферментативно и термически стабильных углеродных связей. Даже несмотря на то что арсенобетин может разлагаться кишечной микрофлорой человека, время его трансформации в другие формы (7 сут) больше, чем его практическое пребывание в кишечнике. Только его небольшое количество, как и в случае с арсенохолином, трансформируется в iAs, MMA или DMA. Арсенобетаин не проявлял мутагенности в тестах *in vitro*, а также не оказывал цитотоксического, иммунотоксического и эмбриотоксического действия в экспериментах на животных, не проявлял трансформирующей активности по отношению к клеткам [9, 10, 22]. Показано, что арсенобетаин дозозависимым образом повышал жизнеспособность клеток костного мозга мышей в течение их 72-часовой инкубации. В концентрации 5 мкМ арсенобетаин повышал жизнеспособность этих клеток в 2 раза

по сравнению с контролем. После 72-часовой инкубации в присутствии арсенобетаина увеличивалась способность к адгезии клеток костного мозга, наблюдалось значительное увеличение количества как гранулоцитов, так и макрофагов. Однако арсенобетаин не вызывал пролиферации клеток костного мозга мышей и не влиял на жизнеспособность тимоцитов. Эти результаты свидетельствуют о том, что арсенобетаин способен оказывать биологические эффекты на организм лиц, ежедневно потребляющих морепродукты, что делает необходимым проведение дополнительных оценок его биологической активности [40].

Триметиларсин оксид (TMAO) был выделен из различных морских организмов в незначительных количествах в качестве редко идентифицируемых видов As (обычно в концентрациях 0,2–2 мг As/кг в пересчете на сухое вещество). В хранящейся замороженной рыбе количество TMAO намного ниже, чем в свежей, вероятно, из-за деградации во время хранения [10]. Показано, что TMAO, являясь метаболитом кишечной микрофлоры, увеличивает риск развития дисбактериоза кишечника, сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе атеросклероза. Изучение молекулярных механизмов действия TMAO показало, что он в эндотелиальных клетках дозозависимо индуцирует продукцию медиатора воспалительного процесса амфотерина HMGB1, увеличивает экспрессию Toll-подобного рецептора 4 (TLR4) в эндотелиальных клетках, что приводит к нарушениям в межклеточных соединениях, гиперпроницаемости эндотелия сосудов и, как результат, к эндотелиальной дисфункции [55–57].

Неизвлекаемый мышьяк, т.е. фракция общего As (часто до $\geq 20\%$), которую не удается перевести в растворимую форму для количественного анализа. Химическая природа неизвлекаемого мышьяка, связанного с матриксом продукта, и его возможное биологическое значение совершенно не изучены. Существует мнение, что неизвлекаемым является As, связанный с белками в составе аминокислот или замещающий фосфор в фосфопептидах (например, DMA^{III}Гл, арсеножелатин). Вопрос о том, насколько эти формы As могут быть биодоступны и токсичны при поступлении в желудочно-кишечный тракт, в настоящее время не изучен [10, 58].

Обсуждение

Мышьяк – один из приоритетных загрязнителей пищевой продукции. Чаще всего его повышенное содержание выявляется в рыбе, морепродуктах и рисе. В настоящее время доказано, что iAs могут вызывать целый ряд заболеваний, риск развития которых сохраняется в течение десятилетий после воздействия высоких доз iAs. Согласно данным IARC, iAs относится к канцерогенам 1-й группы, веществам с доказанной канцерогенной активностью для человека. Метилированные формы (DMA и MMA) и другие метаболизируемые формы As отнесены

к веществам возможно канцерогенным для человека (группа 2b), а арсенобетаин и другие не метаболизируемые в организме человека органические соединения As не являются канцерогенными для человека (группа 3). Доза iAs, вызывающая повышенный риск развития рака легких, кожи и мочевого пузыря у 1% населения (BMDL 01), составляет 0,3–8 мкг на 1 кг массы тела в сутки.

Известно, что As содержится в пищевой продукции в основном в органических формах. Ранее было показано, что органические формы As менее токсичны, чем неорганические. Вместе с тем проведенные в последние годы исследования свидетельствуют о том, что токсичность некоторых органических (например, ДМА^{III}Гл, гидрокарбонаты мышьяка) и метилированных форм As может быть выше, чем у его неорганических форм. Показано, что арсеносахара и арсеналипиды, AsC, ТМАО и другие As-содержащие соединения могут метаболизироваться в организме или разрушаться под действием температуры в процессе производства пищевых продуктов, превращаясь в метилированные и неорганические формы As, которые могут вызвать повреждение молекулярной структуры липидов, белков, углеводов и ДНК и индуцировать целый ряд негативных эффектов в метаболических процессах организма. Данные, полученные в последние годы, показали возможность их токсического действия на организм человека.

Сведения об авторах

Багрянцева Ольга Викторовна (Olga V. Bagryantseva) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: bagryantseva@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3174-2675>

Хотимченко Сергей Анатольевич (Sergey A. Khotimchenko) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, первый заместитель директора, заведующий лабораторией пищевой токсикологии и оценки безопасности нанотехнологий ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», профессор кафедры гигиены питания и токсикологии ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: hotimchenko@ion.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>

Литература/References

1. Arsenic (addendum) safety evaluation of certain contaminants in food WHO Food additives series: 63 FAO JECFA Monographs 8. Geneva: World Health Organization, 2011: 153–316.
2. Dietary exposure to inorganic arsenic in the European population. Scientific report of EFSA. EFSA J. 2014; 12 (3): 3597. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3597>
3. Arcella D., Cascio C., Ruiz J.A.G. Chronic dietary exposure to inorganic arsenic. EFSA J. 2021; 19 (1): 6380. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.6380>
4. Shi K., Wang Q., Wang G. Microbial oxidation of arsenite: regulation, chemotaxis, phosphate metabolism and energy generation. Front Microbiol. 2020; 11: 569282. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.569282>
5. Nurchi V.M., Djordjevic A.B., Crisponi G., Alexander J., Björklund G., Aaseth J. Arsenic toxicity: molecular targets and therapeutic agents. Biomolecules. 2020; 10 (2): 235. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom10020235>
6. Liu S., Guo X., Wu B., Yu H., Zhang X., Li M. Arsenic induces diabetic effects through beta-cell dysfunction and increased gluconeogenesis in mice. Sci Rep. 2014; 4: 6894. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep06894>
7. Sung T.-Ch., Huang Jh.-W., Guo H.-R. Association between arsenic exposure and diabetes: a meta-analysis. Biomed Res Int. 2015; 2015: 368087. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/368087>
8. A review of human carcinogens. Arsenic, metals, fibers, and dusts. IARC Monographs/IARC Working Group on the Evalu-

- ation of Carcinogenic Risks to Humans. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum. 2012; 100 (Pt C): 11–465. PMID: 23189751; PMCID: PMC4781271. ISBN-13:978-9283213208, ISBN-13:978-9283201359.
9. Borak J., Hosgood H.D. Seafood arsenic: Implications for human risk assessment. Regul Toxicol Pharmacol. 2007; 47 (2): 204–12. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yrtph.2006.09.005>
 10. Luvonga C., Rimmer C.A., Yu L.L., Lee S.B. Organoarsenicals in seafood: occurrence, dietary exposure, toxicity, and risk assessment considerations – a review. J Agric Food Chem. 2020; 68 (4): 943–60. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.9b07532>
 11. Monteiro M.S., Sloth J., Holdt S., Hansen M. Analysis and risk assessment of seaweed. EFSA J. 2019; 17 (S2): e170915. DOI: <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2019.e170915>
 12. Zhu Y.G., Yoshinaga M., Zhao F.J., Rosen B.P. Earth abides arsenic biotransformations. Annu Rev Earth Planet Sci. 2014; 42: 443–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-earth-060313-054942>
 13. Taylor V., Goodale B., Raab A., Schwerdtle T., Reimer K., Conklin S., et al. Human exposure to organic arsenic species from seafood. Sci Total Environ. 2017; 580: 266–82. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.12.113>
 14. Slejkovec Z., Stajanko A., Falnoga I., Lipej L., Mazej D., Horvat M., Faganeli J. Bioaccumulation of arsenic species in rays from the northern Adriatic Sea. Int J Mol Sci. 2014; 15 (12): 22 073–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms151222073>
 15. Pei J., Zuo J., Wang X., Yin J., Liu L., Fan W. The bioaccumulation and tissue distribution of arsenic species in tilapia. Int J Environ Res Public Health. 2019; 16 (5): 757. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph16050757>
 16. Yehiayan L., Stice S., Liu G., Matulis S., Boise L.H., Cai Y. Dimethylarsinotriothiol glutathione as a metabolite in human multiple myeloma cell lines upon exposure to darinaparsin. Chem Res Toxicol. 2014; 27 (5): 754–64. DOI: <https://doi.org/10.1021/tx400386c>
 17. Bartel M., Ebert F., Leffers L., Karst U., Schwerdtle T. Toxicological characterization of the inorganic and organic arsenic metabolite Thio-DMA^V in cultured human lung cells. J Toxicol. 2011; 2011: 373141. DOI: <https://doi.org/10.1155/2011/373141>
 18. Banerjee M., Kaur G., Whitlock B.D., Carew M.W., Le X.C., Leslie E.M. Multidrug resistance protein 1 (MRP1/ABCC1)-mediated cellular protection and transport of methylated arsenic metabolites differs between human cell lines. Drug Metab Dispos. 2018; 46 (8): 1096–105. DOI: <https://doi.org/10.1124/dmd.117.079640>
 19. Arsenic. Seventy-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Evaluation of certain contaminants in food (WHO Technical Report Series; No. 959). World Health Organization, 2011: 21–37. ISBN 9789241209595, ISSN 0512-3054.
 20. Patlolla A.K., Todorov T.I., Tchounwou P.B., van der Voet G., Centeno J.A. Arsenic-induced biochemical and genotoxic effects and distribution in tissues of Sprague-Dawley rats. Microchem J. 2012; 105: 101–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.microc.2012.08.013>
 21. Scientific opinion on arsenic in food. EFSA J. 2009; 7 (10): 1351. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1351>
 22. Cubaddaa F., Jackson B.P., Cottingham K.L., Van Horne Y.O., Kurzius-Spencer M. Human exposure to dietary inorganic arsenic and other arsenic species: state of knowledge, gaps and uncertainties. Sci Total Environ. 2017; 579: 1228–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.11.108>
 23. Ratnaik R.N. Acute and chronic arsenic toxicity. Postgrad Med J. 2003; 79 (933): 391–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/pmj.79.933.391>
 24. Sage A.P., Minatel B.C., Ng K.W., Stewart G.L., Dummer T.J.B., et al. Oncogenomic disruptions in arsenic-induced carcinogenesis. Oncotarget. 2017; 8 (15): 25 736–55. URL: <http://www.impactjournals.com/oncotarget/>
 25. da Silva F.R., Borges dos S.C., e Silva V.P., Missassi G., Kiguti L.R.A., et al. The coadministration of N-acetylcysteine ameliorates the effects of arsenic trioxide on the male mouse genital system. Oxid Med Cell Longev. 2016; 2016: 4257498. DOI: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4257498>
 26. Abernathy C.O., Liu Y.-P., Longfellow D., Beck B., Fowler B., et al. Arsenic: health effects, mechanisms of actions, and research issues. Environ Health Perspect. 1999; 107 (7): 593–7. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.99107593>
 27. Jansen R.J., Mal T., Li J., Li J., Rakibuz-Zaman M., et al. Determinants and consequences of arsenic metabolism efficiency among 4,794 individuals: demographics, lifestyle, genetics, and toxicity. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2016; 25 (2): 381–90. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0718>
 28. Tyler C.R., Allan A.M. The effects of arsenic exposure on neurological and cognitive dysfunction in human and rodent studies: a review. Curr Environ Health Rep. 2014; 1 (2): 132–47. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40572-014-0012-1>
 29. Gamble M.V., Hall M.N. Relationship of creatinine and nutrition with arsenic metabolism. Environ Health Perspect. 2012; 120 (4): a145–6. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.1104807>
 30. Hudgens E.E., Drobná Z., He B., Le X.C., Stybko M., et al. Biological and behavioral factors modify urinary arsenic metabolic profiles in a U.S. population. Environ Health. 2016; 15 (1): 62. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12940-016-0144-x>
 31. Bulka C.M., Mabila S.L., Lash J.P., Turyk M.E., Argos M. Arsenic and obesity: a comparison of urine dilution adjustment methods. Environ Health Perspect. 2017; 125 (8): 087020. DOI: <https://doi.org/10.1289/EHP1202>
 32. Wang A., Holladay S.D. Reproductive and developmental toxicity of arsenic in rodents: a review. Int J Toxicol. 2006; 25 (5): 319–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/10915810600840776>
 33. Some drinking-water disinfectants and contaminants, including arsenic. In: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. World Health Organization. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2004; 84: 39-27035. ISBN 9283212843. ISSN 1017-1606.
 34. Kim Ch.-Y., Han K.-H., Heol J.-D., Han E.S., Yum Y.N., et al. Toxicity screening of single dose of inorganic and organic arsenics on hematological and serum biochemical parameters in male cynomolgus monkeys. Toxicol Res. 2008; 24 (3): 219–25. DOI: <https://doi.org/10.5487/TR.2008.24.3.219>
 35. Erickson R.J., Mount D.R., Highland T.L., Hockett J.R., Hoff D.J., et al. The effects of arsenic speciation on accumulation and toxicity of dietborne arsenic exposures to rainbow trout. Aquat Toxicol. 2019; 210: 227–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aquatox.2019.03.001>
 36. Taylor V.F., Li Z., Sayarath V., Palys T.J., Morse K.R., et al. Distinct arsenic metabolites following seaweed consumption in humans. Sci Rep. 2017; 7 (1): 3920. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03883-7>
 37. Xue X.-M., Ye J., Raber G., Rosen B.P., Francesconi K., et al. Identification of steps in the pathway of arsenosugar biosynthesis. Environ Sci Technol. 2019; 53 (2): 634–41. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.est.8b04389>
 38. Sakurai T., Kaise T., Ochi T., Saitoh T., Matsubara C. Study of *in vitro* cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arsenosugar, in seaweed. Toxicology. 1997; 122 (3): 205–12. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(97\)00101-7](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(97)00101-7)
 39. Teruaki S., Fujiwara K. Modulation of cell adhesion and viability of cultured murine bone marrow cells by arsenobetaine, a major organic arsenic compound in marine animals. Br J Pharmacol. 2001; 132 (1): 143–50. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0703790>
 40. Taylor V.F., Jackson B.P. Concentrations and speciation of arsenic in New England seaweed species harvested for food and agriculture. Chemosphere. 2016; 163: 6–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.08.004>
 41. Leffers L., Wehe Ch.A., Huwel S., Bartel M., Ebert F., et al. *In vitro* intestinal bioavailability of arsenosugar metabolites and pre-systemic metabolism of thio-dimethylarsinic acid in Caco-2 cells. Metallomics. 2013; 5 (8): 1031–42. DOI: <https://doi.org/10.1039/c3mt00039g>
 42. Glabonjat R.A., Blum J.S., Miller L.G., Webb S.M., Stolz J.F., et al. Arsenolipids in cultured picocystis strain ML and their occurrence in biota and sediment from Mono Lake, Califor-

- nia. Life (Basel). 2020; 10 (6): 93. DOI: <https://doi.org/10.3390/life10060093>
43. Liu Q., Huang Ci., Li W., Fang Z., Le X.C. Discovery and identification of arsenolipids using a precursor-finder strategy and data-independent mass spectrometry. *Environ Sci Technol.* 2021; 55 (6): 3836–44. DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.est.0c07175>
44. Taleshi M.S., Seidler-Egdal R.K., Jensen K.B., Schwerdtle T., Francesconi K.A. Synthesis and characterization of arsenolipids: naturally occurring arsenic compounds in fish and algae. *Organometallics.* 2014; 33 (6): 1397–403. DOI: <https://doi.org/10.1021/om4011092>
45. Amayo K.O., Raab A., Krupp E.M., Gunnlaugsdottir H., Feldmann J. Novel identification of arsenolipids using chemical derivatizations in conjunction with RP-HPLC-ICPMS/ESMS. *Anal Chem.* 2013; 85 (19): 9321–7. DOI: <https://doi.org/10.1021/ac4020935>
46. Amayo K.O., Raab E., Krupp E.M., Michael T., Horsfall Jr, Feldmann J. Arsenolipids show different profiles in muscle tissues of four commercial fish species. *J Trace Elem Med Biol.* 2014; 28 (2): 131–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.11.004>
47. Francesconi K.A., Schwerdtle T. Fat-soluble arsenic-new lipids with a sting in their tail. *Lipid Technol.* 2016; 28 (5–6): 96–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/lite.201600024>
48. Taleshi M.S., Edmonds J.S., Goessler W., Ruiz-Chancho M-J., Raber G., et al. Arsenic-containing lipids are natural constituents of sashimi tuna. *Environ Sci Technol.* 2010; 44 (4): 1478–83. DOI: <http://dx.doi.org/10.1021/es9030358>
49. Taleshi M.S., Raber G., Edmonds J.S., Jensen K.B., Francesconi K.A. Arsenolipids in oil from blue whiting *Micromesistius poutassou* – evidence for arsenic-containing esters. *Sci Rep.* 2014; 4: 7492. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/srep07492>
50. Viczek S.A., Jensen K.B., Francesconi K.A. Arsenic-containing phosphatidylcholines: a new group of arsenolipids discovered in herring caviar. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2016; 55 (17): 5259–62. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201512031>
51. Meyer S., Matissek M., Müller S.M., Taleshi M.S., Ebert F., Francesconi K.A., et al. *In vitro* toxicological characterization of three arsenic-containing hydrocarbons. *Metallomics.* 2014; 6 (5): 1023–33. DOI: <https://doi.org/10.1039/c4mt00061g>
52. Bornhorst J., Ebert F., Meyer S., Ziemann V., Xiong C., Guttenberger N., et al. Toxicity of three types of arsenolipids: species-specific effects in *Caenorhabditis elegans*. *Metallomics.* 2020; 12 (5): 794–8. DOI: <https://doi.org/10.1039/D0MT00039F>
53. Braeuer S., Borovicka J., Glasnov T., de la Cruz G.G., Jensen K.B., Goessler W. Homoarsenocholine – a novel arsenic compound detected for the first time in nature. *Talanta.* 2018; 188: 107–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.talanta.2018.05.065>
54. Oya-Ohta Y., Kaise T., Ochi T. Induction of chromosomal aberrations in cultured human fibroblasts by inorganic and organic arsenic compounds and the different roles of glutathione in such induction. *Mutat Res.* 1996; 357 (1–2): 123–9. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(96\)00092-9](https://doi.org/10.1016/0027-5107(96)00092-9)
55. Wu W.-K., Chen Ch.-Ch., Liu P.-Y., Panyod S., Liao B.-Y., Chen P.-C., et al. Identification of TMAO-producer phenotype and host–diet–gut dysbiosis by carnitine challenge test in human and germ-free mice. *Gut.* 2019; 68 (8): 1439–49. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2018-317155>
56. Zhu W., Gregory J.C., Org E., Buffa J.A., Gupta N., Wang Z., et al. Gut microbial metabolite TMAO enhances platelet hyperreactivity and thrombosis risk. *Cell.* 2016; 165 (1): 111–24. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.02.011>
57. Singh G.B., Zhang Y., Boini K.M., Koka S. High mobility group box 1 mediates TMAO-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (14): 3570. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20143570>
58. Luvonga C., Rimmer C.A., Yu L.L., Lee S.B. Analytical methodologies for the determination of organoarsenicals in edible marine species: a review. *J Agric Food Chem.* 2020; 68 (7): 1910–34. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b04525>

Для корреспонденции

Щикота Алексей Михайлович – кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ
 Адрес: 105120, Российская Федерация, г. Москва, ул. Земляной Вал, д. 53
 Телефон: (495) 917-11-49
 E-mail: alexmschikota@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-8643-1829>

Щикота А.М.¹, Погонченкова И.В.¹, Турова Е.А.¹, Стародубова А.В.², Носова Н.В.¹

Диарея, ассоциированная с COVID-19

COVID-19-associated diarrhea

Shchikota A.M.¹, Pogonchenkova I.V.¹,
 Turova E.A.¹, Starodubova A.V.²,
 Nosova N.V.¹

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины Департамента здравоохранения города Москвы», 105120, г. Москва, Российская Федерация

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

¹ Moscow Centre for Research and Practice in Medical Rehabilitation, Restorative and Sports Medicine; 105120, Moscow, Russian Federation

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

Кроме типичной клинической картины респираторных симптомов и интоксикации, для вируса SARS-CoV-2 характерно также гастроэнтеротропное действие. Диарея – один из наиболее частых гастроэнтерологических симптомов COVID-19, который выявляется, по данным разных авторов, в 2–49,5% случаев, в том числе у детей. Наличие диареи усугубляет клиническое состояние пациента, ограничивает возможность проведения необходимых диагностических манипуляций, затрудняет подбор терапии. В статье представлен обзор научной литературы на тему формирования диарейного синдрома у пациентов с COVID-19.

Цель – анализ научных публикаций, посвященных изучению патогенеза, частоты возникновения, клинических особенностей, аспектов диагностики и терапии диареи у пациентов с COVID-19.

Материал и методы. Выполнен поиск научных публикаций по теме на электронном ресурсе PubMed, в поисковой системе Google Scholar и на платформе научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru.

Результаты. Патогенез развития диареи при новой коронавирусной инфекции сложен и включает различные механизмы, в числе которых действие вируса на рецепторы ангиотензин-превращающего фермента 2, индуцирующее вос-

Финансирование. Работа не имела спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Стародубова А.В., Носова Н.В. Диарея, ассоциированная с COVID-19 // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 18–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30>

Статья поступила в редакцию 18.07.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The research had no sponsorship.

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

For citation: Shchikota A.M., Pogonchenkova I.V., Turova E.A., Starodubova A.V., Nosova N.V. COVID-19-associated diarrhea. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 18–30. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-18-30> (in Russian)

Received 18.07.2021. **Accepted** 26.10.2021.

палительный процесс в слизистой желудочно-кишечного тракта, нейротропное действие на вегетативную регуляцию моторной активности кишечника, нарушение состава толстокишечной микробиоты, поражение печени и поджелудочной железы. Еще одним важным патогенетическим аспектом развития диареи при COVID-19 является ятрогенный – побочное действие лекарственных препаратов, применяющихся при лечении новой коронавирусной инфекции и ее осложнений, и активация условно-патогенной клостридиальной флоры кишечника на фоне антибактериальной терапии. Разнообразие патогенетических механизмов формирования диарейного синдрома позволяет говорить о COVID-ассоциированной диарее как о самостоятельном клиническом феномене, характерном для новой коронавирусной инфекции. Обязательным в диагностическом алгоритме пациента с COVID-19 и диареей является исследование анализа кала на токсины *Cl. difficile*, при этом возможность проведения плановых эндоскопических исследований в период пандемии ограничена. В качестве основных терапевтических подходов при диарейном синдроме на фоне COVID-19 рассматривается соблюдение гигиенических мер, коррекция диеты и нутритивная поддержка, рациональная антибиотикотерапия осложнений COVID-19, осторожное применение антиперистальтических противодиарейных препаратов, неспецифическая терапия (противовирусные препараты, регидратация, адсорбенты), назначение пробиотиков и антибактериальных препаратов в случае подтвержденной клостридиальной коинфекции.

Заключение. Диарея – частое клиническое проявление COVID-19, которое может оказывать влияние на течение заболевания. Сложный генез диарейного синдрома требует дальнейшего изучения терапевтических стратегий и особенностей нутритивной поддержки пациентов, перенесших COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, диарея, *Clostridioides difficile*, антибиотик, желудочно-кишечный тракт, пробиотики

In addition to the typical clinical picture of respiratory symptoms and intoxication, the SARS-CoV-2 virus is also characterized by a gastroenterotropic effect. Diarrhea is one of the most common gastroenterological symptoms of COVID-19 and is detected, according to the various authors, in 2–49.5% of cases, including children. The presence of diarrhea aggravates the patient's clinical condition, limits the possibility of carrying out the necessary diagnostic manipulations, and complicates the selection of therapy. The article provides an overview of the scientific literature on the formation of diarrheal syndrome in patients with COVID-19.

Objective. Analysis of scientific publications studying the pathogenesis, incidence, clinical features, aspects of diagnosis and therapy of diarrhea in patients with COVID-19.

Material and methods. A search was made for scientific publications on the electronic resources PubMed, Google Scholar and eLIBRARY.ru.

Results. The pathogenesis of diarrhea in a new coronavirus infection is complex and includes, among other things, the effect of the virus on the angiotensin-converting enzyme 2 receptors, inducing an inflammatory process in the gastrointestinal tract mucosa, neurotropic effect on the autonomic regulation of intestinal motor activity, disturbance of the colon microbiota, liver and pancreas damage. Another important pathogenetic aspect of diarrhea in COVID-19 is iatrogenic one, i.e. a side effect of drugs used in the treatment of a new coronavirus infection and its complications, and the activation of opportunistic clostridial intestinal flora against the background of antibiotic therapy. The variety of pathogenetic mechanisms of diarrheal syndrome formation allows us to speak of “COVID-associated diarrhea” as an independent clinical phenomenon characteristic for the new coronavirus infection. Mandatory diagnostic algorithm of a patient with COVID-19 and diarrhea is the fecal analysis test for toxins *Cl. difficile*, while the possibility of endoscopic examinations during the pandemic is limited. Compliance with the hygiene measures, diet correction and nutritional support, rational antibiotic therapy of COVID-19 complications, careful use of antiperistaltic antidiarrheal drugs, nonspecific therapy (antiviral, rehydration, adsorbents) are considered as the main therapeutic approaches for diarrheal syndrome against the background of COVID-19. The administration of probiotics and antibacterials should be considered in case of confirmed clostridial co-infection.

Conclusion. Diarrhea is a frequent clinical manifestation of COVID-19 and can affect the course of the disease. The complex genesis of diarrheal syndrome requires further study of therapeutic strategies and nutritional support for patients after COVID-19.

Keywords: COVID-19, diarrhea, *Clostridioides difficile*, antibiotic, gastrointestinal tract, probiotics

В декабре 2019 г. в Ухане провинции Хубэй Китайской Народной Республики был зафиксирован первый случай коронавирусной инфекции, вызванной новым штаммом коронавируса, получившим 11 февраля 2020 г. название SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). 11 марта 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала новую коронавирусную инфекцию, названную COVID-19 (Coronavirus disease 2019), пандемией. За 2020 г. количество инфицированных SARS-CoV-2 превысило 83 млн человек, а количество летальных исходов превысило 1,815 млн [1].

Вирус SARS-CoV-2 относится ко II группе патогенности и отличается от других вирусов семейства *Coronaviridae* более высокой контагиозностью. Превалирующими в типичной клинической картине заболевания являются

симптомы, обусловленные интоксикацией и поражением легких: гипертермия, кашель, одышка, общая слабость, миалгии [2]. Однако, по данным многочисленных исследований, для действия SARS-CoV-2 на организм человека зачастую характерна системность, с полиорганным поражением и полиморфными клиническими проявлениями. В том числе во многих источниках литературы упоминается поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при COVID-19 [2–4]. Одним из частых последствий гастроэнтеротропного действия вируса является диарея [2, 5]. Подобное действие было характерно и для других представителей семейства *Coronaviridae* – коронавируса SARS-CoV, наиболее генетически близкого к SARS-CoV-2, и MERS-CoV. От 16 до 73% пациентов, переболевших атипичной пневмонией в Южном Китае в 2002–2003 гг., имели диарею во время заболева-

ния, как правило, в течение 1-й недели; у пациентов с ближневосточным респираторным синдромом (MERS) в 32% случаев отмечено поражение пищеварительного тракта [6].

Кажущаяся простота и небольшая клиническая значимость проблемы диареи при COVID-19 во многом обманчивы: она отягощает состояние пациентов, усугубляет симптомы интоксикации и астенизации, затрудняет выбор антибактериальных препаратов. Диарея является тягостным симптомом, усиливающим расстройство психоэмоционального фона, характерные для периода пандемии. Мультифакторный патогенез развития диареи у больных COVID-19 позволяет говорить о COVID-ассоциированной диарее как о самостоятельном синдроме, типичном для новой коронавирусной инфекции.

Патогенетические аспекты возникновения диареи при COVID-19

Патогенез формирования диареи при COVID-19 представляется сложным и многофакторным, включающим несколько основных патологических механизмов. Наиболее изученный механизм патологического действия вируса SARS-CoV-2, основанный на его взаимодействии с рецепторами ангиотензин-превращающего фермента 2 (ACE2), реализуется не только через альвеолоциты легких, но и через эпителиальные клетки различных отделов ЖКТ. Рецепторы к ACE2 выявлены в эпителии пищевода, подвздошной и толстой кишки [2–4], а нуклеокапсидный белок вируса SARS-CoV-2 определялся в клетках эпителия слюнных желез, желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки [7].

Таким образом, вирус может оказывать прямое токсическое действие на эпителиоциты различных отделов ЖКТ, вызывая изменения, которые можно условно охарактеризовать как вирусный энтероколит. В нескольких исследованиях отмечено повышение уровня фекального кальпротектина у пациентов с COVID-19 и персистирующей диареей, подтверждающее наличие воспаления. Была отмечена корреляция уровня кальпротектина с повышением интерлейкина-6 и отсутствием корреляции с уровнем С-реактивного белка [8]. Эндоскопическая и морфологическая картина слизистой кишки у пациентов с новой коронавирусной инфекцией подтверждала наличие воспаления: определялось большое количество лимфоцитов и плазмоцитов в собственной пластинке слизистой оболочки, а также интерстициальный отек слизистой без явного ее повреждения [7]. Повышенная экспрессия ACE2 у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника может теоретически приводить к повышенному риску развития диарейного синдрома у данной категории больных.

В литературе широко описано нейротропное действие коронавируса [2, 9]. Воздействуя на механизмы нейрорегуляции кишечника, вирус SARS-CoV-2 потенциально может нарушать его моторную активность, в том числе

усиливая ее и способствуя развитию диареи. Кроме того, поражение ЖКТ может быть проявлением полиорганного поражения при «цитокиновом шторме».

Еще одним важным механизмом формирования диареи при COVID-19 являются изменения качественного и количественного состава микробиоты толстой кишки. По данным исследования T. Zuo и соавт., выполненном на малой выборке больных (15 пациентов с подтвержденным COVID-19), обнаружены нарушения фекального микробиома в виде обогащения условно-патогенными штаммами (*Coprobacillus*, *Clostridium ramosum* и *Clostridium hathewayi*) и истощения полезных комменсалов. Выявленные патологические изменения носили стойкий характер, сохраняясь даже после элиминации вируса и полного регресса респираторной симптоматики. При этом отмечена обратная корреляция между содержанием штаммов *Bacteroides dorei*, *Bacteroides ovatus*, *Bacteroides thetaiotaomicron* и *Bacteroides massiliensis* (снижающих экспрессию ACE2 в кишечнике в эксперименте на мышах) с уровнем SARS-CoV-2 в образцах кала госпитализированных пациентов [10]. Кроме того, есть публикации о взаимосвязи бактериального профиля микробиоты толстой кишки и тяжести инфекции COVID-19 [11].

В формирование диарейного синдрома при COVID-19 может вносить вклад поражение «больших пищеварительных желез» – печени и поджелудочной железы, вследствие нарушения их экзокринной функции на фоне инфекции. Повреждение печени при новой коронавирусной инфекции подтверждено многими исследованиями и выражается в основном в умеренном цитолизе гепатоцитов и повышении уровня печеночных трансаминаз, с единичными случаями тяжелого поражения. Клиническая значимость подобных изменений дискутабельна, большинство авторов не отмечают влияния гиперферментемии по печеночным трансаминазам на течение болезни; в подтверждение этого при морфологическом исследовании ткани печени у погибших пациентов не выявлено значительного повреждения гепатоцитов. Однако, кроме гепатоцитов, при COVID-19 могут повреждаться и эпителиоциты желчных протоков, которые экспрессируют рецепторы ACE2 в 20 раз большей концентрации, чем гепатоциты [12]; гипербилирубинемия при этом наблюдается в 10,5–18% случаев [13].

Поражение поджелудочной железы при COVID-19 является относительно редкой клинической ситуацией. По данным одного из исследований по этой проблеме, лабораторные признаки повреждения поджелудочной железы были выявлены у 17% пациентов (9 человек в возрасте от 25 лет до 71 года). У этих пациентов было отмечено более тяжелое клиническое состояние при поступлении, более низкий уровень лимфоцитов CD3 и CD4 и, что важно отметить, более высокая частота встречаемости жалоб на диарею. Повреждение поджелудочной железы обычно сочеталось с поражением сердца и печени и характеризовалось высоким содержанием креатинина и активности лактатдегидрогеназы, аспартатаминотрансферазы и гамма-глутаматтран-

спептидазы. Однако ни у одного пациента не отмечено тяжелого течения панкреатита, значимо влияющего на клиническое течение заболевания [14].

Важнейшей причиной возникновения диареи у больных COVID-19 являются ятрогенные воздействия. Значительная часть используемых в борьбе с SARS-CoV-2 препаратов обладает теми или иными нежелательными эффектами в отношении ЖКТ, наиболее частым из них является именно диарея, описываемая как побочный эффект для гидроксихлорохина, хлорохина, мефлохина, лопинавира/ритонавира, фавипиравира, азитромицина, тофацитиниба, барицитиниба, парацетамола и ибупрофена. В Китае дополнительным фактором риска развития диареи является использование традиционных фитотерапевтических препаратов с потенциальным слабительным эффектом [15]. По данным одноцентрового исследования, проведенного в Китае, трудноизлечимый диарейный синдром отмечался у 55,2% стационарных пациентов, получавших осельтамивир и умифеновир [16].

Вторым важным аспектом проблемы лекарственно-индуцированных поражений ЖКТ является антибиотик-ассоциированная диарея. Несмотря на многочисленные международные и национальные публикации с призывом максимально рационального подхода к антибактериальной терапии у больных новой коронавирусной инфекцией и использования ее только при очевидных признаках присоединения бактериального компонента (гнойного характера мокроты, повышенного прокальцитонина, лейкоцитоза с нейтрофилезом) [17], на практике этот принцип по-прежнему нередко нарушается. Технические трудности в применении лабораторных исследований в период пандемии, сложности с динамическим наблюдением и контролем амбулаторных пациентов, принцип перестраховки способствуют тому, что антибиотики назначаются большинству больных с симптомной формой заболевания (по данным M.J. Cox и соавт., более 70%; по данным X. Yang и соавт., до 94% у больных в критическом состоянии), нередко повторными курсами [18, 19]. Все это является безусловным фактором риска возникновения инфекции *Cl. difficile* – ведущей причины внутрибольничной диареи.

В ретроспективном исследовании, проведенном в Польше, оценивали частоту выявления инфекции *Cl. difficile* методом иммуноферментного скрининга на антиген глутаматдегидрогеназы и токсины А и В у 441 пациента в возрасте 18 лет и старше с подтвержденным COVID-19 и диареей и сравнивали с общей частотой в препандемической популяции [20]. Авторы зафиксировали значимое повышение инфицированности *Cl. difficile* во время пандемии COVID-19 по сравнению с препандемическим периодом: 10,9 против 2,6% ($p < 0,0001$). Факторами, повышающими риск развития клостридий-ассоциированной диареи были возраст, антибиотикотерапия (кроме азитромицина), длительность госпитализации, ряд сопутствующих патологий (сердца, почек и нервной системы). Прием азитромицина, а также хлорохина и лопинавира/ритонавира, согласно

данным исследования, не увеличивал риск клостридиальной инфекции. Авторы исследования подчеркивают необходимость строго придерживаться протоколов диагностики инфекции *Cl. difficile* в период пандемии, особенно у пациентов с желудочно-кишечными симптомами. Другое исследование, выполненное в Италии, выявило большую частоту осложнений COVID-19 и больший койко-день у стационарных пациентов с диагностированной инфекцией *Cl. difficile* [21].

К. Ху и соавт. сообщают о нарушении баланса кишечной микробиоты у ряда инфицированных SARS-CoV-2 на фоне лечения со снижением количества бифидо- и лактобактерий [22]. В исследовании, проведенном в США, оценена коморбидность COVID-19 и диареи, ассоциированной с *Cl. difficile*, у 9 пожилых пациентов. У всех пациентов развитию диарейного синдрома предшествовала антибактериальная терапия (цефепим, цефтриаксон, меропенем и азитромицин) с медианой длительности применения препаратов до диагностики методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) клостридиальной инфекции, равной 5 дням. По результатам проведенного исследования было выявлено значительное влияние коинфекции *Cl. difficile* на течение и прогноз коронавирусной инфекции у лиц пожилого возраста: 4 пациента скончались, 1 был переведен в хоспис. Авторы сделали вывод о сложностях дифференциального диагноза клостридий-ассоциированной диареи и диареи как симптома гастроэнтеротропного действия SARS-CoV-2; вследствие этого одним из важных аспектов медикаментозной терапии является рациональное назначение антибактериальных препаратов [23].

Анализируя установленные и доказанные факторы, которые предрасполагают к развитию *Cl. difficile*-ассоциированной болезни [24], очевидны общие места с обстоятельствами, обуславливающими тяжелое течение COVID-19: госпитализация в стационар, пожилой возраст старше 65 лет, наличие конкурирующей патологии, энтеральное питание, прием иммуносупрессивных и противоопухолевых препаратов (глюкокортикостероидов). Таким образом, пациенты с тяжелым течением новой коронавирусной инфекции, получающие антибиотики, в особенности пожилые, являются несомненной группой риска для диареи вследствие коинфекции *Cl. difficile*.

Частота выявления диареи при COVID-19

Диарея – ведущий симптом поражения пищеварительной системы у пациентов с COVID-19. Как правило, она возникала после клинических проявлений поражения легких – по данным K.P. Patel и соавт., в среднем за 7,3 сут до госпитализации, тогда как респираторные симптомы фиксировались в среднем за 9 сут до госпитализации [25]. Многочисленные эпидемиологические исследования, проведенные в Китае и посвященные оценке клинических симптомов коронавируса, имеют большой разброс цифр по частоте выявления диарей-

ного синдрома. Так, в китайском исследовании она была зафиксирована у 15% из 1012 больных нетяжелыми формами COVID-19 [26]. Другое крупное исследование, базирующееся на анализе 1141 истории болезни стационарных пациентов Уханя, за 7 нед наблюдения выявило гастроэнтерологические жалобы у 183 (16%) пациентов, при этом ведущим симптомом в их структуре (37%) была диарея [27]. Исследование, собравшее информацию о 204 пациентах из 3 больниц провинции Хубэй, указывает на наличие диареи в 29,3% случаев, часто в сочетании с другими гастроэнтерологическими жалобами (тошнота, рвота, абдоминальные боли), при этом у 7 пациентов не было признаков поражения бронхолегочной системы [27]. Авторы публикации отмечают более тяжелое клиническое течение заболевания при поражении ЖКТ. Длительность пребывания пациентов с диареей в стационаре в среднем была больше, чем больных COVID-19 без диареи (16,5±5,2 против 11,8±5,6 сут) [28]. В одном из исследований было отмечено более частое выявление острого респираторного дистресс-синдрома и необходимость применения искусственной вентиляции легких у больных с диареей, нежели у пациентов без поражения ЖКТ (6,76 против 2,08%) [29]. В редких случаях возможно возникновение гематохезиса на фоне диареи и COVID-19, подобный случай в дебюте заболевания также был описан китайскими авторами [30].

F. D'Amico и соавт., собравшие в своей статье сводные данные по частоте встречаемости диареи, основанные на более 20 публикациях из Китая, США и Японии, указывают на возникновение диареи от 2 до 37,2% больных с COVID-19; объединенный анализ всех доступных авторам на тот период времени исследований показал среднюю цифру возникновения диареи при новой коронавирусной инфекции – 10,4% [31]. F. Wang и соавт., анализируя данные исследований, доступные на конец августа 2020 г., указывают цифры встречаемости диареи на фоне COVID-19 от 2 до 49,5% [15] и отмечают увеличение частоты встречаемости диарейного синдрома от более ранних работ к поздним как факт постепенного признания его клинической значимости.

Первый пациент с коронавирусной инфекцией на территории США был госпитализирован с гастроэнтерологической симптоматикой: жалобами на тошноту и рвоту до госпитализации, диарею и дискомфорт в животе, появившиеся в первые дни госпитализации; рибонуклеиновая кислота (РНК) коронавируса была выявлена у него в кале на 7-й день стационарного лечения методом ПЦР [32].

У детей при скудных респираторных симптомах диарея также выявляется достаточно часто: когортное исследование, проведенное в Китае и включившее 171 ребенка с коронавирусной инфекцией, показало наличие диареи в 8,8% случаев [4, 33].

В немногочисленных исследованиях, имевших задачу более детально изучить характер и частоту возникновения диареи при COVID-19, отмечается наличие симптомов со стороны ЖКТ с медианой длительности около

4 сут, с наличием жидкого стула более 3 раз в сутки [29]. При легких и умеренно-тяжелых формах заболевания диарейный синдром также, как правило, протекает в легкой форме, без осложнений и дегидратации, проявляясь жидким стулом с частотой дефекаций до 3 раз в сутки [15]. По данным С. Нап и соавт., диарея при легких формах COVID-19 продолжалась от 1 до 14 сут, со средней продолжительностью 5,4±3,1 сут и средней частотой дефекаций 4,3±2,2 в сутки [34].

Диарея и контагиозность SARS-CoV-2

Многие авторы по-прежнему допускают контактный и фекально-оральный путь передачи вируса, наряду с основным доказанным воздушно-капельным [5, 22]. Примерно у половины инфицированных SARS-CoV-2 вирус определяется в кале методом ПЦР, иногда даже при отрицательных фарингеальных мазках. Выявление РНК вируса в кале носит стойкий и длительный характер: у 73 пациентов с COVID-19 в 53,4% случаев положительный анализ кала сохранялся в течение 1–12 сут, у 23,3% пациентов – после отрицательного анализа респираторных проб. У 8 из 10 детей, включенных в это исследование, мазок из прямой кишки на SARS-CoV-2 показывал наличие вируса при отрицательных мазках из носоглотки [4].

Другое крупное китайское исследование выявило методом ПЦР наличие вируса в кале больных COVID-19 в среднем в течение 27,9 сут, что на 11,2 сут дольше, чем было в образцах дыхательных путей [35]. Таким образом, выделение вируса из ЖКТ является обильным и стойким, часто сохраняется после разрешения клинических симптомов; эпидемиологическое значение данного факта по-прежнему требует уточнения.

Диагностические аспекты у больных COVID-19 с диарейным синдромом

Стойкий диарейный синдром у больных COVID-19, влияющий на клиническое течение инфекции, требует, во-первых, исключения клостридиальной коинфекции, а во-вторых, в ряде случаев – эндоскопического обследования для уточнения состояния слизистой кишечника. Таким образом, этим пациентам целесообразно выполнение анализа кала на токсины *C. difficile* и бактериологического исследования кала для исключения других инфекций кишечной группы [25]. Эндоскопические обследования пациентов с диареей в период пандемии ограничены и должны выполняться только по строгим показаниям.

Американское общество желудочно-кишечной эндоскопии расценивает эндоскопические манипуляции на ЖКТ как процедуры высокого риска инфицирования SARS-CoV-2 и рекомендует использование агрессивных средств индивидуальной защиты во время их проведения [36]. Испанское общество патологии пище-

варения и Испанская ассоциация гастроэнтерологов считают лечебную и диагностическую желудочно-кишечную эндоскопию при исследовании нижних отделов ЖКТ в период пандемии COVID-19 процедурой низкого и умеренного риска [37]. Российское эндоскопическое общество рекомендует проводить эндоскопическое вмешательство пациентам с высоким риском инфицирования SARS-CoV-2 и подтвержденным COVID-19 только при угрозе жизни пациента, с условием строгого выполнения комплекса противоэпидемических мероприятий, в стационаре, специализированном для больных COVID-19 [38].

Таким образом, возможность проведения рутинной колоноскопии для оценки состояния слизистой у пациента с COVID-19 и диареей отсутствует. Только клинические признаки псевдомембранозного колита с осложненным течением могут служить достаточным основанием для выполнения данной диагностической процедуры. В качестве косвенных критериев выраженности воспалительных изменений кишечника могут рассматриваться лейкоцитоз и нейтрофилез в общем клиническом анализе крови, с учетом клинико-рентгенологической картины поражения легких, а также уровень фекального кальпротектина.

Терапевтические подходы к диарее, ассоциированной с COVID-19

Вопросы терапии диарейного синдрома при COVID-19 до настоящего времени изучены недостаточно. Стойкость и длительность нахождения SARS-CoV-2 в кале, возможность бессимптомного выделения вируса при отрицательных мазках из носоглотки прежде всего требуют тщательного соблюдения профилактических мероприятий: личной гигиены, социального дистанцирования, информирования контактных лиц о потенциальном риске инфицирования [2, 25].

Дифференцировать диарею, возникшую в результате патологического действия SARS-CoV-2, и диарею ятрогенного характера вследствие нежелательных эффектов терапии COVID-19 сложно, тем более что могут действовать оба фактора совместно. ВОЗ определяет антибиотик-ассоциированную диарею как ≥ 3 эпизодов жидкого стула в течение ≥ 2 последовательных дней, появившихся на фоне антибактериальной терапии до 4-недельного срока после ее завершения. С учетом этого в любом диарейном синдроме у пациентов с COVID-19, развившемся на фоне назначения антибактериальных препаратов, нельзя исключить ятрогенный компонент, даже при наличии эпизодов жидкого стула до назначения противовирусной терапии.

У пациентов, не получавших антибиотики и не имеющих лабораторных признаков инфекционного компонента диареи, целесообразно применение неспецифической терапии. В немногочисленных научных публикациях предлагается проведение пациенту рекомендованного соответственно тяжести заболевания лечения

COVID-19 [39], применение адекватной регидратации, контроля уровня калия [31], рекомендуется использование адсорбентов (диоктаэдрический смектит) [40].

Антидиарейные препараты, отрицательно влияющие на перистальтику, могут быть использованы только при наличии твердой уверенности в отсутствии инфекционно-воспалительного механизма развития диареи на фоне активации условно-патогенной флоры. С учетом свойства вируса менять состав кишечной микробиоты это практически невозможно, поэтому использование лоперамида и подобных ему антиперистальтических препаратов при COVID-19 противопоказано.

К.Р. Patel и соавт. рекомендуют назначать антибактериальные препараты для лечения диареи только в случае подтверждения клостридиальной (бактериальной) коинфекции. В качестве специфической терапии клостридий-ассоциированной диареи в одном исследовании применяли ванкомицин *per os* и метронидазол внутривенно, у одного из пациентов был использован фекальный трансплантат [25].

При наличии у пациента с COVID-19 и диареей лабораторно подтвержденной инфекции *Cl. difficile* целесообразно использовать имеющиеся терапевтические алгоритмы [24]. Легкое и умеренное течение заболевания корректируется назначением метронидазола или ванкомицина перорально в течение 10 дней; при тяжелом течении возможно совместное применение вышеуказанных антибактериальных препаратов, в том числе парентеральной формы метронидазола, наряду с регидратацией и купированием электролитных нарушений. В качестве дополнения к антибактериальной терапии могут быть использованы адсорбенты, пре- и пробиотики, а также рифаксимин. Фекальный трансплантат, показавший в ряде научных исследований свою высокую эффективность при псевдомембранозном колите [41], имеет на настоящий момент недостаточную доказательную базу и мало распространен в России. Кроме того, техническая процедура трансплантации фекальной микробиоты в период пандемии несет в себе дополнительный риск инфицирования и потому требует существенной реорганизации процесса [42]. В одном исследовании *in vitro* было показано уменьшение связывания SARS-CoV-2 с клетками кишечника при использовании человеческого α -дефенсина 5 (HD5) за счет его высокой аффинности к рецепторам ACE2 [43].

Роль коррекции толстокишечной микробиоты в терапии диарейного синдрома при COVID-19

Учитывая высокое содержание условно-патогенных микроорганизмов в толстокишечной микробиоте пациентов с COVID-19, частое применение у них антибиотикотерапии и взаимосвязь дисбиоза с тяжелым течением инфекции [10, 11], восстановление нормального качественного и количественного состава микрофлоры толстой кишки является потенциально перспективной стра-

тегией лечения COVID-ассоциированной диареи. China's National Health Commission и ряд других авторов рекомендуют использовать для лечения диареи у больных с COVID-19 пробиотики [15, 22, 40]. Исследовательская группа Научно-исследовательского института пищевых технологий (Индия) подчеркивает роль микробиоты кишечника, в том числе при респираторных заболеваниях, и на основании системных эффектов применения пробиотиков предполагает их возможное положительное действие при лечении нарушений микробиоты, вызванных инфекцией SARS-CoV-2 или антибиотикотерапией бактериальных осложнений коронавирусной инфекции [44]. Однако, учитывая по-прежнему недостаточную доказательную базу данной группы препаратов, необходимы дополнительные исследования их эффективности при COVID-19 и COVID-ассоциированной диарее.

Среди механизмов положительного действия пробиотических штаммов называют увеличение пула регуляторных Т-лимфоцитов, ограничение активности провоспалительных цитокинов, активацию противовирусной защиты, повышение защитных свойств слизистой оболочки как кишки, так и легких [45]. Иммуностимулирующие свойства пробиотиков определяются их структурными компонентами, активирующими цитокины липотейхоевой кислотой, пептидогликанами, лигандами Toll-подобных рецепторов, мурамилдипептидом и др. [46].

Кроме того, существует предположение о возможном ингибирующем влиянии пробиотиков на ACE2, что может ограничивать проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки как легких, так и ЖКТ, таким образом уменьшая системный воспалительный процесс [47]. Например, *Lactobacillus paracasei* непосредственно содержит ACE2, и включение содержащих его пробиотиков в терапию может потенциально предотвращать инфицирование за счет связывания вируса [48]. Опосредованно через выработку бактериальных метаболитов: короткоцепочечных жирных кислот, липо- и экзополисахаридов – пробиотические штаммы могут повышать местный иммунитет легких, влияя на синтез интерферона γ , иммуноглобулинов А, интерлейкина-12 и активность натуральных киллеров [49, 50]. P. Louca и соавт. на основе опроса подписчиков медицинского приложения о COVID-19 в Великобритании выявили умеренную связь между приемом пробиотиков, ω 3-полиненасыщенных жирных кислот, поливитаминов или витамина D и более низким риском инфицирования SARS-CoV-2 у женщин [51].

Только в одном исследовании было показано, что сочетание пробиотиков может снижать частоту диареи у пациентов с COVID-19 [52]. В настоящее время ожидаются результаты исследования по изучению эффективности смеси пробиотических штаммов (*Lactobacillus plantarum* CECT 7481, *Lactobacillus plantarum* CECT 7484, *Lactobacillus plantarum* CECT 7485 и *P. acidilactici* CECT 7483) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, которое было завершено в мае 2021 г. (идентификатор NCT04517422 в ClinicalTrials.gov).

Еще одно исследование на популяции из 200 пациентов с COVID-19 было посвящено изучению роли питания и образа жизни в отношении исходов инфекции. Показано, что ежедневное потребление продуктов, содержащих пребиотики, уменьшение потребления сахара, регулярная физическая активность и полноценный сон ассоциированы с более легким течением заболевания и более быстрой элиминацией вируса, что объясняется авторами модулирующим влиянием пробиотиков на микробиом толстой кишки [53].

Нутритивная поддержка у пациентов с COVID-19 и диарейным синдромом

В отношении нутритивной коррекции диарейного синдрома при COVID-19 можно привести рекомендации ВОЗ и British Dietetic Association по диете у пациентов с новой коронавирусной инфекцией [54, 55]. Основные из них – это отказ от приема алкоголя, ограничение жиров на 30% от суточной потребности (за счет насыщенных жиров животного происхождения), увеличение содержания в рационе овощей, фруктов и цельнозерновых продуктов, в условиях самоизоляции и стационарного лечения – увеличение потребления витамина D, ограничение потребления сахара и соли. Целесообразен прием молочнокислых продуктов, содержащих пробиотики, для улучшения качественного состава микробиоты и ограничения прикрепления вируса SARS-CoV-2 к мембранам клеток.

Рекомендации по питанию больных COVID-19 представлены также Европейским обществом клинического питания и метаболизма (ESPEN). В них подчеркнута, что лица с COVID-19 и полиморбидной сопутствующей патологией, а также пожилые пациенты, имеющие повышенный риск неблагоприятных исходов и осложнений, должны в обязательном порядке проходить скрининг и оценку недостаточности питания в соответствии с критериями MUST (Malnutrition Universal Screening Tool, универсальная шкала скрининга недостаточности питания) и NRS-2002 (Nutritional Risk Screening, оценка нутритивного риска), в том числе лица с избыточной массой тела. У пациентов с установленной недостаточностью питания должна быть осуществлена коррекция пищевого статуса, в том числе с введением в рацион достаточного количества витаминов и микроэлементов. В ряде публикаций указывается на необходимость дополнительного введения витамина D, С, селена и цинка у больных COVID-19, но, учитывая отсутствие в настоящий момент времени убедительной доказательной базы данной терапевтической стратегии, витамины и микроэлементы должны назначаться в пределах суточной потребности организма [56]. По данным V. Nawgųkiewicz и соавт., потребление ω 3-полиненасыщенных жирных кислот при COVID-19 должно составлять 2–4 г/сут, селена – 300–450 мкг/сут, цинка – 30–50 мг/сут, витамина А – 900–700 мкг/сут, витамина Е – 135 мг/сут, витамина D – 20 000–50 000 МЕ/сут, витамина С – 1–2 г/сут, также должны быть назначены витамины В₆ и В₁₂; ежедневное потребление калорий должно составлять при

этом не менее 1500–2000, с наличием 75–100 г белка [50]. В систематическом обзоре Н. Yisak и соавт. показано, что уровень витамина D коррелирует с тяжестью течения и смертностью от COVID-19, что требует тщательной профилактики его дефицита [57].

Детальные рекомендации по рациону питания, как в период самоизоляции и карантина, так и после перенесенной новой коронавирусной инфекции, были представлены в статье В.А. Тутельяна и Д.В. Никитюка [58]. При реабилитации пациентов после COVID-19 основными принципами диетотерапии являются: повышение иммунологической резистентности за счет разнообразного питания с достаточным количеством белка, жиров, углеводов, витаминов, макро- и микроэлементов; ограничение легкоусвояемых углеводов, соли (до 5 г/сут) и увеличение содержания в рационе продуктов, богатых кальцием, с целью противовоспалительного действия; достаточное количество витаминов С, РР и жидкости (до 1700 мл) для уменьшения интоксикации; обогащение диеты продуктами, содержащими витамин А, витамины группы В (мясо, рыба, пшеничные отруби) и никотиновую кислоту – для нормализации микрофлоры толстой кишки и положительного влияния на сосуды легких и бронхолегочную систему; дробный (4–6 раз/сут) режим питания. С целью коррекции нарушений толстокишечной микробиоты после COVID-19 и антибиотикотерапии пациентам рекомендовано включение в рацион овощей и фруктов, ягод, цельнозерновых злаков, семян, кисломолочной продукции [58].

При недостаточном эффекте от коррекции диеты могут быть использованы специализированные пищевые продукты, которые должны применяться не менее 1 мес и обеспечивать поступление не менее 400 ккал в день, включая ≥ 30 г белка в день, с ежемесячной оценкой их эффективности [56].

В случаях когда энтеральное питание не показано или не позволяет достичь целевых показателей пищевого статуса, может быть назначено парентеральное питание. Отдельно сформулированы рекомендации пациентам с COVID-19, которые госпитализированы в отделение реанимации и были интубированы или находились на искусственной вентиляции легких. Им рекомендовано энтеральное питание через назогастральный зонд или, при наличии показаний, парентеральное питание. Однако парентеральное питание назначается только при использовании всех возможностей назначить этой категории пациентов энтеральное питание. Вместе с тем для пациентов с COVID-19 порог перехода на полное или дополнительное парентеральное питание потенциально может быть ниже, чем описанный в стандартных процедурах до пандемии, особенно когда энтеральное питание плохо переносится [59].

Энтеральное питание также показано экстубированным пациентам, если существует риск дисфагии после отлучения от искусственной вентиляции легких. Для тяжелобольных пациентов рекомендуется непрерывное парентеральное питание вместо болюсного с целью сни-

жения частоты диареи, а также для лучшего контроля уровня глюкозы в крови и минимизации взаимодействия с медицинскими работниками в процессе кормления. И Американское общество парентерального и энтерального питания (ASPEN), и Европейское общество клинического питания и метаболизма (ESPEN) рекомендуют раннее начало энтерального питания при COVID-19 в положении лежа, с приподнятым изголовьем кровати или в обратном положении Тренделенбурга (≥ 10 – 25°) для уменьшения риска аспирации; также целесообразна временная приостановка кормления в течение 1 ч при смене положения тела пациента [56, 60]. Установка назогастрального зонда является процедурой повышенного риска инфицирования для медицинского персонала, так как может спровоцировать у больного кашель, и поэтому требует тщательного соблюдения противоэпидемических мероприятий – использования средств индивидуальной защиты высокого уровня и ограничения количества людей и оборудования в помещении [56]. Приведенные рекомендации не содержат четких правил нутритивной коррекции у пациентов с наличием диареи, однако их можно использовать как общие алгоритмы, в том числе при диарейном синдроме, который часто ассоциирован с мальабсорбцией и мальдигестией, и соответственно, может приводить к недостаточности питания. Важную роль нутритивная поддержка играет и при лечении педиатрического контингента пациентов, особенно с тяжелыми формами инфекции, поскольку «цитокиновый шторм» у детей и подростков может привести к недостаточности питания и саркопении в течение более короткого периода времени, как и нередко наблюдающаяся в детском возрасте ковид-ассоциированная диарея [61].

Заключение

Диарея нередко возникает у пациентов с COVID-19, в различной степени влияя на клиническое течение основного заболевания и его исходы. Сложный генез возникновения диареи при новой коронавирусной инфекции, включающий мультимодальное гастроэнтеротропное действие вируса SARS-CoV-2 и возможный ятрогенный компонент, позволяет рассматривать ковид-ассоциированную диарею как самостоятельный синдром, требующий применения определенных диагностических алгоритмов и терапевтических подходов. Появление новых штаммов вируса, влияние вакцинопрофилактики на клиническое течение заболевания могут менять и без того разнообразную клиническую модель инфекции, в том числе в части гастроэнтерологических проявлений. Требуются новые научные данные о частоте выявления, клиническом значении, особенностях диагностики и лечения диареи у пациентов с COVID-19. Основные терапевтические стратегии в отношении диареи при новой коронавирусной инфекции на данный момент времени включают рациональный подход к антибиотикотерапии, неспецифическое лечение дегидратации и интокси-

кации, при выявлении патогенных клостридиальных штаммов – антибактериальную терапию согласно принятым стандартам. С учетом патогенетических аспектов COVID-19, потенциально важным терапевтическим инструментом при COVID-ассоциированной диарее может стать восстановление и поддержание нормальной микрофлоры кишечника посредством назначения пре- и про-

биотических препаратов, применение которых вместе с тем требует накопления доказательной базы. Одним из основных методов коррекции гастроинтестинальных нарушений у больных COVID-19 является нутритивная поддержка, вид и содержание которой должны базироваться на скрининге и оценке пищевого статуса пациента.

Сведения об авторах

Щикота Алексей Михайлович (Alexey M. Shchikota) – кандидат медицинских наук, доцент, ученый секретарь ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ (Москва, Российская Федерация)

E-mail: alexmschikota@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8643-1829>

Погонченкова Ирэна Владимировна (Irena V. Pogonchenkova) – доктор медицинских наук, директор ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ (Москва, Российская Федерация)

E-mail: PogonchenkovaIV@zdrav.mos.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5123-5991>

Турова Елена Арнольдовна (Elena A. Turova) – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ (Москва, Российская Федерация)

E-mail: aturova55@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4397-3270>

Стародубова Антонина Владимировна (Antonina V. Starodubova) – доктор медицинских наук, доцент, заместитель директора по научной и лечебной работе ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: avs.ion@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9262-9233>

Носова Наталья Владимировна (Natalya V. Nosova) – врач-терапевт филиала № 3 ГАУЗ МНПЦ МРВСМ ДЗМ (Москва, Российская Федерация)

E-mail: natanosova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0768-0243>

Литература

- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. URL: <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of access May 07, 2021)
- Временные методические рекомендации Министерства здравоохранения России. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 11 от 05.07.2021. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf
- Ивашкин В.Т., Шептулин А.А., Зольникова О.Ю., Охлобыстин А.В., Полуэктова Е.А., Труханов А.С. и др. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и система органов пищеварения // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020. Т. 30, № 3. С. 7–12. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7>
- Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. COVID-19 and the digestive system // J. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 35, N 5. P. 744–748. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>
- Vetter P., Vu D.L., L’Huillier A.G., Schibler M., Kaiser L., Jacqueroz F. Clinical features of COVID-19 // BMJ. 2020. Vol. 369. P. m1470. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>
- WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS // Wkly Epidemiol. Rec. 2003. Vol. 78, N 43. P. 373–375.
- Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // Gastroenterology. 2020. Vol. 158, N 6. P. 1831–1833.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
- Perisetti A., Gajendran M., Goyal H. Putative mechanisms of diarrhea in COVID-19 // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 18, N 13. P. 3054–3055. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.008>
- Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // Neurol. Sci. 2020. Vol. 41. P. 2657–2669. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>
- Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H. et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization // Gastroenterology. 2020. Vol. 159, N 3. P. 944–955.e8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
- Gou W., Fu Y., Yue L., Chen G.-D., Cai X., Shuai M. et al. Gut microbiota, inflammation, and molecular signatures of host response to infection // J. Genet. Genomics. 2021. Vol. 48, N 9. P. 792–802. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.04.002>
- Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D. et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies // J. Clin. Transl. Hepatol. 2020. Vol. 8, N 1. P. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study // Lancet. 2020. Vol. 395, N 10 223. P. 507–513. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
- Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia // Gastroenterology. 2020. Vol. 159, N 1. P. 367–370. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>
- Wang F., Zheng S., Zheng C., Sun X. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea // Life Sci. 2020.

- Vol. 260. Article ID 118312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118312>
16. Fang D., Ma J.-D., Guan J.-L., Wang M.-R., Song Y., Tian D.-A. et al. A single-center, descriptive study on the digestive system of COVID-19 in patients in Wuhan // *Chin. J. Digest.* 2020. Vol. 40. P. 5.
 17. Малеев В.В., Зайцев А.А., Яковлев С.В. и др. О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 // *Русский медицинский журнал.* 29.10.2020. URL: <https://www.rmj.ru/news/o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiyey-covid-19/>
 18. Cox M.J., Loman N., Bogaert D. et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19 // *Lancet Microbe.* 2020. Vol. 1, N 1. P. 11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)
 19. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study // *Lancet Respir. Med.* 2020. Vol. 8. P. 475–481. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 20. Lewandowski K., Rosołowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzbna W. et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? // *Pol. Arch. Intern. Med.* 2021. Vol. 131, N 2. P. 121–127. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.15715>
 21. Granata G., Bartoloni A., Codeluppi M. et al. The burden of Clostridioides difficile infection during the COVID-19 pandemic: a retrospective case-control study in Italian Hospitals (CloVid) // *J. Clin. Med.* 2020. Vol. 9, N 12. P. 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9123855>
 22. Xu K., Cai H., Shen Y., Ni Q., Chen Y., Hu S. et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2020. Vol. 49, N 1. P. 147–157. DOI: <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
 23. Sandhu A., Tillotson G., Polistico J., Salimnia H., Cranis M., Moshos J. et al. Clostridioides difficile in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March–April 2020 // *Emerg. Infect. Dis.* 2020. Vol. 26, N 9. P. 2272–2274. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202126>
 24. Ивашкин В.Т., Юшук Н.Д., Маев И.В. и др. Рекомендации российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению Clostridium difficile-ассоциированной болезни // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2016. Т. 26, № 5. С. 56–65. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65>
 25. Patel K.P., Patel P.A., Vunnam R.R., Hewlett A.T., Jain R., Jing R. et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19 // *J. Clin. Virol.* 2020. Vol. 128. Article ID 104386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104386>
 26. Wang X., Fang J., Zhu Y., Chen L., Ding F., Zhou R. et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital // *Clin. Microbiol. Infect.* 2020. Vol. 26, N 8. P. 1063–1068. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.032>
 27. Agarwal A., Chen A., Ravindran N., To C., Thuluvath P.J. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19 // *J. Clin. Exp. Hepatol.* 2020. Vol. 10, N 3. P. 263–265. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>
 28. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J. et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, N 5. P. 766–773. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
 29. Jin X., Lian J.S., Hu J.H. et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms // *Gut.* 2020. Vol. 69, N 6. P. 1002–1009. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
 30. Guotao L., Xingpeng Z., Zhihui D., Huirui W. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia // *Med. Mal. Infect.* 2020. Vol. 50, N 3. P. 293–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.med-mal.2020.03.005>
 31. D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2020. Vol. 18, N 8. P. 1663–1672. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
 32. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 10. P. 929–936. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
 33. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J. et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, N 17. P. 1663–1665. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2005073>
 34. Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W. et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, N 6. P. 916–923. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
 35. Zheng S., Fan J., Yu F. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January–March 2020: retrospective cohort study // *BMJ (Clin. Res. Ed.).* 2020. Vol. 369. P. 1443. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
 36. American Society for Gastrointestinal Endoscopy; 2020. ASGE Releases Recommendations for Endoscopy Units in the Era of COVID-19. URL: https://www.asge.org/docs/default-source/default-document-library/press-release_impact-of-covid-19-on-endoscopy.pdf (date of access July 07, 2021)
 37. Martínez E.P.-C. Recommendations by the SEPD and AEG, both in general and on the operation of gastrointestinal endoscopy and gastroenterology units, concerning the current SARS-CoV-2 pandemic // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2020. Vol. 112, N 4. P. 319–322. DOI: <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7052/2020>
 38. Ассоциация «Эндоскопическое общество «РЭндО»» (Ассоциация «РЭндО»). ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора. Организация работы эндоскопических подразделений и обеспечение эпидемиологической безопасности эндоскопических вмешательств в условиях эпидемии новой коронавирусной инфекции. Временные рекомендации (версия 4 от 27 апреля 2020 г.) // *Клиническая эндоскопия.* 2020. № 1 (56). С. 49–65. URL: <https://endexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/vremennye-rekomendatsii-fbun-mniiem-im-gabrichевского-i-rendo-versiya-4-0-dlya-endoskopi-cheskikh-otd/>
 39. Song Y., Zhang M., Yin L., Wang K., Zhou Y., Zhou M. et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2) // *Int. J. Antimicrob. Agents.* 2020. Vol. 56, N 2. Article ID 106080. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106080>
 40. Zhang X., Tang C., Tian D., Hou X., Yang Y. Management of digestive disorders and procedures associated with COVID-19 // *Am. J. Gastroenterol.* 2020. Vol. 115, N 8. P. 1153–1155. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000728>
 41. Gupta A., Cifu A.S., Khanna S. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection // *JAMA.* 2018. Vol. 320. P. 1031–1032. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12194>
 42. Ianiro G., Mullish B.H., Kelly C.R. et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic // *Gut.* 2020. Vol. 69, N 9. P. 1555–1563. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321829>
 43. Wang C., Wang S., Li D., Wei D.Q., Zhao J., Wang J. Human intestinal defensin 5 inhibits SARS-CoV-2 invasion by cloaking ACE2 // *Gastroenterology.* 2020. Vol. 159, N 3. P. 1145–1147.e4. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.015>
 44. Sundararaman A., Ray M., Ravindra P.V., Halami P.M. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19 // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2020. Vol. 104, N 19. P. 8089–8104. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10832-4>

45. Jeżewska-Fraćkowiak J., Łubkowska B., Sobolewski I., Skowron P.M. Probiotics in the times of COVID-19 // *Acta Biochim. Pol.* 2021. Vol. 68. P. 393–398. DOI: https://doi.org/10.18388/abp.2020_5691
46. Kanauchi O., Andoh A., AbuBakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems // *Curr. Pharm. Des.* 2018. Vol. 24. P. 710–717. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180116163411>
47. Mulak A. The impact of probiotics on interactions within the microbiota-gut-lung triad in COVID-19 // *Int. J. Food Sci. Nutr.* 2021. Vol. 4. P. 577–578. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1850651>
48. Verma A., Xu K., Du T., Zhu P., Liang Z., Liao S. et al. Expression of human ACE2 in *Lactobacillus* and beneficial effects in diabetic retinopathy in mice // *Mol. Ther. Methods Clin. Dev.* 2019. Vol. 14. P. 161–170. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.06.007>
49. Lee N.-K., Paik H.-D. Prophylactic effects of probiotics on respiratory viruses including COVID-19: a review // *Food Sci. Biotechnol.* 2021. Vol. 30. P. 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10068-021-00913-z>
50. Hawryłkiewicz V., Lietz-Kijak D., Kaźmierczak-Siedlecka K., Sołek-Pastuszka J., Stachowska L., Folwarski M. et al. Patient nutrition and probiotic therapy in COVID-19: what do we know in 2021? // *Nutrients.* 2021. Vol. 13, N 10. P. 3385. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13103385>
51. Louca P., Murray B., Klaser K., Graham M.S., Mazidi M., Leeming E.R. et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app // *BMJ Nutr. Prev. Health.* 2021. Vol. 4, N 1. P. 149–157. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000250>
52. Kullar R., Johnson S., McFarland L.V., Goldstein E.J.C. Potential roles for probiotics in the treatment of COVID-19 patients and prevention of complications associated with increased antibiotic use // *Antibiotics.* 2021. Vol. 4. P. 408. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040408>
53. Hegazy M.A.E., Ashoush O.A., Hegazy M.T., Wahba M., Lithy R.M., Abdel-Hamid H.M. et al. Beyond probiotic legend: ESSAP gut microbiota health score to delineate SARS-CoV-2 infection severity // *Br. J. Nutr.* 2021. June 7. P. 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114521001926>
54. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: myth busters [Electronic resource]. WHO, 2021. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters> (date of access July 07, 2021)
55. British Dietetic Association. COVID-19/coronavirus – advice for the general public: «Can I boost my immune system through my diet?». 16 Mar 2020 [updated April 14 2020]. BDA. URL: <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-generalpublic.html> (date of access July 07, 2021)
56. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D. et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection // *Clin. Nutr.* 2020. Vol. 39. P. 1631–1638. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
57. Yisak H., Ewunetei A., Kefale B., Mamuye M., Teshome F., Ambaw B. et al. Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: a systematic review // *Risk Manag. Healthc. Policy.* 2021. Vol. 14. P. 31–38. DOI: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S291584>
58. Тутельян В.А., Никитюк Д.Б. Глобальный вызов XXI века – COVID-19: ответ диетологии // *Вопросы питания.* 2021. Т. 90, № 5. С. 6–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-6-14>
59. Aguila E.J.T., Cua I.H.Y., Fontanilla J.A.C., Yabut V.L.M., Causaing M.F.P. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: impact on nutrition practices // *Nutr. Clin. Pract.* 2020. Vol. 35, N 5. P. 800–805. DOI: <https://doi.org/10.1002/ncp.10554>
60. Martindale A., Patel J.J., Taylor B., Warren M., McClave S.A. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) nutrition therapy in the patient with COVID-19 disease requiring ICU care. URL: https://www.nutritioncare.org/Guidelines_and_Clinical_Resources/Resources_for_Clinicians_Caring_for_Patients_with_Coronavirus/ (date of access July 07, 2021)
61. Oba J., Carvalho W.B., Silva C.A., Delgado A.F. Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians // *Einstein (Sao Paulo, Brazil).* 2020. Vol. 18. Article ID eRW5774. DOI: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020rw5774

References

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). ArcGIS. Johns Hopkins University. URL: <https://origin-coronavirus.jhu.edu/map.html> (date of access May 07, 2021)
2. Temporary methodological recommendations of the Ministry of Health of Russia. «Prevention, diagnostics and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». The version 11 dated 05.07.2021. URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/055/735/original/B%D0%9C%D0%A0_COVID-19.pdf (in Russian)
3. Ivashkin V.T., Sheptulin A.A., Zol'nikova O.Yu., Okhlobystin A.V., Poluektova E.A., Trukhmanov A.S., et al. New coronavirus infection (COVID-19) and digestive system. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2020; 30 (3): 7–12. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-3-7> (in Russian)
4. Wong S.H., Lui R.N., Sung J.J. COVID-19 and the digestive system. *J Gastroenterol Hepatol.* 2020; 35 (5): 744–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.15047>
5. Vetter P., Vu D.L., L'Huillier A.G., Schibler M., Kaiser L., Jacqueroiz F. Clinical features of COVID-19. *BMJ.* 2020; 369: m1470. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1470>
6. WHO issues consensus document on the epidemiology of SARS. *Wkly Epidemiol Rec.* 2003; 78 (43): 373–5.
7. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2. *Gastroenterology.* 2020; 158 (6): 1831–3.e3. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>
8. Perisetti A., Gajendran M., Goyal H. Putative mechanisms of diarrhea in COVID-19. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (13): 3054–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.06.008>
9. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020; 41: 2657–69. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>
10. Zuo T., Zhang F., Lui G.C.Y., Yeoh Y.K., Li A.Y.L., Zhan H., et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159 (3): 944–55.e8. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.048>
11. Gou W., Fu Y., Yue L., Chen G.-D., Cai X., Shuai M., et al. Gut microbiota, inflammation, and molecular signatures of host response to infection. *J Genet Genomics.* 2021; 48 (9): 792–802. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jgg.2021.04.002>
12. Feng G., Zheng K.I., Yan Q.Q., Rios R.S., Targher G., Byrne C.D., et al. COVID-19 and liver dysfunction: current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8 (1): 18–24. DOI: <https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00018>
13. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y., et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study.

- Lancet. 2020; 395 (10 223): 507–13. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
14. Wang F., Wang H., Fan J., Zhang Y., Wang H., Zhao Q. Pancreatic injury patterns in patients with COVID-19 pneumonia. *Gastroenterology*. 2020; 159 (1): 367–70. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.03.055>
 15. Wang F., Zheng S., Zheng C., Sun X. Attaching clinical significance to COVID-19-associated diarrhea. *Life Sci*. 2020; 260: 118312. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118312>
 16. Fang D., Ma J.-D., Guan J.-L., Wang M.-R., Song Y., Tian D.-A., et al. A single-center, descriptive study on the digestive system of COVID-19 in patients in Wuhan. *Chin J Digest*. 2020; 40: 5.
 17. Maleev V.V., Zaytsev A.A., Yakovlev S.V., et al. On the use of antibacterial therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19. *Russkiy meditsinskiy zhurnal [Russian Medical Journal]*. URL: <https://www.rmj.ru/news/o-primenenii-antibakterialnoy-terapii-u-patsientov-s-novoy-koronavirusnoy-infektsiyey-covid-19/> (in Russian)
 18. Cox M.J., Loman N., Bogaert D., et al. Co-infections: potentially lethal and unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe*. 2020; 1 (1): 11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(20\)30009-4](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(20)30009-4)
 19. Yang X., Yu Y., Xu J., et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 475–81. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 20. Lewandowski K., Rosołowski M., Kaniewska M., Kucha P., Meler A., Wierzbna W., et al. Clostridioides difficile infection in coronavirus disease 2019 (COVID-19): an underestimated problem? *Pol Arch Intern Med*. 2021; 131 (2): 121–7. DOI: <https://doi.org/10.20452/pamw.15715>
 21. Granata G., Bartoloni A., Codeluppi M., et al. The burden of Clostridioides difficile infection during the COVID-19 pandemic: a retrospective case-control study in Italian Hospitals (CloVid). *J Clin Med*. 2020; 9 (12): 1–11. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9123855>
 22. Xu K., Cai H., Shen Y., Ni Q., Chen Y., Hu S., et al. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020; 49 (1): 147–57. DOI: <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
 23. Sandhu A., Tillotson G., Polistico J., Salimnia H., Cranis M., Moshos J., et al. Clostridioides difficile in COVID-19 patients, Detroit, Michigan, USA, March-April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020; 26 (9): 2272–4. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2609.202126>
 24. Ivashkin V.T., Yushchuk N.D., Maev I.V., et al. Russian gastroenterological association recommendation for the diagnosis and treatment of Clostridium difficile-associated disease. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]*. 2016; 26 (5): 56–65. DOI: <https://doi.org/10.22416/1382-4376-2016-26-5-56-65> (in Russian)
 25. Patel K.P., Patel P.A., Vunnam R.R., Hewlett A.T., Jain R., Jing R., et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19. *J Clin Virol*. 2020; 128: 104386. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104386>
 26. Wang X., Fang J., Zhu Y., Chen L., Ding F., Zhou R., et al. Clinical characteristics of non-critically ill patients with novel coronavirus infection (COVID-19) in a Fangcang Hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26 (8): 1063–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.03.032>
 27. Agarwal A., Chen A., Ravindran N., To C., Thuluvath P.J. Gastrointestinal and Liver Manifestations of COVID-19. *J Clin Exp Hepatol*. 2020; 10 (3): 263–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2020.03.001>
 28. Pan L., Mu M., Yang P., Sun Y., Wang R., Yan J., et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115 (5): 766–73. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000620>
 29. Jin X., Lian J.S., Hu J.H., et al. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms. *Gut*. 2020; 69 (6): 1002–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-320926>
 30. Guotao L., Xingpeng Z., Zhihui D., Huirui W. SARS-CoV-2 infection presenting with hematochezia. *Med Mal Infect*. 2020; 50 (3): 293–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.03.005>
 31. D'Amico F., Baumgart D.C., Danese S., Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention, and management. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (8): 1663–72. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2020.04.001>
 32. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S., et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N Engl J Med*. 2020; 382 (10): 929–36. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001191>
 33. Lu X., Zhang L., Du H., Zhang J., Li Y.Y., Qu J., et al.; Chinese Pediatric Novel Coronavirus Study Team. SARS-CoV-2 infection in children. *N Engl J Med*. 2020; 382 (17): 1663–5. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2005073>
 34. Han C., Duan C., Zhang S., Spiegel B., Shi H., Wang W., et al. Digestive symptoms in COVID-19 patients with mild disease severity: clinical presentation, stool viral RNA testing, and outcomes. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115 (6): 916–23. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000664>
 35. Zheng S., Fan J., Yu F., et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: retrospective cohort study. *BMJ (Clin Res Ed)*. 2020; 369: 1443. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1443>
 36. American Society for Gastrointestinal Endoscopy; 2020. ASGE Releases Recommendations for Endoscopy Units in the Era of COVID-19. URL: https://www.asge.org/docs/default-source/default-document-library/press-release_impact-of-covid-19-on-endoscopy.pdf (date of access July 07, 2021)
 37. Martínez E.P.-C. Recommendations by the SEPD and AEG, both in general and on the operation of gastrointestinal endoscopy and gastroenterology units, concerning the current SARS-CoV-2 pandemic. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020; 112 (4): 319–22. DOI: <https://doi.org/10.17235/reed.2020.7052/2020>
 38. Association «Endoscopic Society “REndO”» (Association «REndO»). Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology named after G.N. Gabrichevsky. Organization of work of endoscopic units and provision of epidemiological safety of endoscopic interventions in conditions of epidemic of new coronavirus infection. Temporary recommendations (the version 4 dated 27.04.2020). *Klinicheskaya endoskopiya [Clinical Endoscopy]*. 2020; 1 (56): 49–65. URL: <https://endoexpert.ru/dokumenty-i-prikazy/vremennyye-rekomendatsii-fbun-mniiem-im-gabrichevskogo-i-rendo-versiya-4-0-dlya-endoskopicheskikh-otd/> (in Russian)
 39. Song Y., Zhang M., Yin L., Wang K., Zhou Y., Zhou M., et al. COVID-19 treatment: close to a cure? A rapid review of pharmacotherapies for the novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Int J Antimicrob Agents*. 2020; 56 (2): 106080. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106080>
 40. Zhang X., Tang C., Tian D., Hou X., Yang Y. Management of digestive disorders and procedures associated with COVID-19. *Am J Gastroenterol*. 2020; 115 (8): 1153–5. DOI: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000728>
 41. Gupta A., Cifu A.S., Khanna S. Diagnosis and treatment of Clostridium difficile infection. *JAMA*. 2018; 320: 1031–2. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.12194>
 42. Ianiro G., Mullish B.H., Kelly C.R., et al. Reorganisation of faecal microbiota transplant services during the COVID-19 pandemic. *Gut*. 2020; 69 (9): 1555–63. DOI: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321829>
 43. Wang C., Wang S., Li D., Wei D.Q., Zhao J., Wang J. Human intestinal defensin 5 inhibits SARS-CoV-2 invasion by cloaking ACE2. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 1145–7.e4. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.05.015>
 44. Sundararaman A., Ray M., Ravindra P.V., Halami P.M. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-

19. Appl Microbiol Biotechnol. 2020; 104 (19): 8089–104. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00253-020-10832-4>
45. Jeżewska-Fraćkowiak J., Łubkowska B., Sobolewski I., Skowron P.M. Probiotics in the times of COVID-19. Acta Biochim Pol. 2021; 68: 393–8. DOI: https://doi.org/10.18388/abp.2020_5691
46. Kanauchi O., Andoh A., AbuBakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. Curr Pharm Des. 2018; 24: 710–7. DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180116163411>
47. Mulak A. The impact of probiotics on interactions within the microbiota-gut-lung triad in COVID-19. Int J Food Sci Nutr. 2021; 4: 577–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1850651>
48. Verma A., Xu K., Du T., Zhu P., Liang Z., Liao S., et al. Expression of human ACE2 in Lactobacillus and beneficial effects in diabetic retinopathy in mice. Mol Ther Methods Clin Dev. 2019; 14: 161–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.omtm.2019.06.007>
49. Lee N.-K., Paik H.-D. Prophylactic effects of probiotics on respiratory viruses including COVID-19: a review. Food Sci Biotechnol. 2021; 30: 1–9. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10068-021-00913-z>
50. Hawryłkiewicz V., Lietz-Kijak D., Kaźmierczak-Siedlecka K., Sołek-Pastuszka J., Stachowska L., Folwarski M., et al. Patient nutrition and probiotic therapy in COVID-19: what do we know in 2021? Nutrients. 2021; 13 (10): 3385. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13103385>
51. Louca P., Murray B., Klaser K., Graham M.S., Mazidi M., Leeming E.R., et al. Modest effects of dietary supplements during the COVID-19 pandemic: insights from 445 850 users of the COVID-19 Symptom Study app. BMJ Nutr Prev Health. 2021; 4 (1): 149–57. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjnp-2021-000250>
52. Kullar R., Johnson S., McFarland L.V., Goldstein E.J.C. Potential roles for probiotics in the treatment of COVID-19 patients and prevention of complications associated with increased antibiotic use. Antibiotics. 2021; 4: 408. DOI: <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040408>
53. Hegazy M.A.E., Ashoush O.A., Hegazy M.T., Wahba M., Lithy R.M., Abdel-Hamid H.M., et al. Beyond probiotic legend: ESSAP gut microbiota health score to delineate SARS-COV-2 infection severity. Br J Nutr. 2021; June 7: 1–10. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114521001926>
54. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: myth busters [Electronic resource]. WHO, 2021. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters> (date of access July 07, 2021)
55. British Dietetic Association. COVID-19/coronavirus – advice for the general public: «Can I boost my immune system through my diet?». 16 Mar 2020 [updated April 14 2020]. BDA. URL: <https://www.bda.uk.com/resource/covid-19-corona-virus-advice-for-the-generalpublic.html> (date of access July 07, 2021)
56. Barazzoni R., Bischoff S.C., Breda J., Wickramasinghe K., Krznaric Z., Nitzan D., et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. Clin Nutr. 2020; 39: 1631–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.03.022>
57. Yisak H., Ewunetei A., Kefale B., Mamuye M., Teshome F., Ambaw B., et al. Effects of vitamin D on COVID-19 infection and prognosis: a systematic review. Risk Manag Healthc Policy. 2021; 14: 31–8. DOI: <https://doi.org/10.2147/RMHP.S291584>
58. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B. The global challenge of the XXI century – COVID-19: the answer of dietetics. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (5): 6–14. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-5-6-14> (in Russian)
59. Aguila E.J.T., Cua I.H.Y., Fontanilla J.A.C., Yabut V.L.M., Causing M.F.P. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: impact on nutrition practices. Nutr Clin Pract. 2020; 35 (5): 800–5. DOI: <https://doi.org/10.1002/ncp.10554>
60. Martindale A., Patel J.J., Taylor B., Warren M., McClave S.A. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) nutrition therapy in the patient with COVID-19 disease requiring ICU care. URL: https://www.nutritioncare.org/Guidelines_and_Clinical_Resources/Resources_for_Clinicians_Caring_for_Patients_with_Coronavirus/ (date of access July 07, 2021)
61. Oba J., Carvalho W.B., Silva C.A., Delgado A.F. Gastrointestinal manifestations and nutritional therapy during COVID-19 pandemic: a practical guide for pediatricians. Einstein (Sao Paulo, Brazil). 2020; 18: eRW5774. DOI: https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2020rw5774

Для корреспонденции

Ким Наталья Викторовна – аспирант ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»

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

Телефон: (495) 698-53-83

E-mail: knqtqli@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0928-1043>

Ким Н.В., Шевелева С.А.

Роль микробиома кишечника в норме и при алиментарно-зависимых заболеваниях

The role of the gut microbiome in health and diet-related diseases

Kim N.V., Sheveleva S.A.

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

В последние годы получены новые данные об участии ассоциированной с организмом микробиоты в патогенезе многих неинфекционных заболеваний. Однако большинство этих данных разнонаправлены и требуют осмысления.

Цель – освещение роли микробиома кишечника в организме человека в норме и при некоторых алиментарно-зависимых патологиях с учетом современных научных знаний.

Материал и методы. Проведен поиск отечественной и зарубежной литературы в сфере изучения микробиома кишечника у людей и практических мер его коррекции при наиболее распространенных алиментарно-зависимых заболеваниях с использованием баз данных Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka.

Результаты. Обобщены данные о значении и функции кишечного микробиома для организма человека в норме и при алиментарно-зависимых заболеваниях, с акцентом на публикации, содержащие информацию, отвечающую критериям научной доказательности. Показано, что микробиом кишечника играет биологически значимую роль не только в процессах пищеварения, но и во многих метаболических процессах, а также в адапционном потенциале организма человека. Описаны роль микробиома в метаболизме липидов, поступающих с пищей, а также его участие в механизмах развития дислипидемий и метаболического синдрома в случае дисбиотических нарушений в кишечнике.

Заключение. Значение кишечного микробиома как неотъемлемого фактора жизнедеятельности организма, определяющего развитие и поддержание иммунной системы, пищеварительных процессов, биохимического равновесия у человека в норме, на сегодняшний день убедительно доказано на всех уровнях

Финансирование. Исследование проведено за счет средств субсидий на выполнение государственного задания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Для цитирования: Ким Н.В., Шевелева С.А. Роль микробиома кишечника в норме и при алиментарно-зависимых заболеваниях // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 31–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-31-41>

Статья поступила в редакцию 11.08.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The study was carried out at the expense of subsidies for the implementation of the state assignment.

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

For citation: Kim N.V., Sheveleva S.A. The role of the gut microbiome in health and diet-related diseases. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 31–41. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-31-41> (in Russian)

Received 11.08.2021. **Accepted** 26.10.2021.

многочисленных исследований. Однако изучение влияния дисбиотических изменений микробиоты как непосредственной причины развития неинфекционных заболеваний требует дальнейших исследований при условии обеспечения высокого уровня доказательности.

Ключевые слова: микробиом кишечника, алиментарно-зависимые заболевания, дисбиоз, липидный обмен

In recent years, new data have been obtained on the participation of the organism-associated microbiota in the pathogenesis of many non-communicable diseases. However, these data are mostly multidirectional and require interpretation.

The aim – to highlight the role of the intestinal microbiome in the human body in health and some nutritional-dependent pathologies, taking into account modern scientific knowledge.

Material and methods. The analysis of domestic and foreign scientific literature in the field of studying the intestinal microbiome in humans and practical measures for its correction in the most common diet-related non-communicable diseases, using the Scopus, Web of Science, PubMed, Google Scholar, eLibrary, Cyberleninka databases has been held.

Results. The data on the significance and function of the intestinal microbiome for the human body in health and in nutrient-dependent diseases, with attention to publications containing information that meets the criteria of scientific evidence have been summarized. It has been shown that the intestinal microbiome plays a biologically significant role not only in digestion processes, but also in many metabolic processes and in the adaptive potential of the human organism. The role of the microbiome in the metabolism of lipids supplied with food, as well as its participation in the mechanisms of development of dyslipidemias and metabolic syndrome in the case of dysbiotic disorders in the intestine, have been described.

Conclusion. Nowadays the importance of the intestinal microbiome as an integral factor in the vital functions of the organism that determines the development and maintenance of the immune system, digestive processes, and biochemical balance in humans in norm has been convincingly proven at all levels of numerous studies. However, the study of the effect of dysbiotic changes in the gut microbiota as a direct cause of the development of non-communicable diseases requires further research with a high level of evidence.

Keywords: gut microbiome, nutrition, diet-related non-communicable diseases, dysbiosis, lipid metabolism

С развитием высокотехнологичной медицины, фундаментальных наук (молекулярной биологии, молекулярной генетики, биоорганической химии, молекулярной микробиологии) и методов корреляционного анализа многофакторных объектов в начале XXI в. появились возможности для досконального изучения микробиома человека и оценки его роли в организме в различные периоды онтогенеза.

На значимость микробиома указывали в своих работах еще Луи Пастер и Илья Ильич Мечников, отмечая невозможность выживания животных без их естественного микробиома в силу коэволюционных связей между микрофлорой и организмом [1]. Ключевые доказательства этой точки зрения появились вместе с гнотобиологической наукой и изучением биологии безмикробных животных, которые обладали значимо меньшей способностью к выживанию, чем животные с естественным микробиомом. Тем не менее такие животные стали удобной экспериментальной моделью для исследования [2–5].

Роль кишечного микробиома в пищеварении

Достаточно долго превалировало мнение о высокой значимости микробиома в пищеварении, например

участие в процессах ферментации сложных углеводов пищи в дистальных отделах кишечника и усвоения белка. Считалось, что функции микробиома ограничены пищеварительными процессами, а его нарушения связаны исключительно с нарушениями функционирования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [6].

Было показано, что рацион питания существенно влияет на состав кишечной микробиоты, а в многочисленных исследованиях показана прямая корреляция ее изменений с различием рациона у здоровых и больных людей [2].

Но эти исследования в большей мере отражали влияние белка и углеводов, тогда как воздействие жиров было изучено в меньшей степени. В частности, исходя из более ранних представлений жиры не принадлежат к необходимым для роста микроорганизмов субстанциям, а высшие жирные кислоты также не атакуются микроорганизмами; их роль недооценивалась либо в основном изучалось их участие в энтерогепатической циркуляции [7].

И только при внедрении новых молекулярных методов стало известно, что от содержания и качества жиров в рационе также зависит состав микрофлоры кишечника. При повышенном содержании жиров в рационе наблюдается увеличение *Firmicutes* и уменьшение ко-

личества *Eubacterium Rectale*, *Bacteroidetes*, *Bifidobacterium Firmicutes*, аккумулируя энергию из пищевых веществ, способствуют накоплению жира в организме [8–12].

Однако при недостатке и даже отсутствии жира микробиота не реагирует однозначно. Так, установлено участие микробиоты кишечника в обмене жирных кислот и ее влияние на выработку в эпителии кишечника адипоцитарного белка – переносчика жирных кислот, активность которого при голодании снижается. В связи с тем, что этот фактор регулирует выработку липопротеинлипазы, отмечается ее ингибирование в плазме крови, но происходит ее рост в эндотелии сосудов. Это является главной причиной накопления триглицеридов в адипоцитах и клетках печени вследствие захвата жирных кислот [8–12].

В дальнейшем во многих работах было выявлено, что микробиота кишечника принимает участие также в осуществлении важнейших биологических функций, напрямую не связанных с процессами переваривания и усвоения основных нутриентов пищи [13–15], например в эндогенном синтезе витаминов группы В и К [16].

В работе на безмикробных животных отмечено нарушение процессов усвояемости ряда нутриентов, в частности значительно более резкое уменьшение поступления в макроорганизм ряда витаминов (витаминов В₁₂, В₁₅, D, К, в меньшей степени ряда других жирорастворимых витаминов) за счет способности кишечных микробов синтезировать их и участвовать в метаболизме витаминов [17–20].

Именно гнотобиология доказала, что биологически значимый вес микробиома детерминирован далеко не только его нутрициологическим действием, а имеет ключевое значение в формировании иммунного статуса организма. Причем это формирование имеет не опосредованное, а непосредственное взаимодействие по типу «микробиота – иммунные структуры кишечника» [21–24].

Роль кишечного микробиома в иммунных функциях организма

В современной научной практике до сих пор актуально использование безмикробных животных, с помощью которых устанавливают связь между генетическим потенциалом клеток и функциями иммунных органов и тканей и микробиомом. Было отмечено, что безмикробные мыши лишены естественных антител, а точнее, установлено нарушение их синтеза В-клетками, в частности продукции иммуноглобулинов классов G, A, E (IgG, IgA, IgE) [19], увеличение размеров слепой кишки за счет выработки специфических антигенов и химических соединений в результате взаимодействия микробиоты с эпителиальными клетками и лимфоидным аппаратом кишечника [25]. У безмикробных животных отмечено также развитие ряда воспалительных процессов в кишечнике, а именно формирование спонтанного

язвенного колита, обусловленного нарушением выработки одного из основных противовоспалительных цитокинов ИЛ-10 [26, 27] и нарушение работы Т-супрессоров с возникновением спонтанных процессов клеточного воспаления [28, 29].

При этом резистентность к патогенам у безмикробных животных заметно снижена, в том числе за счет уменьшения активности естественных киллеров [30–32].

Иммунная система у безмикробных животных функционирует в отношении элиминирования отмерших или поврежденных клеток собственного организма с большей силой ответа, что в дальнейшем только увеличивает уровень аутоиммунного повреждения тканей и снижает контроль завершения воспаления в ответ на собственные ткани или на представителей чужеродной хозяину микробиоты [20, 33, 34]. В отношении бактериальных и вирусных патогенов иммунная система у безмикробных животных имеет значимо сниженный потенциал, кроме того, у них отмечается значительно меньшая продолжительность жизни.

Очень важны факторы местного иммунитета в кишечнике, которые обеспечивают колонизационную резистентность и образование микроорганизмами барьера (биопленки из мукопротеидов) на поверхности слизистой, которая предотвращает повреждение тканей и транслокацию чужеродных агентов и антигенов во внутреннюю среду организма.

Поддержание таксономического разнообразия и количественного состава популяций полезных бактерий кишечной микробиоты помогает предотвратить рост и развитие патогенных микроорганизмов, конкурируя за питательные вещества и среду колонизации [25].

Развитие дисбиозов способствует нарушению проницаемости слизистой оболочки кишки для пищевых и микробных антигенов. Это может привести к развитию аутоиммунных, а также аллергических заболеваний, таких как аллергическая астма, атопический дерматит [35].

Таким образом, микробиота обеспечивает взаимодействие с клеточными структурами кишечника, благодаря чему возникает иммунный отклик и формирование антител и естественной физической защиты (биопленки).

Роль кишечного микробиома в функционировании центральной нервной системы

Безмикробные животные также позволили лучше разобраться в связи микробиома и состояния функционирования центральной нервной системы (ЦНС) [36–39]. Так, у безмикробных животных отмечается недостаточность нейромедиатора холина, отмечаются нарушения в процессах возбуждения-торможения. Повышается тревожность, ухудшается гибкость нервной системы, снижается общая приспособляемость к внешним условиям, что приводит к нарушению функционирования сердечно-сосудистой системы, в частности увеличиваются хроно- и инотропные эффекты сердца,

отмечается тенденции к гипогликемии. Это, в свою очередь, стимулирует выработку глюкагона, а также со стороны гипоталамо-гипофизарной системы – адренкортикотропного гормона – и приводит к активизации надпочечников и секреции кортизола и адреналина. Кортизол стимулирует глюконеогенез за счет активации скорость-лимитирующего фермента фосфоенолпируваткарбоксихиназы, а адреналин активирует фермент фосфорилазу печени, способствующую гликогенолизу, а также глюкозо-6-фосфатазу, которая отщепляет фосфат от глюкозы, делая возможным выделение глюкозы в кровь. При этом отмечается влияние кортизола на иммунную систему – он оказывает иммуносупрессивное действие на макрофаги, которые также провоцируют угнетение функции иммунной системы, в частности фагоцитарной активности [40–43].

Расшифровка механизмов этих процессов позволила понять глубокую внутреннюю взаимосвязь между нейрональными и иммунными реакциями в кишечнике и состоянием кишечной микробиоты.

Следует также отметить биологическую значимость механизмов, реализуемых во взаимосвязанной системе «кишечник–мозг». Из-за снижения тонуса блуждающего нерва отмечается ряд изменений моторно-секреторной функции ЖКТ и гепатобилиарной системы. В частности, наблюдается атония кишечника и повышение частот антиперистальтических волн в кишечнике, при хроническом течении этого процесса структура кишечной стенки изменяется вследствие дистрофических процессов и снижения в межклеточном матриксе соединительных тканей эластиновых и коллагеновых волокон, что существенно сказывается на биомеханических параметрах ЖКТ [41–43].

Микробиота ЖКТ находится в тесной взаимосвязи со сложной нейрональной сетью. Эта сеть только в кишечнике представлена 100 млн нейронов симпатической и парасимпатической нервной системы. Посредством этих нейронов через ось «кишечник–микробиом–мозг» происходит взаимосвязь эмоциональных и когнитивных центров мозга с такими структурами кишечника, которые ответственны за модуляцию иммунных функций, кишечную проницаемость, всасывание микронутриентов и воды. Ось «кишечник–микробиом–мозг» включает эндокринные (кортизол), иммунные (цитокины) и нейрогуморальные пути (*n. vagus* и нейрональная сеть кишечника). Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковый путь регулирует секрецию кортизола, влияющего на преобразование иммунного ответа и барьерную функцию кишечника путем секреции кортикотропного рилизинг-фактора в гипоталамусе и стимуляции продукции адренкортикотропного гормона в гипофизе. Синтезированные микробиотой короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) и нейроактивные соединения модулируют ЦНС. Так, эндопрекурсор серотонина триптофан, возникающий в процессе пищеварения с участием микробиоты, всасываясь в кровь, воздействует на блуждающий нерв, опосредуя серотонинергическую нейротрансмиссию сигнала в ЦНС [41–43]. Механизмы активации нейро-

гуморальных путей, связанные с образованием катоболитов триптофана серотонина и мелатонина, синтезируемых с участием *Clostridium* sp., *Peptostreptococcus russellii*, описаны в работах [44–47].

Получено много достоверных свидетельств и о микробной продукции в кишечнике γ -аминомасляной кислоты, являющейся классическим нейротрансмиттером таких представителей микробиоты, как *Lactobacillus brevis*, *Bifidobacterium dentium*, *Bifidobacterium adolescentis*, *Bifidobacterium infantis*, *Flavonifactor* sp., *Dorea*, *Parabacteroides*, *Alistipes*, *Ruminococcus* sp., *Bacteroides fragilis* [44–47].

Роль кишечной микробиоты в липидном обмене

К наиболее распространенным алиментарно-зависимым заболеваниям относят метаболический синдром, в основе которого лежит нарушение липидного обмена, чему, в свою очередь, предшествует возникновение дислипидемий. В связи с этим в данном обзоре предпринята попытка рассмотреть роль микробиома кишечника в этих процессах.

Микробиота кишечника, находясь в тесной взаимосвязи с пищеварением, участвует в преобразовании компонентов пищи, ведущем к синтезу КЦЖК, витаминов и различных метаболитов, которые оказывают функциональное и регулирующее влияние на организм. КЦЖК, образуемые в результате ферментации пищевых волокон и резистентного крахмала в кишечнике, всасываются в кровь и, в качестве сигнальных молекул соединяясь с рецепторами на основе G-белка, регулируют такие жизненно важные процессы на уровне целого организма, как иммунитет, обмен веществ и энергии в печени, белой и бурой жировой ткани, костном мозге, легких, поджелудочной железе [25]. Например, ацетат индуцирует снижение липолиза в белой жировой ткани и аккумуляцию жира в бурой жировой ткани. Пропионат включается в глюконеогенез и транспорт биологических жидкостей на тканевом уровне в слизистой кишки, поддерживая ее метаболическую активность. Бутират интенсифицирует липолиз в бурой жировой ткани [25, 48].

В многочисленных исследованиях была установлена связь между состоянием микробиоты и обменом веществ, в частности, с метаболизмом липидов, в том числе производных холестерина и лежащего в его основе циклопентанпергидрофенантенового кольца. Это влияние проецируется на обмен липопротеинов плазмы крови, в частности на образование липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) в печени, одним из определяющих факторов которого является поступление с пищей холина – (2-гидроксиэтил)триметил-аммония. Холин встречается в пище преимущественно в виде фосфолипидов, в основном фосфатидилхолинов. Небольшое его количество в некоторых пищевых продуктах содержится также в свободном виде. Наиболее высокое содержание холина обнаруживается в мясных

субпродуктах (мозги, печень, почки, сердце, легкие) и в яичном желтке. Меньшие его количества обнаруживаются в мясе, злаках, овощах, фруктах и молочных продуктах. Соответственно, избыточное потребление источников этого вещества приводит к формированию высоких уровней ЛПОНП, которые, в свою очередь, проявляют выраженное атерогенное действие [49].

Кроме того, известно, что кишечная микробиота влияет на обмен холина, что способствует более интенсивной его трансформации в триметиламин (ТМА) – продукт расщепления протеобактериями, анаэробной флорой, гнилостными протейями и морганеллами фосфолипида холина и L-карнитина. Накопление ТМА приводит к повышенной кумуляции окисленного в печени ТМА – N-оксид триметиламина (ТМАО), который обладает атерогенным действием. С одной стороны, действие кишечной микробиоты способствует биохимической трансформации холина в ТМА, что, естественно, снижает уровень холина в организме и в первую очередь в печени. Это приводит к замедлению процесса образования ЛПОНП, так как холин является обязательным компонентом при биосинтезе лецитина – основного фосфолипида ЛПОНП, что, в свою очередь, способствует развитию дислипидемий – нарушению образования ЛПОНП и накоплению холестерина в печени. Последнее сопровождается угнетением ресинтеза рецепторов на аполипопротеинах В (апо-В) и накоплением липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), являющихся атерогенными липопротеинами плазмы крови. Таким образом, образование ТМА и впоследствии ТМАО в печени достоверно линейно коррелирует с развитием сердечно-сосудистых нарушений и атеросклероза, о чем свидетельствуют проведенные исследования [32, 50–52].

В этом процессе, как показано на сегодняшний день, активно участвуют представители протеобактерий – сульфатредуцирующие *Desulfovibrio* sp., гнилостные протейи и морганеллы (*P. mirabilis*), но также могут проявлять себя и анаэробные (*Ruminococcus* sp. и *A. muciniphila*) при нарушениях субстратных взаимодействий [50, 52].

Таким образом, дисбиотически измененная микробиота может способствовать созданию связи между потреблением продуктов с высоким содержанием жира (путем трансформации пищевых компонентов) и развитием атеросклероза с последующим риском развития сердечно-сосудистых заболеваний [50, 53–59], которые на сегодняшний день являются основной причиной смертности населения [57–59].

Подтверждена роль кишечной микробиоты в секреторной активности гепатобилиарной системы. Так, микробиота подвздошной кишки определяет интенсивность кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот. При этом в зависимости от характера всасывания и преобразования холестерина в желчные кислоты происходит его аккумуляция в печени. Вследствие этого возникает, с одной стороны, ингибирование синтеза рецепторов на апо-В, что ведет к накоплению атерогенных липопротеидов – ЛПНП в плазме, с другой – холестерин субстратно

ингибирует активность 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктазы, что приводит к снижению синтеза всех изопреноидов в гепатоцитах, в том числе долихоллов и убихинона [60, 61].

В свою очередь, учитывая значимость убихинона в клеточном дыхании, его уменьшение приводит к снижению окислительного фосфорилирования в митохондриях, а также увеличению свободнорадикальной активности, большей интенсивности перекисного окисления полиненасыщенных жирных кислот мембран, более динамичному повреждению интегральных белков. Это, в свою очередь, оказывает значимый повреждающий эффект на гепатоциты, а также имеет важный биологический вес в процессах воспаления, поскольку большинство белков острой фазы, в том числе факторов свертывания крови, определяются именно функционированием гепатоцитов. В результате повреждения гепатоцитов существенно усиливаются процессы, ассоциированные с воспалением и развитием атеросклероза, а также с развитием тромбоза за счет интенсификации механизмов свертывания крови по внутреннему пути. Отмечается снижение ферментативной активности поджелудочной железы, холестаза в желчном пузыре с развитием синдромов мальабсорбции и мальадгезии [60, 61].

Данные изменения напрямую касаются вопросов развития дислипидемий – наблюдается увеличение концентрации ЛПНП. Повреждение эндотелия вследствие эндогенного воспаления обуславливает окисление ЛПНП, а окисленные ЛПНП способствуют активации эндотелиальных клеток. При этом образуются молекулы клеточной адгезии и хемокины. Молекулы адгезии моноцитов проникают во внутреннюю стенку оболочки капилляров и вызывают воспаление в сосудистой стенке. Макрофаги по мере захвата окисленных липидов в субинтимальном пространстве накапливаются во внутренней сосудистой стенке, превращаясь в пенные клетки [62, 63]. В результате апоптоза пенных клеток увеличивается количество липидов и, следовательно, повышаются уровни холестерина и триглицеридов в плазме, а также происходит увеличение частоты активации механизма свертываемости крови по эндогенному пути, что повышает риск развития тромбозов и атеросклероза [57–59].

Актуально обоснованным моментом, с учетом описанных механизмов, является то, что в основе этих патологических процессов могут лежать дисбиотические нарушения микробиоты дистальных отделов кишечника и синдром избыточного бактериального роста (СИБР) [55].

Проведены исследования, которые продемонстрировали механизмы влияния микробиоты кишечника на обмен липидов и липидный состав организма через потребляемую пищу [64–68].

Об этом свидетельствуют в том числе экспериментальные работы на мышах, получавших пробиотики. В исследовании [64] мышей держали на рационе с высоким содержанием жиров и холестерина. На фоне введе-

ния в рацион пробиотиков штаммов лактобацилл (*Lactobacillus curvatus* HY7601 и *Lactobacillus plantarum* KY1032) уменьшался уровень триглицеридов в печени, при этом снижался уровень холестерина в плазме и печени [64]. У крыс с ожирением, рацион которых был представлен диетой с высоким содержанием жиров, бифидобактерии (*Bifidobacterium* spp.: *B. pseudocatenulatum* SPM 1204, *B. longum* SPM 1205 и *B. longum* SPM 1207) приводили к снижению уровня триглицеридов и ЛПВП и повышению уровня ЛПВП [65]

В клиническом исследовании было обнаружено, что снижение общего генного микробного разнообразия было связано с повышением общего холестерина и триглицеридов в крови у лиц с ожирением [66]. В другой работе показано, что у лиц с низким разнообразием микробных генов повышался уровень триглицеридов и снижался уровень ЛПВП по сравнению с людьми с высоким генным микробным разнообразием [67]. В недавнем исследовании у пациентов с уменьшенным генным микробным разнообразием на фоне стеатоза изменились некоторые функциональные возможности печени, включая метаболизм пищевых липидов [68].

При рассмотрении связи микробиоты с метаболизмом липидов за счет интенсивности кишечно-печеночной циркуляции желчных кислот установлено важнейшее влияние холестерина и его производных и на гормональный статус организма. В частности, на синтез половых гормонов, минерало- и глюкокортикоидов (кортизола), витамина D, в молекулах которых образуется структурный элемент циклопентанпергидрофенантронового кольца [69, 70].

Отмечено, что все эти эффекты, когда они отмечаются на начальном этапе онтогенеза в неонатальный и постнеонатальный периоды, в случае устранения дисбиотических сдвигов в микробиоме полностью обратимы во взрослом организме. Наряду с этим появились доказательства того, что если дисбиотический сдвиг

в микробиоме до определенного возрастного периода не будет купирован, то процессы, связанные с микробиомом, даже при его восстановлении, не приводят к должному эффекту и сформировавшийся фенотип сохраняется [71, 72].

На данный момент ведущей причиной значимого затруднения полного восстановления микробиома признается высокая резистентность патогенной и условно-патогенной микрофлоры в криптах Либеркюна. Это подтверждается, в частности, в морфологических экспериментах, когда влияние пробиотиков на восстановление микробиома кишечника было малозначимым [73].

Заключение

Таким образом, микробиом играет важнейшую роль в метаболизме липидов, процессе пищеварения, синтезе биологически активных веществ, витаминов, аминокислот и других регуляторов метаболизма, таких как КЦЖК, обладает важной функцией формирования и правильного функционирования иммунной системы, а также оказывает опосредованное действие на различные физиолого-биохимические процессы в организме, связанные с функционированием сердечно-сосудистой системы, ЦНС и, соответственно, на гомеостаз, развитие и функционирование организма в целом [74, 75]. Следует отметить, что с развитием методов молекулярной генетики, на основе которых получены все эти новые, по сути революционные, знания о составе микробиома кишечника, путях взаимодействия представителей микробиома между собой, в том числе их трофических функций, которые обуславливают тот или иной фенотип макроорганизма, а также с макроорганизмом, вопросы значения и роли микробиома для здоровья человека еще не исчерпаны и их исследования интенсивно, продолжают [76–83].

Сведения об авторах

Ким Наталья Викторовна (Natalia V. Kim) – аспирант ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: knqtqli@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-0928-1043>

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

E-mail: sheveleva@ion.ru

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

Литература

1. Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Микробиота толстой кишки и составляющие метаболического синдрома // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Электронное издание. 2014. № 5 (105). С. 33–39.
2. Куваева И.Б. Обмен веществ организма и кишечная микрофлора. Москва : Медицина. 1976. С. 228–248.
3. Fiebigler U., Bereswill S., Heimesaat M.M. Dissecting the interplay between intestinal microbiota and host immunity in health and disease: lessons learned from germfree and gnotobiotic animal models // Eur. J. Microbiol. Immunol. 2016. Vol. 6, N 4. P. 253–271. DOI: <https://doi.org/10.1556/1886.2016.00036>

4. Li X., Liu Ya., Martin J.W., Cui J.Yu., Lehmler H.-J. Nontarget reveals gut microbiome-dependent differences in the fecal PCB metabolite profiles of germ-free and conventional mice // *Environ. Pollut.* 2021. Vol. 268, N A. Article ID 115726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115726>
5. Manca C., Boubertakh B., Leblanc N., Deschênes Th., Lacroix S., Martin C. et al. Germ-free mice exhibit profound gut microbiota-dependent alterations of intestinal endocannabinoid signaling // *J. Lipid Res.* 2020. Vol. 61, N 1. P. 70–85. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.RA119000424>
6. Blaut M. Composition and function of the gut microbiome // *The Gut Microbiome in Health and Disease*. Cham : Springer, 2018. P. 5–30. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-90545-7_2
7. Маркова Ю.М., Шевелева С. А., Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Лактофлора толстой кишки крыс при алиментарном полигиповитаминозе и измененном жировом составе рациона // *Вопросы питания*. 2013. Т. 82, № 2. С. 66–69.
8. Вахрушев Я.М., Сучкова Е.В., Лукашевич А.П. Неалкогольная жировая болезнь печени и энтеральная недостаточность: коморбидность их развития. // *Терапевтический архив*. 2019. Т. 91, № 12. С. 84–89. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.000134>
9. Leeming E.R., Johnson A.J., Spector T.D., Le Roy C.I. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 12. P. 2862. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11122862>
10. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D, Lee K.M., Ucmak D., Wong K. et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health // *J. Transl. Med.* 2017. Vol. 15, N 1. P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
11. Mansour S.R., Moustafa M.A.A., Saad B.M., Hamed R., Moustafa A.-R.A. Impact of diet on human gut microbiome and disease risk // *New Microbes New Infect.* 2021. Vol. 41. Article ID 100845. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100845>
12. Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health // *BMJ*. 2018. Vol. 361. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
13. Stewart Ch.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C. et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study // *Nature*. 2018. Vol. 562. P. 583–588. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
14. Cheng J.J. Ringel-Kulka T., Heikamp-de Jong I., Ringel Ye., Carroll I., de Vos W.M. et al. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children // *ISME J.* 2016. Vol. 10. P. 1002–1014. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.177>
15. Hollister E. B., Riehle K., Luna R. A., Weidler E. M., Rubio-Gonzales M., Mistretta T.-A. et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome // *Microbiome*. 2015. Vol. 3. P. 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0101-x>
16. Морозов А.М., Минакова Ю.Е., Протченко И.Г. Влияние микрофлоры на синтез витаминов // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2019. № 6. DOI: <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16575>
17. Hansen A.K., Hansen C.H.F., Krych L., Nielsen D.S. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease // *World J. Gastroenterol.* 2014. Vol. 20. P. 17 727–17 736. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17727>
18. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A. et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function // *Science*. 2012. Vol. 336. P. 489–493. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1219328>
19. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Human gut microbes associated with obesity // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 1022–1023. DOI: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
20. Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Knight R., Gordon J.I. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice // *Sci. Transl. Med.* 2009. Vol. 1, N 6. P. 6ra14. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>
21. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosh D. et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation // *Nat. Med.* 2016. Vol. 22. P. 1187–1191. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4176>
22. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 541–546. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
23. Qin J., Li Yi., Cai Zh., Li Sh., Zhu J., Zhang F. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes // *Nature*. 2012. Vol. 490. P. 55–60. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11450>
24. Cryan J.X.F., O'Riordan K.J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T.G. The gut microbiome in neurological disorders // *Lancet Neurol.* 2020. Vol. 19. P. 179–194. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)
25. Шевелева С.А. Куваева И.Б., Ефимочкина Н.П., Маркова Ю.М., Просяников М.Ю. Микробиом кишечника: от эталона нормы к патологии // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89, № 4. С. 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040>
26. Turnbaugh P.J., Bäckhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome // *Cell Host Microbe*. 2008. Vol. 3. P. 213–223. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>
27. Sharon G., Cruz N.J., Kang D.-W., Gandal M.J., Wang B., Kim Y.-M. et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice // *Cell*. 2019. Vol. 177, N 6. P. 1600–1618.e17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
28. Scharschmidt T.C., Vasquez K.S., Truong H.-A., Gearty S.V., Pauli M.L., Nosbaum A. et al. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes // *Immunity*. 2015. Vol. 43, N 5. P. 1011–1021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.016>
29. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A. et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2004. Vol. 101. P. 15 718–15 723. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
30. Uchimura Y. Fuhrer T., Li H., Lawson M.A., Zimmermann M., Yilmaz B. et al. Antibodies set boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response // *Immunity*. 2018. Vol. 49, N 3. P. 545–559.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.004>
31. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., DuGar B. et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease // *Nature*. 2011. Vol. 472. P. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09922>
32. Tang W.H.W., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X. et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. P. 1575–1584. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
33. Gilbert J.A., Lynch S.V. Community ecology as a framework for human microbiome research // *Nat. Med.* 2019. Vol. 25. P. 884–889. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0464-9>
34. Eggesbo M., Moen B., Peddada S.H., Baird D., Rugtveit J., Midtvedt T. et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions // *APMIS*. 2011. Vol. 119, N 1. P. 17–35. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02688.x>
35. Sonnenburg J.L., Xu J., Leip D.D., Chen C.H.-H., Westover B.P., Weatherford J. et al. Glycan foraging *in vivo* by an intestine-adapted bacterial symbiont // *Science*. 2005. Vol. 307, N 5717. P. 1955–1959. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1109051>
36. Stras S.F., Werner L., Toothaker J.M., Olaloye O.O., Oldham A.L., McCourt C.C. et al. Maturation of the human intestinal immune system occurs early in fetal development // *Dev. Cell*. 2019. Vol. 51. P. 357–373.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.09.008>
37. Halkias J., Rackaityte E., Hillman S.L., Aran D., Mendoza V.F., Marshall L.R. et al. CD161 contributes to prenatal immune suppression of IFN γ -producing PLZF $^{+}$ T cells // *J. Clin. Invest.*

2019. Vol. 129, N 9. P. 3562–3577. DOI: <https://doi.org/10.1172/JC1125957>
38. Schreurs R.R.C.E., Baumdick M.E., Sagebiel A.F., Kaufmann M., Mokry M., Klarenbeek P.L. et al. Human fetal TNF- α -cytokine-producing CD4⁺ effector memory T cells promote intestinal development and mediate inflammation early in life // *Immunity*. 2019. Vol. 50, N 2. P. 462–476.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.010>
 39. Li N., van Unen V., Abdelaal T., Guo N., Kasatskaya S.A., Laddell K. et al. Memory CD4⁺ T cells are generated in the human fetal intestine // *Nat. Immunol.* 2019. Vol. 20. P. 301–312. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0294-9>
 40. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. Москва : Медицина, 1991. 240 с.
 41. Ситкин С.И., Ткаченко Е.И., Вахитов Т.Я. Филометаболическое ядро микробиоты кишечника // Альманах клинической медицины. 2015. № 40. С. 12–34. DOI: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24210498>
 42. Шендеров Б.А. Метабиотики – новая технология профилактики заболеваний, связанных с микроэкологическим дисбалансом человека // *Вестник восстановительной медицины и реабилитации*. 2017. № 4 (80). С. 40–49.
 43. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision nutrition and the microbiome. Part I: current state of the science // *Nutrients*. 2019. Vol. 11, N 4. P. 923. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>
 44. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Stärkel P. et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 2014. Vol. 111, N 42. P. E4485–E4493. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1415174111>
 45. Forsythe P., Bienenstock J., Kunze W.A. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2014. Vol. 817. P. 115–133. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5
 46. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behaviour // *Nat. Rev. Neurosci.* 2012. Vol. 13. P. 701–712. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
 47. Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., Sekelja M., Linlokken A., Wilson R. et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression // *Neurogastroenterol. Motil.* 2014. Vol. 26, N 8. P. 1155–1162. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12378>
 48. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism // *Rev. Endocr. Metab. Dis.* 2019. Vol. 20. P. 461–472. DOI: <https://doi.org/10.1007/s1154-019-09512-0>
 49. Zeisel S.H., Mar M.H., Howe J.C., Holden J.M. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods // *J. Nutr.* 2003. Vol. 133, N 5. P. 1302–1307. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1302>
 50. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T. et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis // *Nat. Med.* 2013. Vol. 19. P. 576–585. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
 51. Wang Z., Tang W.H., Buffa J.A., Fu X., Britt E.B., Koeth R.A. et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide // *Eur. Heart J.* 2014. Vol. 35, N 14. P. 904–910. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu002>
 52. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C., Nesengani L.T., Ocvirk S., Chen C. et al. Diet and the human gut microbiome: an international review // *Dig. Dis. Sci.* 2020. Vol. 65. P. 723–740. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06112-w>
 53. Lv Zh., Shan X., Tu Q., Wang J., Chen J., Yang Yu. Ginkgolide B treatment regulated intestinal flora to improve high-fat diet induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice // *Biomed. Pharmacother.* 2021. Vol. 134. Article ID 111100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111100>
 54. Sanz Yo., Olivares M., Moya-Pérez Á., Agostoni C. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk // *Pediatr. Res.* 2015. Vol. 77. P. 236–244. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.170>
 55. Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., Corfe B.M., Owen L.J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease // *Microb. Ecol. Health Dis.* 2015. Vol. 26, N s2. Article ID 26191. DOI: <http://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
 56. Núñez-Sánchez M.A., Herisson F.M., Cluzel G.L., Caplice N.M. Metabolic syndrome and synbiotic targeting of the gut microbiome // *Curr. Opin. Food Sci.* 2021. Vol. 41. P. 60–69. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.02.014>
 57. Матальгина О.А. Питание – кишечная микробиота – сердечно-сосудистые заболевания. Новое измерение // *Медицина: теория и практика*. 2019. Т. 4, № 1. С. 271–276. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pitanie-kishechnaya-mikrobiota-serdechno-sosudistye-zabolevaniya-novoe-izmerenie>
 58. Ляпина М.В., Бойченко М.С., Жилина А.С., Жмурова В.А. Значение микробиоты кишечника в развитии атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний // *Университетская медицина Урала*. 2019. Т. 5, № 2 (17). С. 99–100.
 59. Афинеевская А.Ю., Мальков О.А., Говорухина А.А. Роль кишечной микробиоты в патогенезе атеросклероза и перспективные меры профилактики (обзор) // *Журнал медико-биологических исследований*. 2020. Т. 8, № 2. С. 184–193. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kishechnoy-mikrobioty-v-patogeneze-ateroskleroza-i-perspektivnye-mery-profilaktiki-obzor>
 60. Philips C.A., Augustine Ph., Yerol P.K., Ramesh G.N., Ahmed R., Rajesh S. et al. Modulating the intestinal microbiota: therapeutic opportunities in liver disease // *J. Clin. Transl. Hepatol.* 2020. Vol. 8, N 1. P. 87–99. DOI: <http://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00035>
 61. Molina-Molina E., Baccetto R.L., Wang D.Q.-H., de Bari O., Krawczyk M., Portincasa P. Exercising the hepatobiliary-gut axis. The impact of physical activity performance // *Eur. J. Clin. Invest.* 2018. Vol. 48, N 8. Article ID e12958. DOI: <http://doi.org/10.1111/eci.12958>
 62. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47, N 8. Suppl. P. C7–C12. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
 63. Кухарчук В.В., Титов В.Н. Руководство по кардиологии. В 4 т. Т. 3. Атеросклероз и дислипидемии / под ред. Е.И. Чазова. Москва : Практика, 2014. С. 15–58.
 64. Yoo S.R., Kim Y.J., Park D.-Y., Jung U.-J., Jeon S.-M., Ahn Y.-T. et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity // *Obesity*. 2013. Vol. 21, N 12. P. 2571–2578. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20428>
 65. An H.M., Park S.Y., Lee D.K., Kim J.R., Cha M.K., Lee S.W. et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats // *Lipids Health Dis.* 2011. Vol. 10. P. 116. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-116>
 66. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C., Prifti E., Pons N., Chateilier E.L. et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 585–588. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12480>
 67. Chatelier E.L., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G. et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers // *Nature*. 2013. Vol. 500. P. 541–546. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
 68. Hoyles L., Fernández-Real J.-M., Federici M., Serino M., Abbott J., Charpentier J. et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women // *Nat. Med.* 2018. Vol. 24. P. 1070–1080. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0061-3>
 69. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., McCue T. et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders // *Cell*. 2013. Vol. 155, N 7. P. 1451–1463. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>

70. Nejman D., Livyatan I., Fuks G., Gavert N., Zwang Y.A., Geller L.T. et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria // *Science*. 2020. Vol. 368, N 6494. P. 973–980. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>
71. Romani-Pérez M., Agustí A., Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*. 2017. Vol. 20, N 6. P. 484–491. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000419>
72. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism // *Nature*. 2016. Vol. 535. P. 56–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18846>
73. Ouwehand A.C., ten Bruggencate S.J.M., Schonewille A.J., Alhoniemi E., Forssten S.D., Bovee-Oudenhoven I.M.J. Lactobacillus acidophilus supplementation in human subjects and their resistance to enterotoxigenic Escherichia coli infection // *Br. J. Nutr.* 2014. Vol. 111, N 3. P. 465–473. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114513002547>
74. Lynch M.D.J., Neufeld J.D. Ecology and exploration of the rare biosphere // *Nat. Rev. Microbiol.* 2015. Vol. 13. P. 217–229. DOI: <https://doi.org/10.1038/nmicro3400>
75. Suez J., Zmora N., Zilberman-Schapira G., Mor U., Dori-Bachash M., Bashiardes S. et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT // *Cell*. 2018. Vol. 174. P. 1406–1423.e16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>
76. Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashiardes S. et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features // *Cell*. 2018. Vol. 174. P. 1388–1405.e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
77. Rosshart S.P., Vassallo B.G., Angeletti D., Hutchinson D.S., Morgan A.P., Takeda K. et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance // *Cell*. 2017. Vol. 171, N 5. P. 1015–1021.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.016>
78. Rosshart S.P., Herz J., Vassallo B.G., Hunter A., Wall M.K., Badger J.H. et al. Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses // *Science*. 2019. Vol. 365, N 6452. Article ID eaaw4361. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw4361>
79. Beura L.K., Hamilton S.E., Bi K., Schenkel J.M., Odumade O.A., Casey K.A. et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice // *Nature*. 2016. Vol. 532. P. 512–516. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17655>
80. Stein M.M., Hrusch C.L., Gozdz J., Igartua C., Pivniouk V., Murray S.E. et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 411–421. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508749>
81. Dhakal S., Wang L., Antony L., Rank J., Bernardo P., Ghimire Sh. et al. Amish (rural) vs non-amish (urban) infant fecal microbiotas are highly diverse and their transplantation lead to differences in mucosal immune maturation in a humanized germfree piglet model // *Front. Immunol.* 2019. Vol. 10. P. 1509. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01509>
82. Smits S.A., Leach J., Sonnenburg E.D., Gonzalez C.G., Lichtman J.S., Reid G. et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza huntergatherers of Tanzania // *Science*. 2017. Vol. 357. P. 802–806. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan4834>
83. Keohane D.M., Ghosh T.Sh., Jeffery I.B., Molloy M.G., O'Toole P.W., Shanahan F. Microbiome and health implications for ethnic minorities after enforced lifestyle changes // *Nat. Med.* 2020. Vol. 26. P. 1089–1095. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0963-8>

References

1. Lazebnik L.B., Konev Yu.V. Colon Microbiota and constituents of metabolic syndrome. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. Электронное издание [Experimental and Clinical Gastroenterology. eEdition]*. 2014; 5 (105): 33–9. (in Russian)
2. Kuvaeva I.B. *Metabolism of the body and intestinal microflora*. Moscow: Meditsina, 1976: 228–48. (in Russian)
3. Fiebigler U., Bereswill S., Heimesaat M.M. Dissecting the interplay between intestinal microbiota and host immunity in health and disease: lessons learned from germfree and gnotobiotic animal models. *Eur J Microbiol Immunol.* 2016; 6 (4): 253–71. DOI: <https://doi.org/10.1556/1886.2016.00036>
4. Li X., Liu Ya., Martin J.W., Cui J.Yu., Lehmler H.-J. Nontarget reveals gut microbiome-dependent differences in the fecal PCB metabolite profiles of germ-free and conventional mice. *Environ Pollut.* 2021; 268 (A): 115726. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115726>
5. Manca C., Boubertakh B., Leblanc N., Deschênes Th., Lacroix S., Martin C., et al. Germ-free mice exhibit profound gut microbiota-dependent alterations of intestinal endocannabinoidome signaling. *J Lipid Res.* 2020; 61 (1): 70–85. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.RA119000424>
6. Blaut M. *Composition and function of the gut microbiome*. In: *The Gut Microbiome in Health and Disease*. Cham: Springer, 2018: 5–30. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-90545-7_2
7. Markova Yu.M., Sheveleva S.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaya O.A. Colon lactoflora of rats with alimentary polyhypovitaminosis and modified fat component of diet. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2013; 82 (2): 66–9. (in Russian)
8. Vakhrushev Ya.M., Suchkova E.V., Lukashevich A.P. Non-alcoholic fatty liver disease and enteric insufficiency: comorbidity of their development. *Terapevticheskii arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2019; 91 (12): 84–9. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.12.0010134> (in Russian)
9. Leeming E.R., Johnson A.J., Spector T.D., Le Roy C.I. Effect of diet on the gut microbiota: rethinking intervention duration. *Nutrients*. 2019; 11 (12): 2862. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11122862>
10. Singh R.K., Chang H.-W., Yan D, Lee K.M., Ucmak D., Wong K., et al. Influence of diet on the gut microbiome and implications for human health. *J Transl Med.* 2017; 15 (1): 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12967-017-1175-y>
11. Mansour S.R., Moustafa M.A.A., Saad B.M., Hamed R., Moustafa A.-R.A. Impact of diet on human gut microbiome and disease risk. *New Microbes New Infect.* 2021; 41: 100845. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100845>
12. Valdes A.M., Walter J., Segal E., Spector T.D. Role of the gut microbiota in nutrition and health. *BMJ.* 2018; 361. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.k2179>
13. Stewart Ch.J., Ajami N.J., O'Brien J.L., Hutchinson D.S., Smith D.P., Wong M.C., et al. Temporal development of the gut microbiome in early childhood from the TEDDY study. *Nature*. 2018; 562: 583–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0617-x>
14. Cheng J.J., Ringel-Kulka T., Heikamp-de Jong I., Ringel Ye., Carroll I., de Vos W.M., et al. Discordant temporal development of bacterial phyla and the emergence of core in the fecal microbiota of young children. *ISME J.* 2016; 10: 1002–14. DOI: <https://doi.org/10.1038/ismej.2015.177>
15. Hollister E. B., Riehle K., Luna R. A., Weidler E. M., Rubio-Gonzales M., Mistretta T.-A., et al. Structure and function of the healthy pre-adolescent pediatric gut microbiome. *Microbiome*. 2015; 3: 36. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40168-015-0101-x>
16. Morozov A.M., Minakova Yu.E., Protchenko I.G. Influence of microflora on the synthesis of vitamins. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elektronnoe izdanie [Bulletin of New Medical Technologies. eEdition]*. 2019; (6). DOI: <https://doi.org/10.24411/2075-4094-2019-16575> (in Russian)
17. Hansen A.K., Hansen C.H.F., Krych L., Nielsen D.S. Impact of the gut microbiota on rodent models of human disease. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 17 727–36. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i47.17727>

18. Olszak T., An D., Zeissig S., Vera M.P., Richter J., Franke A., et al. Microbial exposure during early life has persistent effects on natural killer T cell function. *Science*. 2012; 336: 489–93. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1219328>
19. Ley R.E., Turnbaugh P.J., Klein S., Gordon J.I. Human gut microbes associated with obesity. *Nature*. 2006; 444: 1022–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/4441022a>
20. Turnbaugh P.J., Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Knight R., Gordon J.I. The effect of diet on the human gut microbiome: a metagenomic analysis in humanized gnotobiotic mice. *Sci Transl Med*. 2009; 1 (6): 6ra14. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3000322>
21. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosh D., et al. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation. *Nat Med*. 2016; 22: 1187–91. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.4176>
22. Le Chatelier E., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013; 500: 541–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
23. Qin J., Li Yi., Cai Zh., Li Sh., Zhu J., Zhang F., et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature*. 2012; 490: 55–60. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature11450>
24. Cryan J.X.F., O’Riordan K.J., Sandhu K., Peterson V., Dinan T.G. The gut microbiome in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 179–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30356-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30356-4)
25. Sheveleva S.A., Kuvaeva I.B., Efimochkina N.R., Markova Yu.M., Prosyannikov M.Yu. Gut microbiome: from the reference of the norm to pathology. *Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]*. 2020; 89 (4): 35–51. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10040> (in Russian)
26. Turnbaugh P.J., Bäckhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008; 3: 213–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2008.02.015>
27. Sharon G., Cruz N.J., Kang D.-W., Gandal M.J., Wang B., Kim Y.-M., et al. Human gut microbiota from autism spectrum disorder promote behavioral symptoms in mice. *Cell*. 2019; 177 (6): 1600–18.e17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.004>
28. Scharschmidt T.C., Vasquez K.S., Truong H.-A., Gearty S.V., Pauli M.L., Nosbaum A., et al. A wave of regulatory T cells into neonatal skin mediates tolerance to commensal microbes. *Immunity*. 2015; 43 (5): 1011–21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.10.016>
29. Bäckhed F., Ding H., Wang T., Hooper L.V., Koh G.Y., Nagy A., et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004; 101: 15 718–23. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0407076101>
30. Uchimura Y., Fuhrer T., Li H., Lawson M.A., Zimmermann M., Yilmaz B., et al. Antibodies set boundaries limiting microbial metabolite penetration and the resultant mammalian host response. *Immunity*. 2018; 49 (3): 545–59.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.004>
31. Wang Z., Klipfell E., Bennett B.J., Koeth R., Levison B.S., DuGar B., et al. Gut flora metabolism of phosphatidylcholine promotes cardiovascular disease. *Nature*. 2011; 472: 57–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature09922>
32. Tang W.H.W., Wang Z., Levison B.S., Koeth R.A., Britt E.B., Fu X., et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2013; 368: 1575–84. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1109400>
33. Gilbert J.A., Lynch S.V. Community ecology as a framework for human microbiome research. *Nat. Med*. 2019; 25: 884–9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0464-9>
34. Eggesbo M., Moen B., Peddada S.H., Baird D., Rugtveit J., Midtvedt T., et al. Development of gut microbiota in infants not exposed to medical interventions. *APMIS*. 2011; 119 (1): 17–35. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02688.x>
35. Sonnenburg J.L., Xu J., Leip D.D., Chen C.H.-H., Westover B.P., Weatherford J., et al. Glycan foraging *in vivo* by an intestine-adapted bacterial symbiont. *Science*. 2005; 307 (5717): 1955–9. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1109051>
36. Stras S.F., Werner L., Toothaker J.M., Olaloye O.O., Oldham A.L., McCourt C.C., et al. Maturation of the human intestinal immune system occurs early in fetal development. *Dev Cell*. 2019; 51: 357–73.e5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.devcel.2019.09.008>
37. Halkias J., Rackaityte E., Hillman S.L., Aran D., Mendoza V.F., Marshall L.R., et al. CD161 contributes to prenatal immune suppression of IFN γ -producing PLZF+ T cells. *J Clin Invest*. 2019; 129 (9): 3562–77. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI125957>
38. Schreurs R.R.C.E., Baumdick M.E., Sagebiel A.F., Kaufmann M., Mokry M., Klarenbeek P.L., et al. Human fetal TNF- α -cytokine-producing CD4+ effector memory T cells promote intestinal development and mediate inflammation early in life. *Immunity*. 2019; 50 (2): 462–76.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2018.12.010>
39. Li N., van Unen V., Abdelaal T., Guo N., Kasatskaya S.A., Ladell K., et al. Memory CD4+ T cells are generated in the human fetal intestine. *Nat Immunol*. 2019; 20: 301–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0294-9>
40. Kuvaeva I.B., Ladodo K.S. Microecological and immune disorders 19. in children: dietary correction. *Moscow: Meditsina*, 1991: 240 p. (in Russian)
41. Sitkin S.I., Tkachenko E.I., Vakhitov T.Ya. Filometabolicheskoe yadro mikrobioty kishechnika. *Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]*. 2015; (40): 12–34. DOI: <https://elibrary.ru/item.asp?id=24210498> (in Russian)
42. Shenderov B.A. Metabiotics – novel prophylactic technology of diseases associated with microecological imbalance of human being. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny i reabilitatsii [Bulletin of Restorative Medicine and Rehabilitation]*. 2017; 4 (80): 40–9. (in Russian)
43. Mills S., Stanton C., Lane J.A., Smith G.J., Ross R.P. Precision nutrition and the microbiome. Part I: current state of the science. *Nutrients*. 2019; 11 (4): 923. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu11040923>
44. Leclercq S., Matamoros S., Cani P.D., Neyrinck A.M., Jamar F., Stärkel P., et al. Intestinal permeability, gut-bacterial dysbiosis, and behavioral markers of alcohol-dependence severity. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014; 111 (42): E4485–93. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1415174111>
45. Forsythe P., Bienenstock J., Kunze W.A. Vagal pathways for microbiome-brain-gut axis communication. *Adv Exp Med Biol*. 2014; 817: 115–33. DOI: https://doi.org/10.1007/978-1-4939-0897-4_5
46. Cryan J.F., Dinan T.G. Mind-altering microorganisms: the impact of the gut microbiota on brain and behavior. *Nat Rev Neurosci*. 2012; 13: 701–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrn3346>
47. Naseribafrouei A., Hestad K., Avershina E., Sekelja M., Linlokken A., Wilson R., et al. Correlation between the human fecal microbiota and depression. *Neurogastroenterol Motil*. 2014; 26 (8): 1155–62. DOI: <https://doi.org/10.1111/nmo.12378>
48. Schoeler M., Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Dis*. 2019; 20: 461–72. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11554-019-09512-0>
49. Zeisel S.H., Mar M.H., Howe J.C., Holden J.M. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J Nutr*. 2003; 133 (5): 1302–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/133.5.1302>
50. Koeth R.A., Wang Z., Levison B.S., Buffa J.A., Org E., Sheehy B.T., et al. Intestinal microbiota metabolism of L-carnitine, a nutrient in red meat, promotes atherosclerosis. *Nat Med*. 2013; 19: 576–85. DOI: <https://doi.org/10.1038/nm.3145>
51. Wang Z., Tang W.H., Buffa J.A., Fu X., Britt E.B., Koeth R.A., et al. Prognostic value of choline and betaine depends on intestinal microbiota-generated metabolite trimethylamine-N-oxide. *Eur Heart J*. 2014; 35 (14): 904–10. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu002>
52. Wilson A.S., Koller K.R., Ramaboli M.C., Nesengani L.T., Ocvirk S., Chen C., et al. Diet and the human gut microbiome: an

- international review. *Dig Dis Sci.* 2020; 65: 723–40. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10620-020-06112-w>
53. Lv Zh., Shan X., Tu Q., Wang J., Chen J., Yang Yu. Ginkgolide B treatment regulated intestinal flora to improve high-fat diet induced atherosclerosis in ApoE^{-/-} mice. *Biomed Pharmacother.* 2021; 134: 111100. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111100>
 54. Sanz Yo., Olivares M., Moya-Pérez Á., Agostoni C. Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. *Pediatr Res.* 2015; 77: 236–44. DOI: <https://doi.org/10.1038/pr.2014.170>
 55. Carding S., Verbeke K., Vipond D.T., Corfe B.M., Owen L.J. Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 2015; 26 (s2): 26191. DOI: <http://doi.org/10.3402/mehd.v26.26191>
 56. Núñez-Sánchez M. A., Herisson F.M., Cluzel G.L., Caplice N.M. Metabolic syndrome and synbiotic targeting of the gut microbiome. *Curr Opin Food Sci.* 2021; 41: 60–9. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.cofs.2021.02.014>
 57. Matalygina O.A. Nutrition – intestinal microbiota – cardiovascular diseases. A new dimension. *Meditsina: teoriya i praktika [Medicine: Theory and Practice].* 2019; 4 (1): 271–6. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/pitanie-kishechnaya-mikrobiota-serdechno-sosudisty-zabolevaniya-novoe-izmerenie> (in Russian)
 58. Lyapina M.V., Boychenko M.S., Zhilina A.S., Zhmurova V.A. The role of intestinal microbiota in the development of atherosclerosis and cardiovascular disease. *Universitetskaya meditsina Urala [University Medicine of the Urals].* 2019; 5 (2): 99–100 (in Russian)
 59. Afineevskaya A.Yu., Mal'kov O.A., Govorukhina A.A. The role of intestinal microbiota in the pathogenesis of atherosclerosis and promising preventive measures (Review). *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy [Journal of Biomedical Research].* 2020; 8 (2): 184–93. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-kishechnoy-mikrobioty-v-patogeneze-ateroskleroza-i-perspektivnye-mery-profilaktiki-obzor> (in Russian)
 60. Philips C.A., Augustine Ph., Yerol P.K., Ramesh G.N., Ahmed R., Rajesh S., et al. Modulating the intestinal microbiota: therapeutic opportunities in liver disease. *J Clin Transl Hepatol.* 2020; 8 (1): 87–99. DOI: <http://doi.org/10.14218/JCTH.2019.00035>
 61. Molina-Molina E., Baccetto R.L., Wang D.Q.-H., de Bari O., Krawczyk M., Portincasa P. Exercising the hepatobiliary-gut axis. The impact of physical activity performance. *Eur J Clin Invest.* 2018; 48 (8): e12958. DOI: <http://doi.org/10.1111/eci.12958>
 62. Falk E. Pathogenesis of atherosclerosis // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006. Vol. 47, N 8. Suppl. P. C7–C12. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.09.068>
 63. Kukharchuk V.V., Titov V.N. *Cardiology Manual.* In 4 vols. Vol. 3. Atherosclerosis and Dyslipidemias. Eds by E.I. Chazov. Moscow: Praktika, 2014: 15–58. (in Russian)
 64. Yoo S.R., Kim Y.J., Park D.-Y., Jung U.-J., Jeon S.-M., Ahn Y.-T., et al. Probiotics *L. plantarum* and *L. curvatus* in combination alter hepatic lipid metabolism and suppress diet-induced obesity. *Obesity.* 2013; 21 (12): 2571–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/oby.20428>
 65. An H.M., Park S.Y., Lee D.K., Kim J.R., Cha M.K., Lee S.W., et al. Antiobesity and lipid-lowering effects of *Bifidobacterium* spp. in high fat diet-induced obese rats. *Lipids Health Dis.* 2011; 10: 116. DOI: <https://doi.org/10.1186/1476-511x-10-116>
 66. Cotillard A., Kennedy S.P., Kong L.C., Prifti E., Pons N., Chatelier E.L., et al. Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature.* 2013; 500: 585–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12480>
 67. Chatelier E.L., Nielsen T., Qin J., Prifti E., Hildebrand F., Falony G., et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013; 500: 541–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature12506>
 68. Hoyles L., Fernández-Real J.-M., Federici M., Serino M., Abbott J., Charpentier J., et al. Molecular phenomics and metagenomics of hepatic steatosis in non-diabetic obese women. *Nat Med.* 2018; 24: 1070–80. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0061-3>
 69. Hsiao E.Y., McBride S.W., Hsien S., Sharon G., Hyde E.R., McCue T., et al. Microbiota modulate behavioral and physiological abnormalities associated with neurodevelopmental disorders. *Cell.* 2013; 155 (7): 1451–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.11.024>
 70. Nejman D., Livyatan I., Fuks G., Gavert N., Zwang Y.A., Geller L.T., et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science.* 2020; 368 (6494): 973–80. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aay9189>
 71. Romani-Pérez M., Agusti A., Sanz Y. Innovation in microbiome-based strategies for promoting metabolic health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2017; 20 (6): 484–91. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000419>
 72. Sonnenburg J.L., Bäckhed F. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature.* 2016; 535: 56–64. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature18846>
 73. Ouwehand A.C., ten Bruggencate S.J.M., Schonewille A.J., Alhoniemi E., Forssten S.D., Bovee-Oudenhoven I.M.J. *Lactobacillus acidophilus* supplementation in human subjects and their resistance to enterotoxigenic *Escherichia coli* infection. *Br J Nutr.* 2014; 111 (3): 465–73. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114513002547>
 74. Lynch M.D.J., Neufeld J.D. Ecology and exploration of the rare biosphere. *Nat Rev Microbiol.* 2015; 13: 217–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro3400>
 75. Suez J., Zmora N., Zilberman-Schapira G., Mor U., Dori-Bachash M., Bashiardes S., et al. Post-antibiotic gut mucosal microbiome reconstitution is impaired by probiotics and improved by autologous FMT. *Cell.* 2018; 174: 1406–23.e16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.047>
 76. Zmora N., Zilberman-Schapira G., Suez J., Mor U., Dori-Bachash M., Bashiardes S., et al. Personalized gut mucosal colonization resistance to empiric probiotics is associated with unique host and microbiome features. *Cell.* 2018; 174: 1388–405.e21. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.08.041>
 77. Rosshart S.P., Vassallo B.G., Angeletti D., Hutchinson D.S., Morgan A.P., Takeda K., et al. Wild mouse gut microbiota promotes host fitness and improves disease resistance. *Cell.* 2017; 171 (5): 1015–21.e13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.09.016>
 78. Rosshart S.P., Herz J., Vassallo B.G., Hunter A., Wall M.K., Badger J.H., et al. Laboratory mice born to wild mice have natural microbiota and model human immune responses. *Science.* 2019; 365 (6452): eaaw4361. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaw4361>
 79. Beura L.K., Hamilton S.E., Bi K., Schenkel J.M., Odumade O.A., Casey K.A., et al. Normalizing the environment recapitulates adult human immune traits in laboratory mice. *Nature.* 2016; 532: 512–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature17655>
 80. Stein M.M., Hrusch C.L., Gozdz J., Igartua C., Pivniouk V., Murray S.E., et al. Innate immunity and asthma risk in amish and hutterite farm children. *N Engl J Med.* 2016; 375: 411–21. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1508749>
 81. Dhakal S., Wang L., Antony L., Rank J., Bernardo P., Ghimire Sh., et al. Amish (rural) vs non-amish (urban) infant fecal microbiotas are highly diverse and their transplantation lead to differences in mucosal immune maturation in a humanized germfree piglet model. *Front Immunol.* 2019; 10: 1509. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01509>
 82. Smits S.A., Leach J., Sonnenburg E.D., Gonzalez C.G., Lichtman J.S., Reid G., et al. Seasonal cycling in the gut microbiome of the Hadza huntergatherers of Tanzania. *Science.* 2017; 357: 802–6. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aan4834>
 83. Keohane D.M., Ghosh T.Sh., Jeffery I.B., Molloy M.G., O'Toole P.W., Shanahan F. Microbiome and health implications for ethnic minorities after enforced lifestyle changes. *Nat Med.* 2020; 26: 1089–95. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0963-8>

Для корреспонденции

Овсянников Евгений Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России
 Адрес: 394036, Российская Федерация, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10
 Телефон: (473) 263-81-30
 E-mail: ovses@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>

Драпкина О.М.¹, Авдеев С.Н.², Будневский А.В.³, Овсянников Е.С.³, Концевая А.В.¹, Дробышева Е.С.³

Пищевой статус и парадокс ожирения при хронической обструктивной болезни легких

Nutrition status and obesity paradox in chronic obstructive pulmonary disease

Drapkina O.M.¹, Avdeev S.N.², Budnevsky A.V.³, Ovsyannikov E.S.³, Kontsevaya A.V.¹, Drobysheva E.S.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 101990, 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

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, Российская Федерация

¹ National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, 101990, Moscow, Russian Federation

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

³ N.N. Burdenko Voronezh State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russian Federation

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – одна из основных причин растущей заболеваемости и смертности во всем мире, в связи с чем становится важнейшей проблемой здравоохранения.

Цель работы – обобщить данные наблюдательных и клинических исследований, касающихся влияния пищевого статуса (как недостаточности питания, так и ожирения) на течение и прогноз ХОБЛ.

Материал и методы. Для поиска использовали базы данных PubMed, РИНЦ, MEDLINE, EMBASE с января 2008 г. по февраль 2021 г., с общим количеством про-

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Концевая А.В., Дробышева Е.С. Пищевой статус и парадокс ожирения при хронической обструктивной болезни легких // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 42–49. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-42-49>

Статья поступила в редакцию 16.09.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The study has no sponsorship.

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

For citation: Drapkina O.M., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Kontsevaya A.V., Drobysheva E.S. Nutrition status and obesity paradox in chronic obstructive pulmonary disease. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 42–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-42-49> (in Russian)

Received 16.09.2021. **Accepted** 26.10.2021.

смотренных работ 582. Поисковые запросы включали ключевые слова: пищевой статус, парадокс ожирения, ХОБЛ.

Результаты. В патогенезе недостаточности питания при ХОБЛ чаще всего описывают такие явления, как чрезмерно усиленный метаболизм, потеря аппетита и несбалансированность диеты, при коррекции которых существенное внимание предлагается уделять предотвращению потери мышечной массы. Более $\frac{1}{3}$ пациентов с ХОБЛ страдают ожирением, которое, по некоторым данным, ассоциируется с низким качеством жизни, увеличением частоты госпитализаций по поводу обострений, но с лучшей выживаемостью. Вопрос парадокса ожирения при ХОБЛ активно обсуждается в литературе. Многие авторы подчеркивают, что фундаментальные научные исследования позволяют понять механизмы связи ожирения и ХОБЛ, что реализуется в своевременную коррекцию программы реабилитации и улучшение качества жизни больных.

Заключение. Пищевой статус является важным фактором, влияющим на прогноз при ХОБЛ. Поддержание мышечной массы является приоритетом у пациентов с ХОБЛ, в том числе у страдающих ожирением. Предполагаемая диетотерапия должна обеспечивать потребление пищи в соответствии с потребностями пациентов, правильную пропорцию макронутриентов и учитывать уровень индекса массы тела.

Ключевые слова: пищевой статус, парадокс ожирения, хроническая обструктивная болезнь легких

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of the main causes of increasing morbidity and mortality worldwide, and therefore is becoming a major public health problem.

The aim of this research was to summarize the data of observational and clinical studies concerning the influence of nutritional status (both malnutrition and obesity) on the COPD course and outcomes.

Material and methods. *The databases PubMed, RSCI, MEDLINE, EMBASE were used for the period from January 2008 to February 2021, with a total of 582 works viewed. Searches included the keywords: nutritional status, obesity paradox, chronic obstructive pulmonary disease.*

Results. *In the pathogenesis of malnutrition in COPD, such phenomena as excessively enhanced metabolism, loss of appetite and dietary imbalance are most often described. It is proposed to pay great attention to preventing muscle loss in the correction of these phenomena. More than a third of COPD patients has obesity, which is associated according to some reports with a low quality of life, an increased frequency of hospitalizations for exacerbations, but also with better survival. The issue of the obesity paradox in COPD is increasingly discussed in scientific literature. Many authors emphasize that basic scientific research will help to understand the mechanisms of obesity and COPD relationship, as well as timely adjust the rehabilitation program, improving the quality of patients' life.*

Conclusion. *Nutritional status is the important factor in COPD outcomes. Maintaining muscle mass is a priority in COPD patients, including those with obesity. The proposed dietary therapy should take into account the food intake according to the needs of patients, the correct proportion of macronutrients and the level of the body mass index.*

Keywords: *nutritional status, obesity paradox, chronic obstructive pulmonary disease*

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является глобальной проблемой здравоохранения. На сегодняшний день ХОБЛ занимает 3-е место среди причин смерти и 5-е среди причин стойкой утраты трудоспособности во всем мире [1]. Помимо прогрессирующего ограничения воздушного потока, гиперинфляции легких и прогрессирующей одышки, ХОБЛ характеризуется значительными системными проявлениями, включая потерю массы тела и атрофию скелетных мышц. Эти нарушения состава тела ассоциированы с высокой смертностью, независимо от нарушения функции легких [2, 3]. Тяжесть заболевания, генетические факторы, пищевой статус, факторы окружающей среды и частота обострений определяются как прогности-

ческие факторы ХОБЛ [4, 5]. Персонализированный подход к лечению ХОБЛ требует особого внимания к пищевому статусу в качестве первого шага в диетотерапии, адаптированной для каждого пациента на основе биомаркеров, генетических, психосоциальных и фенотипических характеристик [6]. При этом измерения только массы тела и расчета индекса массы тела (ИМТ) недостаточно [7, 8]. При определении прогноза ХОБЛ важно оценивать мышечную массу, индекс безжировой массы тела (FFMI – fat free mass index), площадь висцерального жира (VFA – visceral fat area) с применением биоимпедансного и других методов оценки состава тела. Эти показатели ассоциированы с параметрами воспаления при ХОБЛ. Так, низкий уровень FFMI при ХОБЛ кор-

релирует с повышенным уровнем С-реактивного белка и растворимого рецептора к фактору некроза опухолей TNF-R1 в плазме крови [9].

Цель работы – обобщить данные наблюдательных и клинических исследований, касающихся влияния пищевого статуса (как недостаточности питания, так и ожирения) на течение и прогноз ХОБЛ.

Для поиска использовали базы данных PubMed, PИНЦ, MEDLINE, EMBASE с января 2008 г. по февраль 2021 г., с общим количеством просмотренных работ 582. Поисковые запросы формировали по ключевым словам: пищевой статус, парадокс ожирения, хроническая обструктивная болезнь легких.

Недостаточность питания при ХОБЛ описывается различными авторами и варьирует в пределах 30–60%. Чаще всего она связана с высокой скоростью метаболизма и/или с недостаточным поступлением пищевых веществ. Как было указано выше, снижение массы тела ниже нормы у пациентов с ХОБЛ является независимым фактором риска неблагоприятных исходов [10–12]. У здорового человека затраты энергии на дыхание составляют около 36–72 ккал/сут. У пациентов с ХОБЛ этот показатель в 10 раз выше и чаще всего не компенсируется привычным потреблением пищевых веществ, что ведет к гипотрофии [13]. В исследовании по изучению распространенности недостаточного питания на основе критериев Европейского общества по клиническому питанию и метаболизму (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism – ESPEN) было показано, что у больных ХОБЛ «недоедание» оказало значительное негативное влияние на выживаемость в течение 2 лет наблюдения. При этом было выявлено, что FFMI может быть наиболее значимым маркером в диагностике недостаточности питания и определения прогноза ХОБЛ, однако возможность широкого использования данного показателя в таком качестве должна быть оценена в проспективных исследованиях [14].

Глобальная стратегия по диагностике недостаточного питания (Global Leadership Initiative on Malnutrition – GLIM) определяет 5 его диагностических критериев: 3 фенотипических (низкий ИМТ, необоснованная потеря массы тела, снижение потребления пищи или нарушение процессов усвоения) и 2 этиологических (уменьшение мышечной массы и негативный вклад болезни/воспалительного процесса) [15]. Для установления диагноза недостаточности питания требуется как минимум по одному критерию из каждой группы. Основными патологическими факторами, характерными для ХОБЛ, являются потеря аппетита и несбалансированность диеты. Воздействие на чрезмерно усиленный метаболизм при ХОБЛ предполагает решение двух основных задач: а) предотвращение потери массы тела и б) предотвращение потери мышечной массы тела.

У больных ХОБЛ с дефицитом массы тела предполагаемая диетотерапия должна учитывать: 1) сбалансированность рациона; 2) предпочтительно небольшие по объему, но частые приемы пищи; 3) время основного приема пищи, когда предполагаемый уровень затрат

энергии самый высокий для данного пациента; 4) потребление калорий, достаточное для поддержания ИМТ в пределах 20–24 кг/м²; 5) выбор пищевых продуктов, требующих минимальных энергозатрат для приготовления; 6) ограничение приема алкоголя до 30 г/сут; 7) период отдыха перед употреблением пищи [4].

Наряду с этим наблюдаемая в настоящее время глобальная «эпидемия» ожирения значимо меняет характер нарушений питания у пациентов с ХОБЛ: фактически довольно большая часть больных ХОБЛ имеет избыточную массу тела или ожирение [16, 17], определяемое как ИМТ >30 кг/м². По данным Всемирной организации здравоохранения, распространенность ожирения во всем мире с 1975 г. утроилась, а в 2016 г. достигла 650 млн человек [18]. Распространенность ожирения при ХОБЛ все чаще становится объектом изучения, а получаемые данные варьируют от исследования к исследованию. Более низкая распространенность описана у больных ХОБЛ стадии GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) IV (6%), а более высокая – у пациентов с ХОБЛ стадии GOLD I–II (16–24%) [19].

В общей популяции ожирение связано с повышенным риском развития артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний, которые, бесспорно, способствуют уменьшению продолжительности жизни. Однако появились данные о том, что у пациентов с хроническими заболеваниями сердца или почек избыточная масса тела и ожирение I и II степени ассоциируются с большей продолжительностью жизни; этот феномен был назван «парадоксом ожирения» [20–23]. Было показано, что парадокс ожирения может иметь место и при ХОБЛ, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания [24].

Почему избыточная масса тела защищает от преждевременной смерти при некоторых хронических заболеваниях, в частности ХОБЛ? Было показано, что эта связь может быть объяснена несколькими факторами, которые обычно не учитываются в крупных эпидемиологических исследованиях. Например, больные ХОБЛ с избыточной массой тела или ожирением могут обращаться за медицинской помощью раньше (в частности, по причине указанных выше ассоциированных с ожирением заболеваний), на стадиях относительно сохраненных потоковых параметров выдоха и менее выраженной гиперинфляции по сравнению с больными ХОБЛ с нормальным ИМТ или с дефицитом массы тела. Кроме того, существует мнение, что у пациентов с ХОБЛ и ожирением больше не только жировой ткани, но и мышечной, что может ассоциироваться с лучшими показателями выживаемости таких больных [25]. Наконец, пиковое потребление кислорода (VO₂) – параметр, традиционно связанный с лучшей выживаемостью при ХОБЛ, – у пациентов с ожирением выше, чем у больных ХОБЛ с нормальным ИМТ [26].

Однако вопрос «парадокса ожирения» при ХОБЛ более многогранен, чем может показаться на первый взгляд. Действительно, более 1/3 пациентов с ХОБЛ страдают ожирением, которое, в свою очередь, связано

с изменениями в иммунной системе, дислипидемией и резистентностью к инсулину [25, 27]. Являются ли эти негативные системные изменения причиной неблагоприятных исходов при ХОБЛ, – остается неизвестным. Тем не менее результаты исследования COPDGene показали, что ожирение ассоциировано со снижением толерантности к физической нагрузке в тесте 6-минутной ходьбы, более выраженной одышкой, низким качеством жизни и повышенным риском госпитализации по поводу обострений ХОБЛ [22]. Однако при оценке связи ИМТ с качеством жизни и риском обострений не учитывалось возможное влияние сопутствующих заболеваний. Другие исследования показывают, что у пациентов с ХОБЛ и ожирением на самом деле частота обострений может быть ниже, чем у больных с нормальной массой тела [28]. И хотя результаты этих исследований весьма противоречивы, а данных о степени выраженности обострения у пациентов с избыточной массой тела совсем немного, истинный парадокс ожирения при ХОБЛ в отношении обострений представляется имеющим право на существование, в частности когда речь идет о более низкой внутрибольничной смертности у пациентов с ХОБЛ и ожирением [29].

Т. Goto и соавт. представили результаты ретроспективного когортного исследования, включавшего более 180 000 пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, в котором показали, что по сравнению с больными, не страдающими ожирением, у пациентов с ожирением чаще использовалась неинвазивная и инвазивная вентиляция легких. Кроме того, для этих больных были характерны более длительные сроки пребывания в стационаре [30]. Неудивительно, что пациенты с ожирением также чаще имели сахарный диабет и застойную сердечную недостаточность. Тем не менее в скорректированных анализах риск внутрибольничной смерти у этих пациентов статистически не различался от данного показателя у больных с нормальной массой тела [скорректированное отношение шансов (ОШ) 0,86; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,75–1,00; $p=0,06$]. Эти данные свидетельствуют о том, что связь между ожирением и более низким риском внутрибольничной смерти во время обострений ХОБЛ вполне возможна и, скорее всего, даже вполне вероятна. Действительно, дальнейший анализ полученных в этом исследовании результатов в подгруппе пожилых лиц после поправки на сопутствующие заболевания подтвердил наличие такой связи (скорректированное ОШ 0,81; 95% ДИ 0,68–0,96; $p=0,01$). Возникает вопрос: если все-таки принять во внимание, что при ХОБЛ существует парадокс ожирения, то чем это объясняется? Как предположили авторы, пациенты с ожирением получают более интенсивную терапию, включая искусственную вентиляцию легких, несмотря на сопоставимое или менее выраженное ограничение воздушного потока. Однако не ясно, является ли более интенсивная терапия отражением необходимости коррекции обострения самой ХОБЛ или сопутствующих заболеваний, ассоциированных с ожирением, включая застойную сердечную недостаточность или нарушение дыхания во сне.

По мнению других исследователей, более высокий ИМТ является не просто маркером избыточного накопления жировой ткани, он может отражать разницу в составе тела, в частности большую мышечную массу, которая рассматривается как предиктор более благоприятных исходов при ХОБЛ [31]. Дефицит мышечной массы тела у больных ХОБЛ часто ассоциируется с плохим прогнозом, что было показано в исследовании Т. Goto и соавт. [30].

В ретроспективном исследовании, проведенном в Испании с участием 313 233 пациентов, госпитализированных по поводу обострения ХОБЛ, был показан более низкий риск внутрибольничной смерти (ОШ 0,52; 95% ДИ 0,49–0,55) и более низкий риск ранней повторной госпитализации (ОШ 0,87; 95% ДИ 0,85–0,92) у пациентов с ожирением. Риск повторного обращения был на 13% ниже у пациентов с ожирением и на 29% выше у истощенных пациентов [32].

Несмотря на то что фундаментальные научные исследования могут помочь в понимании механизмов, обуславливающих связь ожирения с ХОБЛ, определить истинное влияние ожирения на исходы ХОБЛ невозможно без проведения крупных проспективных клинических исследований с участием лиц с избыточной массой тела и ожирением, особенно с изучением последствий снижения массы тела. Кроме того, важно отметить, что некоторые пробелы в знаниях задерживают разработку клинических рекомендаций по питанию для пациентов с ХОБЛ, страдающих ожирением. Так, недостаточно выяснены различия в параметрах функции легких, переносимости физической нагрузки, выраженности клинических проявлений, в частности одышки, у пациентов с ХОБЛ с нормальной массой тела или ожирением. Действительно, с одной стороны, ожирение связано с относительно меньшей гиперинфляцией легких, а с другой – усиление работы дыхания у пациентов с ожирением может приводить к усилению одышки. Таким образом, учитывая противоречивость данных, следует констатировать, что механизмы влияния ожирения на выраженность одышки требуют дальнейшего изучения.

Еще один очень важный вопрос возникает с точки зрения клинициста: нужно ли лечить ожирение, если для пациентов с ожирением показаны более высокая выживаемость и более низкий риск ранней повторной госпитализации по поводу обострений ХОБЛ? При этом важно учитывать, что, как упоминалось У. Guo и соавт., этот «защитный эффект ожирения» при ИМТ >32 кг/м² исчезает [33], а ассоциированные с ожирением кардиометаболические риски сохраняются. На сегодняшний день практические аспекты коррекции избыточной массы тела и ожирения у пациентов с ХОБЛ с использованием физических тренировок в программах комплексной легочной реабилитации требуют изучения.

В любом случае, в том числе для пациентов с ХОБЛ, страдающих ожирением, должен быть тщательно разработан план лечебных мероприятий по питанию. У пациентов с ХОБЛ и ожирением поддержание мы-

шечной массы должно стать приоритетом, так как ее потеря является фактором риска высокой смертности среди данных больных. Это можно обеспечить более высоким рекомендуемым потреблением белка – 1,2 г/кг в сутки (по сравнению с 0,75 г/кг в сутки в общей популяции) в сочетании с физическими упражнениями.

Несмотря на отсутствие руководств по лечению ожирения при ХОБЛ, можно полагать, что модель питания, основанная на диете, обогащенной белком, позволяет улучшить качество и самой диеты, и пищевого поведения [34]. Для пациентов с ХОБЛ, страдающих ожирением, потребление пищи должно быть адаптировано по энергетической и пищевой ценности рациона и формироваться на 15–20% за счет белков, на 30% за счет жиров и 50–55% за счет углеводов. Особое внимание необходимо уделять содержанию микронутриентов. Так, содержание витамина С в рационе питания в среднем должно составлять 100 мг/сут с дополнительным потреблением 35 мг/сут для курильщиков. Рекомендуемая суточная доза витамина D для взрослых 600 МЕ и 800 МЕ для лиц старше 70 лет. Хорошей диетической моделью для пациентов с ХОБЛ и ожирением может стать средиземноморская диета [13, 35]. Это диета, богатая пищевыми волокнами, незаменимыми аминокислотами, моно- и полиненасыщенными жирными кислотами, некоторыми витаминами и микроэлементами, будет под-

держивать противовоспалительные механизмы, что полезно при ХОБЛ. Диета с низким содержанием соли и ограничением простых углеводов показана для уравновешивания возможных побочных эффектов терапии глюкокортикостероидами, даже при их использовании в относительно небольших дозах и ингаляционно [13].

Заключение

Пищевой статус – важный фактор, влияющий на прогноз при ХОБЛ. Оценка состава тела с использованием биоимпеданса может обеспечить правильный выбор вектора диетических рекомендаций. Поддержание мышечной массы является приоритетом у больных ХОБЛ, в том числе у пациентов с ожирением. Предполагаемая диетотерапия должна учитывать потребление пищи в соответствии с потребностями пациентов, правильную пропорцию макронутриентов и уровень ИМТ, поддерживаемый в пределах 20–24 кг/м² у больных с дефицитом массы тела и нормальной массой тела и около 30 кг/м² у пациентов с ожирением, чтобы получить лучшие клинические и прогностические показатели. Оценку пищевого статуса с анализом состава тела целесообразно включить в программу легочной реабилитации для достижения высокого качества жизни пациентов с ХОБЛ.

Сведения об авторах

Драпкина Оксана Михайловна (Oksana M. Drapkina) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: drapkina@bk.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4453-8430>

Авдеев Сергей Николаевич (Sergey N. Avdeev) – доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: cerg_avdeev@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5999-2150>

Будневский Андрей Валериевич (Andrey V. Budnevsky) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Воронеж, Российская Федерация)

E-mail: budnev@list.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1171-2746>

Овсянников Евгений Сергеевич (Evgeniy S. Ovsyannikov) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Воронеж, Российская Федерация)

E-mail: ovses@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8545-6255>

Концевая Анна Васильевна (Anna V. Kontsevaya) – доктор медицинских наук, заместитель директора по научной и аналитической работе ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: AKontsevaya@gnicpm.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2062-1536>

Дробышева Елена Сергеевна (Elena S. Drobysheva) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Воронеж, Российская Федерация)

E-mail: e.drobysheva76@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2132-8374>

Литература

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 Report. URL: <https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD->

- REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (date of access September 10, 2021)
2. Çolak Y., Afzal S., Nordestgaard B.G., Vestbo J., Lange P. Prevalence, Characteristics, and prognosis of early COPD: the Copenhagen General Population Study // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020. Vol. 201, N 6. P. 671–680. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1644oc>
 3. Jaitovich A., Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. what we know and can do for our patients // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018. Vol. 198, N 2. P. 175–186. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2140ci>
 4. Mahan K.L., Raymond J.L. Krause's Food and Nutrition Care Process. 14th ed. California : Saunders, 2016. 1248 p.
 5. Munari A.B., Gulart A.A., Dos Santos K., Venancio R.S., Karloh M., Mayeret A.F. Modified medical research council dyspnea scale in GOLD classification better reflects physical activities of daily living // *Respir. Care.* 2018. Vol. 63. P. 77–85. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.05636>
 6. Будневский А.В., Исаева Я.В., Малыш Е.Ю., Кожевникова С.А. Легочная реабилитация как эффективный метод оптимизации лечебно-профилактических мероприятий у больных хронической обструктивной болезнью легких с метаболическим синдромом // *Терапевтический архив.* 2016. Т. 88, № 8. С. 25–29. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20168825-29>
 7. Костюкевич О.И., Свиридов С.В., Рылова А.К., Рылова Н.В., Корсунская М.И., Колесникова Е.А. Недостаточность питания: от патогенеза к современным методам диагностики и лечения // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89, № 12. С. 216–225. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912216-225>
 8. Оценка нутритивного статуса и его коррекция при хронической обструктивной болезни легких // *Пульмонология.* 2016. Т. 26, № 1. С. 13–28. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28>
 9. Saiphoklang N., Marzan-McGill R., Dolezal B.A., Belperio J., Cooper C.B., Barjaktarevic I. Correlations between functional performance, health status and inflammatory biomarkers in stable COPD // *Eur. Respir. J.* 2017. Vol. 50, N 61. P. 3561. DOI: <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.pa3561>
 10. Collins P.F., Elia M., Kurukulaarachy R.J., Stratton R.J. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD) // *Clin. Nutr.* 2018. Vol. 37, N 1. P. 144–148. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.005>
 11. Ayar Karakoç G., Ernam D., Aka Aktürk Ü., Öztas S., Oğur E., Kabadayı F. The evaluation of nutritional status of stable COPD patients and to investigate the effect of nutritional status on perception of dyspnea, exercise capacity, body composition, hospitalisation and life quality // *Tuberk. Toraks.* 2016. Vol. 64, N 2. P. 119–126. DOI: <https://doi.org/10.5578/tt.20998>
 12. Герасименко О.Н., Дробышев В.А., Шпагин И.С., Сухотерина Н.А., Абрамович С.Г. Особенности нутритивного статуса у больных артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. Т. 145, № 9. С. 52–55.
 13. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine—personalized, problematic, and promising // *N. Engl. J. Med.* 2015. Vol. 372, N 23. P. 2229–2234. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmsb1503104>
 14. Navarro E.M., Messaggi-Sartor M., Dávalos-Yerovi M., Guillén-Solà A., Barreiro E., Rodríguez D.A. et al. Applying the ESPEN definition of malnutrition in patients with stable chronic pulmonary obstructive disease: associations with mortality and healthcare use at 2 years // *Eur. Respir. J.* 2018. Vol. 52, N 62. P. 4146. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.pa4146>
 15. Cederholm T., Compher C., Correia M.I., Gonzalez M.C., Fukushima R., Higashiguchi T. et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community // *Clin. Nutr.* 2019. Vol. 38, N 3. P. 1480–1481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.033>
 16. Овсянников Е.С., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Дробышева Е.С. Факторы кардиометаболического риска у больных хронической обструктивной болезнью легких и ожирением // *Профилактическая медицина.* 2019. Т. 22, № 5. С. 72–77. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192205172>
 17. Будневский А.В., Овсянников Е.С., Лабжания Н.Б. Сочетание хронической обструктивной болезни легких и метаболического синдрома: патофизиологические и клинические особенности // *Терапевтический архив.* 2017. Т. 89, № 1. С. 123–127. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891123-127>
 18. World Health Organization. Obesity and overweight. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (date of access September 10, 2021)
 19. Rutten E.P.A., Calverley P.M.A., Casaburi R., Agusti A., Bakke P., Celli B. et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? // *Ann. Nutr. Metab.* 2013. Vol. 63, N 3. P. 239–247. DOI: <https://doi.org/10.1159/000353211>
 20. Nagarajan V., Kohan L., Holland E., Keeley E.C., Mazimba S. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter // *ESC Heart Fail.* 2016. Vol. 3, N 4. P. 227–234. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12120>
 21. Бородкина Д.А., Груздева О.В., Квиткова Л.В., Барбараш О.Л. Распределение жировых отложений: разгадка кажущегося парадокса ожирения в кардиологии? // *Ожирение и метаболизм.* 2017. Т. 14, № 2. С. 3–8. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet201723-8>
 22. Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B., Boriek A.M., Hanania N.A., Kim V. et al.; COPD Gene Investigators. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD // *Chest.* 2017. Vol. 151, N 1. P. 68–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1432>
 23. Jordan J.G., Mann J.R. Obesity and mortality in persons with obstructive lung disease using data from the NHANES III // *South. Med. J.* 2010. Vol. 103, N 4. P. 323–330. DOI: <https://doi.org/10.1097/smj.0b013e3181d394b4>
 24. Peters U., Suratt B.T., Bates J.H.T., Dixon A.E. Beyond BMI: obesity and lung disease // *Chest.* 2017. Vol. 153, N 3. P. 702–709. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.010>
 25. Poulain M., Doucet M., Drapeau V., Fournier G., Tremblay A., Poirier P. et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease // *Chron. Respir. Dis.* 2008. Vol. 5, N 1. P. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479972307087205>
 26. Ora J., Laveneziana P., Ofir D., Deesomchok A., Webb K.A., O'Donnell D.E. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009. Vol. 180, N 10. P. 964–971. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0530oc>
 27. Suratt B.T., Ubags N.D.J., Rastogi D., Tantisira K.G., Marsland B.J., Petrache I. et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: obesity and metabolism: an emerging frontier in lung health and disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017. Vol. 14, N 6. P. 1050–1059. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201703-263ws>
 28. Wei Y.F., Tsai Y.H., Wang C.C., Kuo P.H. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD: subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2017. Vol. 12. P. 2723–2729. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s138571>
 29. Yamauchi Y., Hasegawa W., Yasunaga H., Sunohara M., Jo T., Matsui H. et al. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan // *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis.* 2014. Vol. 9. P. 1337–1346. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s71575>
 30. Goto T., Hirayama A., Faridi M.K., Camargo C.A., Hasegawa K. Obesity and severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018. Vol. 15, N 2. P. 184–191. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201706-485oc>

31. Wouters E.F.M. Obesity and metabolic abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2017. Vol. 14, N 5. P. 389–394. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201705-371aw>
32. Zapatero A., Barba R., Ruiz J., Losa J.E., Plaza S., Canora J. et al. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients // *J. Hum. Nutr. Diet.* 2013. Vol. 26, N 1. P. 16–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12088>
33. Guo Y., Zhang T., Wang Z., Yu F., Xu Q., Guo W. et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, N 28. Article ID e4225. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004225>
34. McLoughlin R.F., McDonald V., Gibson P., Scott H., Hensley M., MacDonald-Wicks L. et al. The impact of a weight loss intervention on diet quality and eating behaviors in people with obesity and COPD // *Nutrients*. 2017. Vol. 9, N 10. P. 1147. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9101147>
35. Young R.P., Hopkins R.J. Is the «Western diet» a new smoking gun for chronic obstructive pulmonary disease? // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2018. Vol. 15, N 6. P. 662–663. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201802-131ed>

References

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2021 Report. URL: https://goldcopd.org/wp-content/uploads/2020/11/GOLD-REPORT-2021-v1.1-25Nov20_WMV.pdf (date of access September 10, 2021)
2. Çolak Y., Afzal S., Nordestgaard B.G., Vestbo J., Lange P. Prevalence, Characteristics, and prognosis of early COPD: the Copenhagen General Population Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 201 (6): 671–80. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201908-1644oc>
3. Jaitovich A., Barreiro E. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. what we know and can do for our patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198 (2): 175–86. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-2140ci>
4. Mahan K.L., Raymond J.L. Krause's Food and Nutrition Care Process. 14th ed. California: Saunders, 2016: 1248 p.
5. Munari A.B., Gulart A.A., Dos Santos K., Venancio R.S., Karloh M., Mayeret A.F. Modified medical research council dyspnea scale in GOLD Classification better reflects physical activities of daily living. *Respir Care.* 2018; 63: 77–85. DOI: <https://doi.org/10.4187/respcare.05636>
6. Budnevsky A.V., Isaeva Ya.V., Malyshev E.Yu., Kozhevnikova S.A. Pulmonary rehabilitation as an effective method for optimizing therapeutic and preventive measures in patients with chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2016; 88 (8): 25–9. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh201688825-29> (in Russian)
7. Kostyukevich O.I., Sviridov S.V., Rylova A.K., Rylova N.V., Korsunskaya M.I., Kolesnikova E.A. Malnutrition: from pathogenesis to current methods for diagnosis and treatment. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2017; 89 (12): 216–25. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh20178912216-225> (in Russian)
8. Evaluation of nutritional status and nutritional therapy in chronic obstructive pulmonary disease. *Pul'monologiya [Pulmonology]*. 2016; 26 (1): 13–28. DOI: <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2016-26-1-13-28> (in Russian)
9. Saiphoklang N., Marzan-McGill R., Dolezal B.A., Belperio J., Cooper C.B., Barjaktarevic I. Correlations between functional performance, health status and inflammatory biomarkers in stable COPD. *Eur Respir J.* 2017; 50 (61): 3561. DOI: <https://doi.org/10.1183/1393003.congress-2017.pa3561>
10. Collins P.F., Elia M., Kurukulaaratchy R.J., Stratton R.J. The influence of deprivation on malnutrition risk in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clin Nutr.* 2018; 37 (1): 144–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.005>
11. Ayar Karakoç G., Ernam D., Aka Aktürk Ü., Öztaş S., Oğur E., Kabadayi F. The evaluation of nutritional status of stable COPD patients and to investigate the effect of nutritional status on perception of dyspnea, exercise capacity, body composition, hospitalisation and life quality. *Tuberk Toraks.* 2016; 64 (2): 119–26. DOI: <https://doi.org/10.5578/tt.20998>
12. Gerasimenko O.N., Drobyshev V.A., Shpagin I.S., Sukhoterina N.A., Abramovich S.G. Features of nutritional status in patients with arterial hypertension in combination with chronic obstructive pulmonary disease. *Eksperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]*. 2017; 145 (9): 52–5. (in Russian)
13. Jameson J.L., Longo D.L. Precision medicine—personalized, problematic, and promising. *N Engl J Med.* 2015; 372 (23): 2229–34. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejmsb1503104>
14. Navarro E.M., Messaggi-Sartor M., Dávalos-Yerovi M., Guillén-Solà A., Barreiro E., Rodríguez D.A., et al. Applying the ESPEN definition of malnutrition in patients with stable chronic pulmonary obstructive disease: associations with mortality and healthcare use at 2 years. *Eur Respir J.* 2018; 52 (62): 4146. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.pa4146>
15. Cederholm T., Compher C., Correia M.I., Gonzalez M.C., Fukushima R., Higashiguchi T., et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition: a consensus report from the global clinical nutrition community. *Clin Nutr.* 2019; 38 (3): 1480–1. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.033>
16. Ovsyannikov E.S., Avdeev S.N., Budnevsky A.V., Drobysheva E.S. Cardiometabolic risk factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obesity. *Profilakticheskaya medicina [Preventive Medicine]*. 2019; 22 (5): 72–7. DOI: <https://doi.org/10.17116/profmed20192205172> (in Russian)
17. Budnevsky A.V., Ovsyannikov E.S., Labzhanina N.B. Chronic obstructive pulmonary disease concurrent with metabolic syndrome: Pathophysiological and clinical features. *Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]*. 2017; 89 (1): 123–7. DOI: <https://doi.org/10.17116/terarkh2017891123-127> (in Russian)
18. World Health Organization. Obesity and overweight. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (date of access September 10, 2021)
19. Rutten E.P.A., Calverley P.M.A., Casaburi R., Agustí A., Bakke P., Celli B., et al. Changes in body composition in patients with chronic obstructive pulmonary disease: do they influence patient-related outcomes? *Ann Nutr Metab.* 2013; 63 (3): 239–47. DOI: <https://doi.org/10.1159/000353211>
20. Nagarajan V., Kohan L., Holland E., Keeley E.C., Mazimba S. Obesity paradox in heart failure: a heavy matter. *ESC Heart Fail.* 2016; 3 (4): 227–34. DOI: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12120>
21. Borodkina D.A., Gruzdeva O.V., Kvitkova L.V., Barbarash O.L. Body fat distribution: the answer to the apparent paradox of obesity in cardiology? *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2017; 14 (2): 3–8. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet201723-8> (in Russian)
22. Lambert A.A., Putcha N., Drummond M.B., Boriek A.M., Hanaia N.A., Kim V., et al.; COPD Gene Investigators. Obesity is associated with increased morbidity in moderate to severe COPD. *Chest.* 2017; 151 (1): 68–77. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.08.1432>
23. Jordan J.G., Mann J.R. Obesity and mortality in persons with obstructive lung disease using data from the NHANES III. *South Med J.* 2010; 103 (4): 323–30. DOI: <https://doi.org/10.1097/smj.0b013e3181d394b4>

24. Peters U., Suratt B.T., Bates J.H.T., Dixon A.E. Beyond BMI: obesity and lung disease. *Chest*. 2017; 153 (3): 702–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.07.010>
25. Poulain M., Doucet M., Drapeau V., Fournier G., Tremblay A., Poirier P., et al. Metabolic and inflammatory profile in obese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chron Respir Dis*. 2008; 5 (1): 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479972307087205>
26. Ora J., Laveneziana P., Ofir D., Deesomchok A., Webb K.A., O'Donnell D.E. Combined effects of obesity and COPD on dyspnea and exercise tolerance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 180 (10): 964–71. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.200904-0530oc>
27. Suratt B.T., Ubags N.D.J., Rastogi D., Tantisira K.G., Marsland B.J., Petrache I., et al. An Official American Thoracic Society Workshop Report: obesity and metabolism: an emerging frontier in lung health and disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (6): 1050–9. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201703-263ws>
28. Wei Y.F., Tsai Y.H., Wang C.C., Kuo P.H. Impact of overweight and obesity on acute exacerbations of COPD: subgroup analysis of the Taiwan Obstructive Lung Disease cohort. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017; 12: 2723–9. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s138571>
29. Yamauchi Y., Hasegawa W., Yasunaga H., Sunohara M., Jo T., Matsui H., et al. Paradoxical association between body mass index and in-hospital mortality in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 1337–46. DOI: <https://doi.org/10.2147/copd.s75175>
30. Goto T., Hirayama A., Faridi M.K., Camargo C.A., Hasegawa K. Obesity and severity of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15 (2): 184–91. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201706-485oc>
31. Wouters E.F.M. Obesity and metabolic abnormalities in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2017; 14 (5): 389–94. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201705-371aw>
32. Zapatero A., Barba R., Ruiz J., Losa J.E., Plaza S., Canora J., et al. Malnutrition and obesity: influence in mortality and readmissions in chronic obstructive pulmonary disease patients. *J Hum Nutr Diet*. 2013; 26 (1): 16–22. DOI: <https://doi.org/10.1111/jhn.12088>
33. Guo Y., Zhang T., Wang Z., Yu F., Xu Q., Guo W., et al. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95 (28): e4225. DOI: <https://doi.org/10.1097/md.0000000000004225>
34. McLoughlin R.F., McDonald V., Gibson P., Scott H., Hensley M., MacDonald-Wicks L., et al. The impact of a weight loss intervention on diet quality and eating behaviors in people with obesity and COPD. *Nutrients*. 2017; 9 (10): 1147. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu9101147>
35. Young R.P., Hopkins R.J. Is the «Western diet» a new smoking gun for chronic obstructive pulmonary disease? *Ann Am Thorac Soc*. 2018; 15 (6): 662–3. DOI: <https://doi.org/10.1513/annalsats.201802-131ed>

Для корреспонденции

Хундерякова Наталья Васильевна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник подразделения ИТЭБ РАН
 Адрес: 142290, Российская Федерация, Московская область, г. Пущино, Институтская ул., д. 3
 Телефон: (495) 632-78-69
 E-mail: nkhunderyakova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0003-4248-0279>

Хундерякова Н.В.¹, Белослудцева Н.В.¹, Хмиль Н.В.¹, Мосенцов А.А.¹, Степанов М.Р.²,
 Ананян М.А.², Миронова Г.Д.¹

Исследование влияния водорастворимой формы дигидрохверцетина при его введении *per os* на энергетический обмен в лимфоцитах крови крыс с экспериментальной кардиомиопатией

Effect of *per os* administration of dihydroquercetin aqueous form on energy exchange in blood lymphocytes of rats with experimental cardiomyopathy

Khunderyakova N.V.¹, Belosludtseva N.V.¹, Khmil N.V.¹, Mosentsov A.A.¹, Stepanov M.R.², Ananyan M.A.², Mironova G.D.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт теоретической и экспериментальной биофизики РАН, 142290, г. Пущино, Московская область, Российская Федерация

² Общество с ограниченной ответственностью «Продвинутые Технологии», 119333, г. Москва, Российская Федерация

¹ Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of Russian Academy of Sciences, 142290, Pushchino, Moscow Region, Russian Federation

² Advanced Technologies Ltd., 119333, Moscow, Russian Federation

Кардиомиопатии относятся к наиболее тяжелым патологиям миокарда, которые характеризуются резистентностью к терапии и высокой смертностью вследствие нарастающей сердечной недостаточности и аритмии. Патологические изменения в клетках миокарда при кардиомиопатиях связаны с дисфункцией митохондрий, приводящей к избыточному образованию активных форм кислорода и развитию окислительного стресса. В этой связи изучение терапевтического потенциала применения эффективных антиоксидантов при кардиомиопатиях, а также механизмов их действия на функционирование митохондрий актуально и представляет высокую практическую значимость.

Цель исследования – определить влияние перорального 14-дневного введения природного антиоксиданта дигидрохверцетина в водорастворимой форме (ДГК-ВФ) на активности ключевого маркера дыхания митохондрий сукцинат-

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 20-015-00029А).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хундерякова Н.В., Белослудцева Н.В., Хмиль Н.В., Мосенцов А.А., Степанов М.Р., Ананян М.А., Миронова Г.Д. Исследование влияния водорастворимой формы дигидрохверцетина при его введении *per os* на энергетический обмен в лимфоцитах крови крыс с экспериментальной кардиомиопатией // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 50–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-50-58>

Статья поступила в редакцию 03.06.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The research was supported by the Russian Foundation for Basic Research (Grant No. 20-015-00029A).

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

For citation: Khunderyakova N.V., Belosludtseva N.V., Khmil N.V., Mosentsov A.A., Stepanov M.R., Ananyan M.A., Mironova G.D. Effect of *per os* administration of dihydroquercetin aqueous form on energy exchange in blood lymphocytes of rats with experimental cardiomyopathy. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 50–58. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-50-58> (in Russian)

Received 03.06.2021. **Accepted** 26.10.2021.

дегидрогеназы (СДГ) и цитоплазматического маркера гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в лимфоцитах крови, а также на уровень перекисного окисления липидов в сыворотке крови крыс в норме и при экспериментальной кардиомиопатии.

Материал и методы. Исследование проводили на половозрелых крысах-самцах линии Вистар (масса тела 220–240 г). Для моделирования кардиомиопатии у животных применяли гидрохлорид изопrenalина (двукратное подкожное введение в дозе 150 мг на 1 кг массы тела, с перерывом в 24 ч). ДГК-ВФ добавляли в питьевую воду в течение 14 сут в дозах 15 или 30 мг на 1 кг массы тела крыс. Активность СДГ и ЛДГ в лимфоцитах измеряли с помощью высокочувствительного цитобиохимического метода на мазке крови по восстановлению нитросинего тетразолия хлорида до темно-синего диформазана. Содержание малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, митохондриях сердца и печени крыс определяли спектрофотометрическим методом с помощью тиобарбитуровой кислоты. Митохондрии выделяли из тканей крыс общепринятым методом дифференциального центрифугирования. Дыхание митохондрий регистрировали полярографическим методом.

Результаты. Экспериментальная кардиомиопатия у крыс сопровождалась увеличением содержания МДА в 2 раза в сыворотке крови, а также статистически значимым повышением активности СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови. Курсовое пероральное применение ДГК-ВФ при кардиомиопатии в дозе 15 мг на 1 кг массы тела крыс приводило к значительному снижению уровня МДА в сыворотке крови, но не изменяло активность СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови по сравнению с животными с кардиомиопатией, не получавшими ДГК-ВФ. В контрольной группе животных применение ДГК-ВФ в дозе 15 мг/кг достоверно увеличивало активность ЛДГ в лимфоцитах крови, но не оказывало статистически значимого влияния на активность СДГ, а также параметры митохондриального дыхания и окислительного фосфорилирования, уровень МДА в митохондриях сердца и печени. Увеличение вводимой дозы ДГК-ВФ до 30 мг/кг оказывало меньшее влияние на изменения указанных параметров у контрольных животных.

Заключение. Полученные данные показывают, что при экспериментальной кардиомиопатии у крыс курсовое применение ДГК-ВФ в дозе 15 мг на 1 кг массы тела оказывает антиоксидантное действие, препятствующее развитию перекисного окисления липидов в сыворотке крови, а у контрольных животных может модулировать энергетический обмен в сторону усиления гликолиза в лимфоцитах крови.

Ключевые слова: сукцинатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа, лимфоциты, митохондрии, перекисное окисление липидов, водорастворимая форма дигидрокверцетина, изопrenalин-индуцированная кардиомиопатия

Cardiomyopathies are among the most severe myocardial pathologies, which are characterized by resistance to therapy and high mortality due to increasing heart failure and arrhythmia. Cardiomyocyte pathological changes upon cardiomyopathies are associated with mitochondrial dysfunction, leading to excessive formation of reactive oxygen species and the development of oxidative stress. In this regard, the study of the therapeutic potential of antioxidants in cardiomyopathies, as well as the mechanisms of their action on the functioning of mitochondria, is relevant and of high practical importance.

The aim of this study was to determine the effect of oral 14-day administration of dihydroquercetin in a water-soluble form (DHQ-WF) on the activity of the key marker of mitochondrial respiration [succinate dehydrogenase (SDH)] and the cytoplasmic marker of glycolysis [lactate dehydrogenase (LDH)] in blood lymphocytes, as well as on the serum level of lipid peroxidation (LPO) in control rats and rats with experimental cardiomyopathy.

Material and methods. Adult male Wistar rats (body weight 220–240 g) were used for the study. Isoprenaline hydrochloride was used to induce cardiomyopathy (IC) in animals (twice subcutaneous injection at a dose of 150 mg/kg body weight, with a break of 24 hours). DHQ-WF was added to the drinking water for 14 days at the dose of 15 or 30 mg/kg body weight. SDH and LDH activity in lymphocytes was measured using a highly sensitive cytochemical method on a blood smear according to the reduction of nitrotetrazolium blue chloride to diformazan of dark blue color. The content of malone dialdehyde (MDA) in the blood serum, heart and liver mitochondria was determined spectrophotometrically using thiobarbituric acid. Mitochondria were isolated from rat tissues by the conventional method of differential centrifugation. Mitochondrial respiration was recorded using a polarographic method.

Results. Experimental cardiomyopathy in rats was accompanied by a twofold increase in blood serum MDA level, as well as by a significant increase in SDH and LDH activity in blood lymphocytes. The oral administration of DHQ-WF in cardiomyopathy at a dose of 15 mg/kg body weight led to a significant decrease in serum MDA level, but did not reduce the activity of SDH and LDH in blood lymphocytes, compared with animals with cardiomyopathy that did not receive DHQ-WF. In the control group of animals, the use of DHQ-WF at a dose of 15 mg/kg body weight significantly increased blood lymphocyte LDH activity, but did not have a statistically significant effect on SDH activity and the parameters of mitochondrial respiration and oxidative phosphorylation, the level of MDA in heart and liver mitochondria. Increasing the dose of DHQ-WF administered to 30 mg/kg had less effect on changes in these parameters in control animals.

Conclusion. The data obtained indicate that in experimental cardiomyopathy in rats, the course application of DHQ-WF at a dose of 15 mg/kg of body weight acts as an effective antioxidant that prevents the development of lipid peroxidation in blood serum, and can modulate energy metabolism towards the enhancement of glycolysis in blood lymphocytes in control animals.

Keywords: succinate dehydrogenase, lactate dehydrogenase, lymphocytes, mitochondria, lipid peroxidation, water-soluble form of dihydroquercetin, isoprenaline-induced cardiomyopathy

В настоящее время установлено, что кардиомиопатии относятся к наиболее тяжелым патологиям миокарда, которые характеризуются резистентностью к проводимой терапии, а также высокой смертностью

вследствие нарастающей сердечной недостаточности и аритмии [1, 2]. Основные изменения при кардиомиопатиях связаны с развитием в миокарде окислительного стресса. Считается, что митохондриальная дисфункция

является одной из основных причин поражения миокарда при окислительном стрессе. Основными признаками нарушения функционирования митохондрий при кардиомиопатии считаются снижение активности комплексов дыхательной цепи и гиперпродукция активных форм кислорода [2]. Известно, что митохондрии являются основными источниками активных форм кислорода и при дисфункции этих органелл, как правило, применяют антиоксиданты, в частности дигидрохверцетин (ДГК) [3]. Недавние исследования показали, что ДГК в дозах 20 и 40 мг на 1 кг массы тела проявляет защитное действие у мышей с интоксикацией бензпиреном [4, 5]. В исследовании на беременных самках крыс репродуктивная токсичность фталатов купировалось при пероральном применении ДГК в дозах 10 и 20 мг на 1 кг массы тела [6]. ДГК препятствовал развитию окислительного стресса и диабетической катаракты у крыс с сахарным диабетом, вызванным стрептозотоцином, при пероральном введении в дозах 10, 25 и 50 мг на 1 кг массы тела в течение 60 дней.

Недавно в фармакологической практике было установлено, что ДГК в водорастворимой форме (ДГК-ВФ) оказывает антиоксидантное действие, превышающее таковое известных природных антиоксидантов, таких как витамин С, витамин Е и кверцетин [3, 7]. Данное вещество более активно по сравнению с обычно используемым ДГК, мало растворимым в воде, оно не накапливается в печени и после введения более длительно (до 7,5 ч) сохраняется в крови у крыс по сравнению с нерастворимой формой. После нескольких недель кормления старых мышей ДГК-ВФ наблюдалось восстановление активности митохондриальных ферментов до уровня активности, наблюдаемой у молодых животных [7].

Цитобиохимическое (ЦБХ) измерение в лимфоцитах крови активности ключевого фермента митохондрий сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитоплазматического маркера гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ), участвующей в распаде глюкозы до молочной кислоты в анаэробных условиях, отражает физиологическое состояние организма в норме и при патологиях [8–10]. Высокая чувствительность ЦБХ-метода достигается благодаря специальным условиям инкубации лимфоцитов, приближенным к внутриклеточным, что сохраняет нативную сетевую структуру митохондрий. При использовании ЦБХ-метода в экспериментальных и клинических исследованиях показана корреляция активности СДГ лимфоцитов крови с функциональным состоянием внутренних органов и тяжестью заболевания при миопатии и онкологических заболеваниях у людей и аутоиммунном артрите у крыс [11, 12].

В связи с вышесказанным изучение терапевтического потенциала ДГК-ВФ как эффективного природного антиоксиданта при кардиомиопатиях, сопровождающихся окислительным стрессом, а также исследование механизмов его действия на функционирование митохондрий в клетках крови и миокарда является актуальным и представляет высокую практическую значимость.

Цель исследования – определить влияние перорального 14-дневного введения ДГК-ВФ на активности ключевого маркера дыхания митохондрий СДГ и цитоплазматического маркера гликолиза ЛДГ в лимфоцитах крови, а также уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в сыворотке крови крыс в норме и при экспериментальной кардиомиопатии.

Материал и методы

Содержание и рацион животных

В экспериментах использовали половозрелых крыс-самцов с массой тела 220–240 г аутбредной линии Вистар, содержащихся в стандартных условиях вивария ИТЭБ РАН. Животные получали сухой гранулированный комбикорм (ООО «Лабораторкорм», Россия) с содержанием белка 19%, жира – 5%, углеводов – 60%, клетчатки – 4%, золы – 9%, кальция – 1,9%, фосфора – 1,1% (295 ккал в 100 г) с добавлением 2% очищенного пищевого, съедобного природного мела и 0,1% пророщенного зерна овса и имели свободный доступ к воде.

В качестве источника ДГК-ВФ была использована биологически активная добавка к пище «Таксифолин аква» (свидетельство о государственной регистрации № RU.77.99.11.003.Е.003036.07.18, ООО «Продвинутые технологии», РФ) с содержанием ДГК 3 мг/мл. Животные, рассажённые в индивидуальные клетки, получали по 10 мл свежеприготовленной смеси биологически активной добавки к пище и питьевой воды из расчета 15 или 30 мг ДГК-ВФ на 1 кг массы тела ежедневно (в ночное время) в течение 14 дней.

Предварительные эксперименты были проведены на контрольных животных с целью выбора оптимальной дозы ДГК-ВФ. Для этого крысы были разделены на 3 группы (по 5 животных в каждой): 1) контроль (интактные животные); 2) контроль + ДГК-ВФ, 15 мг – крысы ежедневно поили ДГК-ВФ в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в течение 14 сут; 3) контроль + ДГК-ВФ, 30 мг – крысы ежедневно поили ДГК-ВФ в дозе 30 мг на 1 кг массы тела в течение 14 сут. Данные дозировки были выбраны с учетом более высокой (по сравнению с человеком) интенсивности метаболизма у крыс и соответствуют использованным в исследованиях, выполненных на сходных биологических моделях [4–6].

Исследования проводили в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных (Страсбург, 1986) и Хельсинкской Декларацией (2000), они были одобрены этической комиссией ИТЭБ РАН (протокол № 14/2020 от 17.02.2020).

Модель изопреналин-индуцированной кардиомиопатии у крыс

После проведения предварительных исследований на крысах контрольных групп в работе была воспроизведена модель кардиомиопатии у крыс с помощью гидрохлорида изопреналина (Sigma, США) [13]. Крысы были разделены на 4 группы (по 5 животных): 1) кон-

троль (интактные животные); 2) контроль + ДГК-ВФ – крыс ежедневно поили ДГК в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в течение 14 сут; 3) изопреналин-индуцированная кардиомиопатия (ИЗК) – животным подкожно вводили изопреналин, растворенный в физиологическом растворе, в дозе 150 мг на 1 кг массы тела, двукратно с перерывом в 24 ч; 3) ИЗК + ДГК-ВФ – животные получали 2 инъекции изопrenalина по указанной схеме и добавку ДГК-ВФ в составе питьевой воды в дозе 15 мг на 1 кг массы тела в течение 14 сут, начиная со дня первой инъекции изопrenalина. Крыс умерщвляли методом краниоцервикальной дислокации на следующий день после окончания курсового приема ДГК-ВФ.

Цитобиохимическое определение активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в лимфоцитах на мазке крови

Суммарную оксигеназную активность митохондрий (СДГ) и гликолитическую в цитозоле (ЛДГ) в лимфоцитах периферической крови определяли разработанным нами ЦБХ-методом (патент № 2364868, Россия) по восстановлению нитросинего тетразолия гидрохлорида (НСТ) до темно-синего диформаза [8, 9]. Активность ферментов СДГ и ЛДГ определяли на разных мазках. Каждый мазок инкубировали в отдельной кювете с субстратом (янтарной или молочной кислотой). Для приготовления мазков использовали кровь без антикоагулянта, полученную при декапитации животных. Для стандартизации процесса приготовления мазков использовали автоматическое устройство V-Sampler (Vision, Германия). Полученные мазки крови подвергали фиксации ацетоном 60% (ос. ч., Химмед, Россия), забуференным 10 мМ НЕРЕС (Sigma, США) (рН 5,2–5,5), в течение 30 с при комнатной температуре, после чего ополаскивали бидистиллированной водой и высушивали. Именно благодаря мягкой фиксации меняется проницаемость мембраны иммобилизованных клеток, через которую проникают субстраты и НАД. Таким образом, цитохимические и гистохимические методы позволяют выявить физиологические изменения активности окислительно-восстановительных ферментов. Фиксированные мазки инкубировали в водяном термостате в течение 1 ч при температуре 37 °С и небольшом перемешивании в среде инкубации, содержащей 125 мМ КСl, 10 мМ НЕРЕС, 1,22 мМ НСТ (Dudley Chemical Corporation, США), рН 7,2±0,05. Среда инкубации была дополнена 5 мМ молочной кислотой, 5 мМ малоново́й кислотой (МАЛ) и 0,5 мМ НАД в случае определения активности ЛДГ или 5 мМ янтарной кислотой для определения активности СДГ. При ЦБХ-исследованиях показано уменьшение восстановления НСТ на эндогенных субстратах при добавлении избирательного ингибитора СДГ (МАЛ), поэтому в пробу для определения активности ЛДГ добавляли 5 мМ МАЛ, чтобы устранить окисление микромолярных концентраций эндогенной янтарной кислоты. По окончании процесса стекла ополаскивали дистиллированной водой и высушивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Ядра клеток окрашивали 0,05%

раствором водного нейтрального красного в течение 8 мин, затем предметные стекла промывали в течение 5–10 с в дистиллированной воде. Высушенные на воздухе мазки подвергали микроскопическому анализу не позднее чем за 1 мес после получения.

Микроскопирование мазков после окрашивания проводили на микроскопе Leica-DM 2000 с цветной фотокамерой Leica DFC 425 (Leica, Германия) при увеличении 1000× под масляной иммерсией. Из каждого мазка набирали 100 лимфоцитов. Для поиска и захвата клеток использовали разработанную компьютерную программу «BloodRunner» (свидетельство RU № 2010616976, от 19.10.2010, Россия). Для количественного морфологического анализа цветных изображений была разработана специализированная компьютерная программа «Cell Composer» (свидетельство RU № 2012618186, от 10.10.2012, Россия). Таким образом, в соответствии с принципом работы программы, основанным на обходе площадных характеристик клеток и их компартиментов, вычисляли среднюю площадь окраски диформаза (в мкм²) в выборке из 100 лимфоцитов, анализируемых от каждого животного.

Определение малонового диальдегида в сыворотке крови и митохондриях сердца и печени

Концентрацию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови крыс определяли с использованием диагностического набора реактивов (ООО «Агат-Мед», Россия). Для получения сыворотки пробирку с цельной кровью инкубировали при 37 °С в течение 1 ч, используя водяной термостат TW-2.02 (Elmi, Россия). Надосадочную часть собирали в чистые микропробирки и центрифугировали с помощью центрифуги Eppendorff Minispin (Eppendorff, Германия) при 1500g в течение 10 мин. Полученную сыворотку переносили в пробирки и замораживали при -80 °С для дальнейшего анализа. Концентрацию МДА в митохондриях сердца и печени крыс определяли стандартным спектрофотометрическим методом по образованию окрашенного комплекса с тиобарбитуровой кислотой при 535 нм [14]. Анализ проводили, используя 1 и 3 мг митохондрий сердца и печени соответственно. Концентрацию МДА выражали в нмоль/мг митохондриального белка.

Измерение дыхания митохондрий из сердца крыс

Митохондрии выделяли из ткани сердца крыс общепринятым методом дифференциального центрифугирования. Концентрация белка в результирующей суспензии митохондрий сердца и печени крыс составляла 30–40 и 60–70 мг/мл соответственно. Дыхание митохондрий регистрировали с помощью респирометра Oxygraph-2K (Oroboros Instruments, Австрия) при 26 °С и постоянном перемешивании. Среда инкубации содержала 100 мМ КСl, 100 мМ маннита, 25 мМ сахарозы, 5 мМ КН₂Р₄, 0,5 мМ ЭГТА, 5 мМ глутамата калия, 5 мМ малата калия, 10 мМ Нерес/КОН (рН 7,4). Концентрация белка в кювете составляла 0,5 мг/см³. Скорость

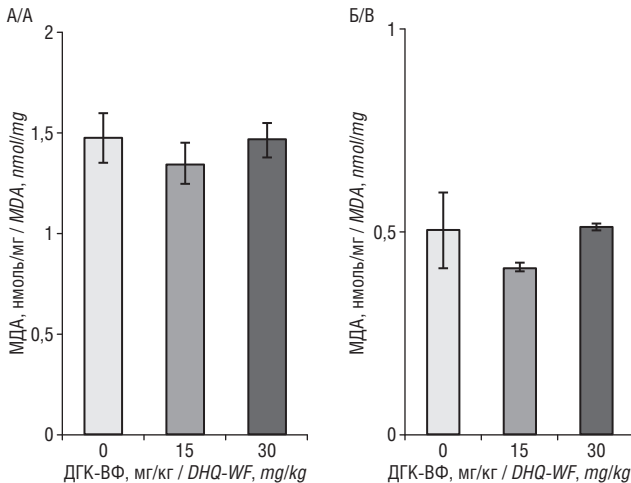


Рис. 1. Содержание малонового диальдегида (МДА) в митохондриях сердца (А) и печени (Б) крыс контрольной группы после курсового введения водной формы дигидрокверцетина *per os* в дозах 15 и 30 мг на 1 кг массы тела животного ($M \pm m$, $n=5$)

Fig. 1. The level of malone dialdehyde (MDA) in heart (A) and liver (B) mitochondria of control rats after a course of *per os* administration of water-soluble form of dihydroquercetin at the doses of 15 and 30 mg per kg body weight ($M \pm m$, $n=5$)

дыхания митохондрий определяли в трех метаболических состояниях: V_3 – скорость фосфорилирующего окисления в присутствии 200 мкМ АДФ, V_4 – скорость дыхания после фосфорилирования добавленного АДФ, V_{DNF} – скорость разобщенного дыхания в присутствии 50 мкМ 2,4-динитрофенола. Время фосфорилирования и коэффициент фосфорилирования АДФ/О рассчитывали в соответствии с ранее описанной методикой [15].

Данные были проанализированы с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 4 и Excel 6.0 и представлены как среднее значение (M) \pm стандартная ошибка среднего (m). Анализ на нормальность распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро–Уилка. Поскольку полученные данные укладывались в нормальное распределение величин, статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа

(Two-Way ANOVA) по фактору «Дигидрокверцетин» и по фактору «Изопреналин». Для последующего сравнения средних дисперсионного комплекса использовали тест Ньюмана–Кеулса. Различия между средними значениями считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Применение некоторых антиоксидантов в высоких концентрациях может оказывать отрицательное влияние на функционирование клеток, в частности подавлять активацию внутриклеточных сигнальных путей, запускаемых активными формами кислорода [3]. В связи с этим в начале работы было исследовано влияние двух доз ДГК-ВФ на уровень МДА и показатели функционирования митохондрий сердца и печени контрольных животных. Для этого крысам контрольных групп перорально вводили ДГК-ВФ в составе питьевой воды в течение 14 сут в дозах 15 и 30 мг на 1 кг массы тела. Применение ДГК-ВФ в концентрации 15 мг/кг приводило к незначительному снижению содержания МДА, отражающего уровень ПОЛ, в митохондриях сердца (рис. 1А) и печени (рис. 1Б) крыс, однако это изменение не достигало уровня статистической значимости. Увеличение концентрации до 30 мг/кг не усиливало данный эффект у контрольных животных.

В следующей части работы исследовали влияние ДГК-ВФ на скорость дыхания и показатели эффективности окислительного фосфорилирования в митохондриях сердца крыс контрольной группы. Как видно из табл. 1, использование ДГК-ВФ в двух дозах не приводило к статистически значимым изменениям биоэнергетических параметров митохондрий сердца крыс, однако при использовании дозы 15 мг/кг наблюдалась тенденция к увеличению скорости дыхания митохондрий в фосфорилирующем состоянии (V_3), а доза 30 мг/кг не усиливала этот эффект.

Результаты ЦБХ-исследования показали, что при применении ДГК-ВФ в дозе 15 мг/кг активность цитозольной ЛДГ повысилась на 36%, а повышение дозы ДГК-ВФ до 30 мг/кг отменяло этот эффект (табл. 2). В то же время

Таблица 1. Показатели энергетического обмена в изолированных митохондриях сердца крыс контрольной группы при 14-дневном введении водной формы дигидрокверцетина (ДГК-ВФ) *per os* ($M \pm m$, $n=5$)

Table 1. Indicators of energy metabolism in isolated mitochondria of the heart of rats of the control group after 14-day administration of the water-soluble form of dihydroquercetin (DHQ-WF) *per os* ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель Indicator	Доза ДГК-ВФ, мг на 1 кг массы тела The dose of DHQ-WF, mg/kg body weight		
	0	15	30
V_3 , нмоль $O_2 \times \text{мин}^{-1} \times \text{мг белка}^{-1} / V_3$, nmol $O_2 \times \text{мин}^{-1} \times \text{mg protein}^{-1}$	74,8 \pm 7,3	84,1 \pm 7,8	77,7 \pm 6,0
V_4 , нмоль $O_2 \times \text{мин}^{-1} \times \text{мг белка}^{-1} / V_4$, nmol $O_2 \times \text{мин}^{-1} \times \text{mg protein}^{-1}$	13,1 \pm 1,7	14,3 \pm 0,7	13,7 \pm 0,8
V_{DNF} , нмоль $O_2 \times \text{мин}^{-1} \times \text{мг белка}^{-1} / V_{DNF}$, nmol $O_2 \times \text{мин}^{-1} \times \text{mg protein}^{-1}$	72,9 \pm 7,7	81,8 \pm 10,4	75,6 \pm 6,3
Время фосфорилирования, с / Phosphorylation time, sec.	64,0 \pm 5,7	55,0 \pm 7,7	59,0 \pm 6,9
Коэффициент АДФ/О / ADP/O coefficient	2,76 \pm 0,09	2,86 \pm 0,2	2,9 \pm 0,1

Примечание. V_3 , V_4 , V_{DNF} – скорости дыхания митохондрий сердца крыс в разных функциональных состояниях.

Note. V_3 , V_4 , V_{DNF} – respiratory rates of rat heart mitochondria in different functional states.

Таблица 2. Показатели оксигеназной активности митохондрий (сукцинатдегидрогеназы, СДГ) и гликолитической активности в цитозоле (лактатдегидрогеназы, ЛДГ) в лимфоцитах периферической крови, определенные цитобиохимическим методом на мазках, при 14-дневном введении водной формы дигидрокверцетина (ДГК-ВФ) *per os* у крыс контрольной группы ($M \pm m$, $n=5$)

Table 2. Indicators of mitochondrial oxygenase activity (succinate dehydrogenase, SDH) and cytosol glycolytic activity (lactate dehydrogenase, LDH) in peripheral blood lymphocytes after 14-day administration of the water-soluble form of dihydroquercetin (DHA-WF) *per os* in rats of the control group ($M \pm m$, $n=5$)

Показатель Indicator	Доза ДГК-ВФ, мг на 1 кг массы тела / The dose of DHQ-WF, mg/kg of body weight		
	0	15	30
Активность СДГ, мкм ² / Activity of SDH, μm^2	1,24 \pm 0,30	1,49 \pm 0,09	1,30 \pm 0,19
Активность ЛДГ, мкм ² / Activity of LDH, μm^2	2,55 \pm 0,24	3,35 \pm 0,20*	3,01 \pm 0,70

Примечание. * – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателя контрольной группы в отсутствие ДГК-ВФ.

Note. * – the differences are statistically significant ($p < 0.05$) compared to the control group in the absence of DHA-WF.

статистически значимых изменений в активности СДГ в лимфоцитах крови контрольных животных при применении ДГК-ВФ в двух исследуемых дозах не обнаружено. Таким образом, ДГК-ВФ в дозе 15 мг/кг при 14-дневном приеме усиливала активность ключевого фермента гликолиза ЛДГ, но не влияла на активность фермента дыхательной цепи митохондрий СДГ в лимфоцитах крови у контрольных животных. Усиление гликолиза в лимфоцитах крови у крыс контрольной группы, вызванное действием ДГК-ВФ, соответствует данным литературы о том, что ДГК повышает адаптационную устойчивость клеток и усиливает процессы роста пролиферирующих клеток, в том числе лимфоцитов [16, 17].

В связи с тем, что повышение дозы не усиливало эффекты ДГК-ВФ на исследуемые параметры, в дальнейшем мы использовали ДГК-ВФ в более низкой дозе

(15 мг на 1 кг массы тела) на модели кардиомиопатии у крыс, сопровождающейся развитием окислительного стресса.

При кардиомиопатии активность СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови увеличивалась соответственно на 25 и 33% по сравнению с контролем (рис. 2А, Б). Выявленное повышение активности ЛДГ в лимфоцитах при кардиомиопатии согласуется с данными литературы о том, что сердечно-сосудистые патологии, включая кардиомиопатию, приводят к усилению гликолиза и накоплению лактата в крови животных [18–21]. В то же время применение ДГК-ВФ не оказывало влияния на повышенную активность цитозольной ЛДГ и митохондриальной СДГ в лимфоцитах крыс с кардиомиопатией (см. рис. 2А, Б).

В следующей части работы исследовали влияние ДГК-ВФ на окислительный обмен у крыс с экспери-

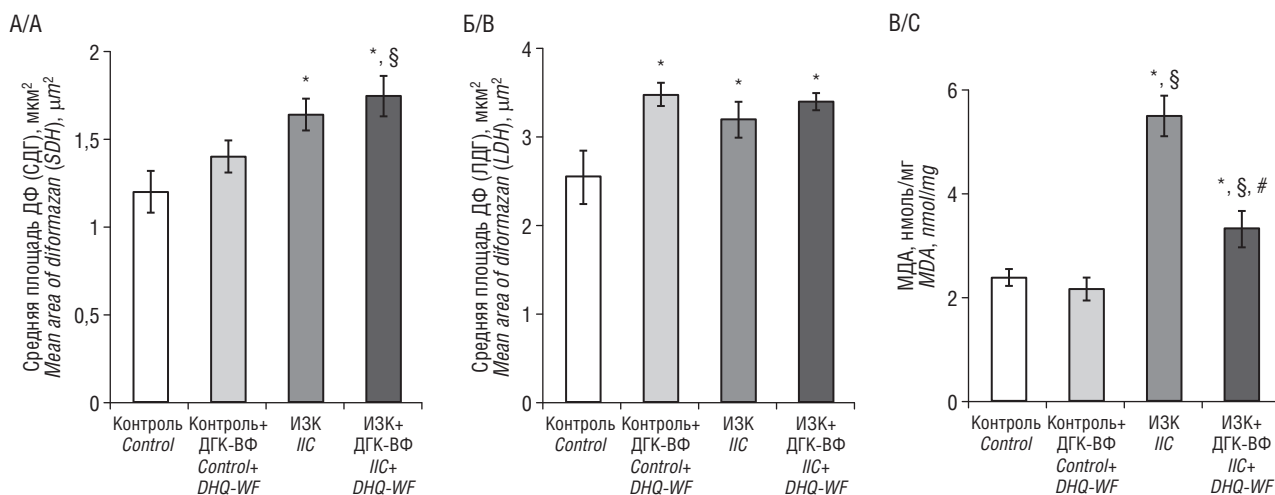


Рис. 2. Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (А) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (Б) в лимфоцитах на мазке, концентрация малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови (В) крыс после курсового введения водной формы дигидрокверцетина (ДГК-ВФ) *per os* в дозе 15 мг/кг в четырех экспериментальных группах: контроль, контроль + ДГК-ВФ, ИЗК, ИЗК + ДГК-ВФ ($M \pm m$, $n=5$)

Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от показателя группы: * – контроль; § – контроль + ДГК-ВФ; # – ИЗК. ДФ – окраска диформазана.

Figure 2. Succinate dehydrogenase (SDH) (A) and lactate dehydrogenase (LDH) (B) activity in peripheral blood lymphocytes on a smear, and malone dialdehyde (MDA) serum level (C) in experimental rats after a course of *per os* administration of the water-soluble form of dihydroquercetin (DHQ-WF) at the dose of 15 mg per kg body weight in four experimental groups: control, control + DHQ-WF, IIC, IIC + DHQ-WF ($M \pm m$, $n=5$)

Statistically significant ($p < 0.05$) difference from the group indicator: * – control; § – control + DHQ-WF; # – IIC.

ментальной кардиомиопатией. Концентрация конечного продукта окислительной деградации липидов МДА в сыворотке крови крыс при кардиомиопатии увеличилась в 2 раза (рис. 2В). Курсовое применение ДГК-ВФ при кардиомиопатии приводило к статистически значимому снижению уровня МДА в сыворотке крови на 45%, что подтверждает мощное антиоксидантное действие ДГК-ВФ.

Заключение

Таким образом, развитие кардиомиопатии у крыс сопровождается значительным увеличением содержания МДА в сыворотке и митохондриях сердца, а также повышением активности СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови. Курсовое пероральное введение ДГК-ВФ в дозе 15 мг на

1 кг массы тела крысам при кардиомиопатии приводит к снижению уровня МДА в сыворотке крови, но не влияет на повышенную активность СДГ и ЛДГ в лимфоцитах крови крыс. В контрольной группе животных ДГК-ВФ в дозе 15 мг на 1 кг массы тела увеличивает активность ЛДГ в лимфоцитах крови, а повышение дозы до 30 мг на 1 кг массы тела аннулирует этот эффект. Полученные данные указывают на то, что ДГК-ВФ действует как эффективный антиоксидант, препятствующий развитию ПОЛ в сыворотке крови крыс при кардиомиопатии, а также дополнительно может модулировать энергетический обмен в сторону усиления гликолиза в лимфоцитах крови у контрольных животных. В дальнейшем это может найти применение при разработке комплексных подходов к лечению кардиомиопатий и других сердечно-сосудистых патологий, сопровождающихся митохондриальной дисфункцией и окислительным стрессом.

Сведения об авторах

Хундерякова Наталья Васильевна (Natalia V. Khunderyakova) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник подразделения ИТЭБ РАН (Пушино, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: nkhunderyakova@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4248-0279>

Белослудцева Наталья Валерьевна (Natalia V. Belosludtseva) – кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник подразделения ИТЭБ РАН (Пушино, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: nata.imagination@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-5707-6557>

Хмил Наталья Васильевна (Nataliya V. Khmil) – научный сотрудник подразделения ИТЭБ РАН (Пушино, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: Nat-niig@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3335-9269>

Мосенцов Алексей Андреевич (Aleksei A. Mosentsov) – младший научный сотрудник подразделения ИТЭБ РАН (Пушино, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: maksvel.95@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3336-9659>

Степанов Михаил Рубенович (Mikhail R. Stepanov) – сотрудник ООО «Продвинутые Технологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: stepanson2008@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-1872-9487>

Ананян Михаил Арсенович (Mikhail A. Ananyan) – генеральный директор ООО «Продвинутые Технологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: nanoindustry@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1588-1475>

Миронова Галина Дмитриевна (Galina D. Mironova) – доктор биологических наук, заведующая лабораторией подразделения ИТЭБ РАН, заслуженный деятель науки РФ (Пушино, Московская область, Российская Федерация)

E-mail: mironova40@mai.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7432-0902>

Литература

1. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C., Spirito P., Olivetto I., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2014. Vol. 64, N 1. P. 83–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.003>
2. Леонтьева И.В., Николаева Е.А. Митохондриальные кардиомиопатии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2016. Т. 61, № 3. С. 22–30. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30>
3. Li J., Dong J., Ouyang J., Cui J., Chen Y., Wang F., Wang J. Synthesis, characterization, solubilization, cytotoxicity and anti-oxidant activity of aminomethylated dihydroquercetin // *Med. Chem. Commun.* 2016. Vol. 8, N 2. P. 353–363. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6md00496b>
4. Islam J., Shree A., Vafa A., Afzal S.M., Sultana S. Taxifolin ameliorates benzo[a]pyrene-induced lung injury possibly via stimulating the Nrf2 signalling pathway // *Int. Immunopharmacol.* 2021. Vol. 96. Article ID 107566. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107566>
5. Li Z., Yu Y., Li Y., Ma F., Fang Y., Ni C. et al. Taxifolin attenuates the developmental testicular toxicity induced by di-n-butyl phthalate in fetal male rats // *Food Chem. Toxicol.* 2020. Vol. 142. Article ID 111482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111482>

6. Liu F., Ma Y., Xu Y. Taxifolin shows anticataractogenesis and attenuates diabetic retinopathy in STZ-diabetic rats via suppression of aldose reductase, oxidative stress, and MAPK signaling pathway // *Endocr. Metab. Immune Disord. Drug Targets*. 2020. Vol. 20, N 4. P. 599–608. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530319666191018122821>
7. Зинченко В.П., Ким Ю.А., Тараховский Ю.С., Бронников Г.Е. Биологическая активность водорастворимых наноструктур дегидрохверцетина с циклодекстринами // *Биофизика*. 2011. Т. 56, № 3. С. 433–438.
8. Кондрашова М.Н., Хундерякова Н.В., Захарченко М.В., Ячкула Т.В., Плясунова С.А., Сухоруков В.С. и др. Метод определения функционального состояния митохондрий в организме у человека по показателям активности ферментов и микроскопического вида лимфоцитов крови на мазке (Цитобиохимический метод) // *Медицинский алфавит. Современная лаборатория*. 2016. Т. 3, № 19. С. 83–85
9. Хундерякова Н.В., Захарова Н.М. Оценка активности сукцинатдегидрогеназы и лактатдегидрогеназы в лимфоцитах крови у якутских сусликов *Spermophilus undulatus* при гibernации и в активном состоянии // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020. Т. 169, № 4. С. 426–430. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04906>
10. Frelikh G.A., Yanovskaya E.A., Polomeeva N.Yu., Timofeev M.S., Slepichev V.A., Bryushinina O.S. et al. Determination of mitochondrial functional state in vital tissues by cytochemical analysis of peripheral blood lymphocytes // *Open J. Endocr. Metab. Dis.* 2013. Vol. 3, N 2. P. 10–13. DOI: <https://doi.org/10.4236/ojemd.2013.32A002>
11. Khunderyakova N.V., Yachkula T.V., Zakharchenko M.V., Plyasunova S.A., Sukhorukov V.S., Baranich N.I. et al. Cytochemical biomarkers of the state of mitochondria in humans // *J. World Mitochondria Soc.* 2017. Vol. 2, N 2. P. 118. DOI: https://doi.org/10.18143/JWMS_v2i2_1930
12. Скупневский С.В., Пухаева Е.Г., Бадтиев А.К., Рура Ф.К., Багагова Ф.Э., Фарниева Ж.Г. Функциональные особенности лимфоцитов периферической крови в динамике аутоиммунного артрита у крыс // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019. № 12. С. 82–87.
13. Siddiqui M.A., Ahmad U., Khan A.A., Ahmad A., Badruddeen A., Khalid M. et al. Isoprenaline: a tool for inducing myocardial infarction in experimental animals // *Int. J. Pharm.* 2016. Vol. 6, N 2. P. 138–144.
14. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction // *Anal. Biochem.* 1979. Vol. 95, N 2. P. 351–358. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
15. Venediktova N.I., Gorbacheva O.S., Belosludtseva N.V., Fedotova I.B., Surina N.M., Poletaeva I.I. et al. Energetic, oxidative and ionic exchange in rat brain and liver mitochondria at experimental audiogenic epilepsy (Krushinsky–Molodkina model) // *J. Bioenerg. Biomembr.* 2017. Vol. 49. P. 149–158. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10863-016-9693-5>
16. Ward P.S., Thompson C.B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate // *Cancer Cell*. 2012. Vol. 21. P. 297–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.014>
17. Pavlova N.N., Thompson C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism // *Cell Metab.* 2016. Vol. 23. P. 27–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.00>
18. Kolwicz S.C. Jr, Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy // *Cardiovasc. Res.* 2011. Vol. 90, N 2. P. 194–201. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr071>
19. Drent M., Cobben N.A., Henderson R.F., Wouters E.F., van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation // *Eur. Respir. J.* 1996. Vol. 9, N 8. P. 1736–1742. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081736>
20. Luengo A., Li Z., Gui Dan Y., Spranger S., Matheson N.J., Vander Heiden M.G. Increased demand for NAD⁺ relative to ATP drives aerobic glycolysis // *Mol. Cell*. 2021. Vol. 81. P. 691–707. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.012>
21. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе // *Consilium Medicum*. 2003. Т. 5, № 11. С. 660–663.

References

1. Maron B.J., Ommen S.R., Semsarian C., Spirito P., Olivetto I., Maron M.S. Hypertrophic cardiomyopathy: present and future, with translation into contemporary cardiovascular medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64 (1): 83–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.003>
2. Leontyeva I.V., Nikolaeva E.A. Mitochondrial cardiomyopathies. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii* [Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics]. 2016; 61 (3): 22–30. DOI: <https://doi.org/10.21508/1027-4065-2016-61-3-22-30> (in Russian)
3. Li J., Dong J., Ouyang J., Cui J., Chen Y., Wang F., Wang J. Synthesis, characterization, solubilization, cytotoxicity and antioxidant activity of aminomethylated dihydroquercetin. *Med Chem Commun.* 2016; 8 (2): 353–63. DOI: <https://doi.org/10.1039/c6md00496b>
4. Islam J., Shree A., Vafa A., Afzal S.M., Sultana S. Taxifolin ameliorates benzo[a]pyrene-induced lung injury possibly via stimulating the Nrf2 signalling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2021; 96: 107566. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.107566>
5. Li Z., Yu Y., Li Y., Ma F., Fang Y., Ni C., et al. Taxifolin attenuates the developmental testicular toxicity induced by di-n-butyl phthalate in fetal male rats. *Food Chem Toxicol.* 2020; 142: 111482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111482>
6. Liu F., Ma Y., Xu Y. Taxifolin shows anticataractogenesis and attenuates diabetic retinopathy in STZ-diabetic rats via suppression of aldose reductase, oxidative stress, and MAPK signaling pathway. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20 (4): 599–608. DOI: <https://doi.org/10.2174/1871530319666191018122821>
7. Zinchenko V.P., Kim Yu.A., Tarakhovsky Yu.S., Bronnikov G.E. Biological activity of water-soluble nanostructures of dehydroquercetin with cyclodextrins. *Biofizika* [Biophysics]. 2011; 56 (3): 433–8. (in Russian)
8. Kondrashova M.N., Khunderyakova N.V., Zakharchenko M.V., Yachkula T.V., Plyasunova S.A., Sukhorukov V.S., et al. Method for determining the functional state of mitochondria in the human body by indicators of enzyme activity and microscopic appearance of blood lymphocytes on a smear (Cytochemical method). *Meditsinskiy alfavit. Sovremennaya laboratoriya* [Medical Alphabet. Modern Laboratory]. 2016; 3 (19): 83–5. (in Russian)
9. Khunderyakova N.V., Zakharchenko N.M. Evaluation of succinate dehydrogenase and lactate dehydrogenase activity in blood lymphocytes in Yakut ground squirrels *Spermophilus undulatus* during hibernation and in an active state. *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2020; 169 (4): 426–30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04906> (in Russian)
10. Frelikh G.A., Yanovskaya E.A., Polomeeva N.Yu., Timofeev M.S., Slepichev V.A., Bryushinina O.S., et al. Determination of mitochondrial functional state in vital tissues by cytochemical analysis of peripheral blood lymphocytes. *Open J Endocr Metab Dis.* 2013; 3 (2): 10–3. DOI: <https://doi.org/10.4236/ojemd.2013.32A002>
11. Khunderyakova N.V., Yachkula T.V., Zakharchenko M.V., Plyasunova S.A., Sukhorukov V.S., Baranich N.I., et al. Cytochemical biomarkers of the state of mitochondria in humans. *J World Mitochondria Soc.* 2017; 2 (2): 118. DOI: https://doi.org/10.18143/JWMS_v2i2_1930

12. Skupnevsky S.V., Pukhaeva E.G., Badtiev A.K., Rurua F.K., Batagova F.E., Farnieva Zh.G. Functional features of peripheral blood lymphocytes in the dynamics of autoimmune arthritis in rats. *Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2019; (12): 82–7. (in Russian)
13. Siddiqui M.A., Ahmad U., Khan A.A., Ahmad A., Badruddeen A., Khalid M., et al. Isoprenaline: a tool for inducing myocardial infarction in experimental animals. *Int J Pharm.* 2016; 6 (2): 138–44.
14. Ohkawa H., Ohishi N., Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem.* 1979; 95 (2): 351–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(79\)90738-3](https://doi.org/10.1016/0003-2697(79)90738-3)
15. Venediktova N.I., Gorbacheva O.S., Belosludtseva N.V., Fedotova I.B., Surina N.M., Poletaeva I.I., et al. Energetic, oxidative and ionic exchange in rat brain and liver mitochondria at experimental audiogenic epilepsy (Krushinsky–Molodkina model). *J Bioenerg Biomembr.* 2017; 49: 149–58. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10863-016-9693-5>
16. Ward P.S., Thompson C.B. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even warburg did not anticipate. *Cancer Cell.* 2012; 21: 297–308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2012.02.014>
17. Pavlova N.N., Thompson C.B. The emerging hallmarks of cancer metabolism. *Cell Metab.* 2016; 23: 27–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2015.12.00>
18. Kolwicz S.C. Jr, Tian R. Glucose metabolism and cardiac hypertrophy. *Cardiovasc Res.* 2011; 90 (2): 194–201. DOI: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvr071>
19. Drent M., Cobben N.A., Henderson R.F., Wouters E.F., van Dieijen-Visser M. Usefulness of lactate dehydrogenase and its isoenzymes as indicators of lung damage or inflammation. *Eur Respir J.* 1996; 9 (8): 1736–42. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.96.09081736>
20. Luengo A., Li Z., Gui Dan Y., Spranger S., Matheson N.J., Vander Heiden M.G. Increased demand for NAD⁺ relative to ATP drives aerobic glycolysis. *Mol Cell.* 2021; 81: 691–707. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.012>
21. Ametov A.S., Konieva M.Yu., Luk'yanova I.V. Cardiovascular system in thyrotoxicosis. *Consilium Medicum* [Consilium Medicum]. 2003; 5 (11): 660–3. (in Russian)

Для корреспонденции

Мусихина Екатерина Андреевна – аспирант кафедры анатомии и физиологии человека ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет»

Адрес: 640020, Российская Федерация, г. Курган, ул. Советская, д. 63, стр. 4

Телефон: (3522) 65-49-84

E-mail: Ekatl3@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9621-8228>

Мусихина Е.А.¹, Смелышева Л.Н.¹, Сидоров Р.В.^{1, 2}, Кузнецов Г.А.³

Фактическое питание и компонентный состав тела у девушек с различными уровнями лептина и грелина

Nutrition and body composition in young women with various leptin and ghrelin levels

Musikhina E.A.¹, Smelysheva L.N.¹, Sidorov R.V.^{1, 2}, Kuznetsov G.A.³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курганский государственный университет», 640020, г. Курган, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уральский государственный экономический университет», 620144, г. Екатеринбург, Российская Федерация

³ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный технологический институт (технический университет)», 190013, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ Kurgan State University, 640020, Kurgan, Russian Federation

² Ural State Economic University, 620144, Yekaterinburg, Russian Federation

³ St. Petersburg State Technological Institute (Technical University), 190013, St. Petersburg, Russian Federation

Масса тела и ее компонентный состав зависят от энергетического равновесия, обусловленного потреблением энергоемких макронутриентов и расходом энергии под строгим нейроэндокринным контролем. Важнейшими регуляторами энергетического гомеостаза являются гормоны лептин и грелин, модулирующие процессы перераспределения субстратных потоков по метаболическим путям.

Цель работы – оценить состояние фактического питания во взаимосвязи с компонентным составом тела и основными гормональными регуляторами энергетического гомеостаза у девушек с различным значением индекса массы тела (ИМТ).

Материал и методы. Обследованы 88 девушек в возрасте 18–22 лет. На основании определения ИМТ были сформированы 3 группы: в 1-ю вошли девушки с ИМТ <18,5 кг/м², что характеризуется как дефицит массы тела (ДМТ);

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Для цитирования: Мусихина Е.А., Смелышева Л.Н., Сидоров Р.В., Кузнецов Г.А. Фактическое питание и компонентный состав тела у девушек с различными уровнями лептина и грелина // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 59–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-59-66>

Статья поступила в редакцию 26.02.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The study was not sponsored.

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

For citation: Musikhina E.A., Smelysheva L.N., Sidorov R.V., Kuznetsov G.A. Nutrition and body composition in young women with various leptin and ghrelin levels. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 59–66. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-59-66> (in Russian)

Received 26.02.2021. **Accepted** 26.10.2021.

во 2-ю – с $18,5 < \text{ИМТ} < 24,9 \text{ кг/м}^2$, т.е. с нормальной массой тела (НМТ); в 3-ю – с $\text{ИМТ} > 24,9 \text{ кг/м}^2$, что соответствует избыточной массе тела (ИзбМТ). Компонентный состав тела определяли методом биоимпедансометрии. Фактическое питание оценивали методом 24-часового воспроизведения питания. Концентрацию лептина и грелина определяли методом иммуноферментного анализа.

Результаты. В ходе исследования фактического питания девушек с различным статусом энергетического гомеостаза были выявлены межгрупповые различия в количестве потребляемых макронутриентов и структуре энергетической ценности рациона. В группе студенток с ДМТ наблюдается недостаток поступления энергии ($1267 \pm 114 \text{ ккал/сут}$) за счет всех видов макронутриентов. Для группы девушек, имеющих ИзбМТ и ожирение, характерен избыточный тип питания с повышенным среднесуточным потреблением белков ($95,7 \pm 8,5 \text{ г}$) и жиров ($129,5 \pm 12,2 \text{ г}$). Питание девушек с НМТ характеризуется избыточно поступающей энергией за счет жировой составляющей – $33,7 \pm 1,1\%$ (как и в группе лиц с ИзбМТ – $39,3 \pm 2,4\%$), при этом относительный показатель углеводной и белковой компоненты находится ниже физиологической потребности. Избыток потребляемой с пищей энергии отражается на степени развития жировой ткани и состоянии энергетического баланса обследованных лиц. Концентрация лептина увеличивалась с ростом ИМТ и зависела от количества жировой ткани, составив соответственно $5,0$ [4,2; 5,7], $14,2$ [9,7; 14,7] и $20,3$ [14,8; 21,3] нг/мл ($p < 0,009$). Содержание грелина у девушек с ИзбМТ ($2,09$ [2,00; 2,27] нг/мл) было на $13,0$ – $14,2\%$ выше по сравнению с другими группами ($p < 0,003$).

Заключение. В исследованной выборке студенток с различным ИМТ определены разнонаправленные связи между потреблением макронутриентов и показателями компонентного состава тела. Полученные результаты свидетельствуют о более существенном вкладе жирового компонента рациона питания в развитие жировой ткани у девушек, в то время как углеводная составляющая имеет менее значимую ассоциацию. Группа лиц с избыточной массой тела и ожирением характеризуется вовлеченностью дополнительных факторов регуляции на фоне напряжения регуляторного контура.

Ключевые слова: лептин, грелин, фактическое питание, компонентный состав тела, индекс массы тела

Body mass and its composition depend on the energy equilibrium due to the consumption of energy-intensive macronutrients and energy expenditure under strict neuroendocrine control. Leptin and ghrelin are the most important regulators of the energy balance; they modulate the redistribution of substrate flows in metabolic pathways.

The aim of the research was the assessment of nutrient intake in conjunction with the analysis of body composition and primarily hormonal regulators of energy balance in young women with various body mass index (BMI) values.

Material and methods. 88 girls aged 18–22 were examined. Based on the definition of BMI, three groups were formed: group 1 – young women with BMI $< 18,5 \text{ кг/м}^2$, underweight (UW); group 2 – BMI of $18,5$ to $< 24,9 \text{ кг/м}^2$, normal weight (NW); and group 3 – BMI of $> 24,9 \text{ кг/м}^2$, overweight (OW). Body composition was determined using bioelectrical impedance analysis. Nutrition was assessed using the 24-hour food recall. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to measure leptin and ghrelin concentrations.

Results. The study of nutrition in young women with various energy balances revealed intergroup differences in macronutrient and calorie intake. Underweight students demonstrated insufficient consumption of energy ($1267 \pm 114 \text{ kcal/day}$) from all macronutrients. Overweight and obese young women ate a lot and consumed higher than daily average amounts of proteins ($95,7 \pm 8,5 \text{ г}$) and fats ($129,5 \pm 12,2 \text{ г}$). Young women with normal body weight consumed excess energy from fats – $33,7 \pm 1,1\%$ (the same as in overweight subjects – $39,3 \pm 2,4\%$), but the relative carbohydrate and protein intake was below recommended level. An excess of energy consumed with food reflected in the degree of adipose tissue development and the energy balance of the examined persons. Leptin concentration increased at higher BMI values and depended on adipose tissue level, amounting to $5,0$ [4,2; 5,7], $14,2$ [9,7; 14,7] and $20,3$ [14,8; 21,3] pg/ml ($p < 0,009$). Ghrelin level was $13,0$ – $14,2\%$ higher in overweight subjects ($2,09$ [2,00; 2,27] ng/ml) vs. other groups ($p < 0,003$).

Conclusion. Students with various BMI values demonstrated various dependences between macronutrient consumption and body composition. The results show that fat intake play a more important role in adipose tissue formation in young women than diet carbohydrates. Overweight and obese subjects have additional regulation factors associated with a stressed regulatory system.

Keywords: leptin, ghrelin, dietary intake, body composition, body mass index

Физиологические процессы регулирования массы и компонентного состава тела непосредственно связаны с питанием и энергетическим обменом. Избыточная энергетическая ценность рациона депонируется в организме человека в виде жира, а недостаток калорийности приводит к запуску адаптивных механизмов и перераспределению субстратных потоков по метаболическим путям [1–3].

Физиологическая вариабельность состава тела проявляется не только фенотипически, она оказывает влияние на адаптационные возможности организма [4]. Современными исследователями обсуждаются информативные возможности использования отдельных

компонентов состава тела в качестве предикторов социально значимых хронических неинфекционных заболеваний [5, 6].

Регуляция потребления пищи и энергетического обмена зависит от слаженной работы компонентов нейроморальной системы с каскадным действием и обратными связями [1]. К числу важнейших долгосрочных регуляторов относят гормоны лептин и грелин, оказывающие как антагонистическое, так и синергетическое влияние на гипоталамические центры голода и насыщения [7, 8]. Интерес представляла их динамика у девушек с разным значением индекса массы тела (ИМТ). Взаимосвязь компонентов состава тела и фактического

питания позволит уточнить механизмы, лежащие в основе скоординированного взаимодействия всех систем организма.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 88 девушек-студенток из числа основной медицинской группы ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет» в возрасте 18–22 лет. По результатам расчета ИМТ были сформированы 3 группы обследуемых. К 1-й группе относились студентки с ИМТ <18,5 кг/м², т.е. с дефицитом массы тела (ДМТ), ко 2-й – с ИМТ от 18,5 до 24,9 кг/м² – с нормальной массой тела (НМТ), к 3-й – с ИМТ >25 кг/м² – с избыточной массой тела (ИзбМТ).

Показатели компонентного состава тела, величину основного обмена и скорость протекания метаболических процессов определяли на биоимпедансном анализаторе состава тела марки «ABC-01 МЕДАСС» (ООО НТЦ «МЕДАСС», РФ). Исследование проводили в утренние часы натощак в отсутствие предшествующей физической нагрузки, приема гормональных и диуретических средств, физиотерапевтических процедур [9].

Фактическое питание оценивали методом 24-часового воспроизведения питания [10] с точки зрения соответствия его энергоценности и нутриентного состава рекомендуемым величинам физиологической потребности организма в пищевых веществах и энергии [11]. Расчет содержания макронутриентов проводили в соответствии с данными справочных таблиц содержания основных химических веществ в пищевых продуктах, производимых или продаваемых на территории России [12]. Энергетическую ценность рациона рассчитывали путем суммирования калорийности блюд, полученной умножением количества макронутриентов на их калорические коэффициенты: белки – на 4,1; жиры – на 9,3; углеводы – на 4,1 [13].

Энергетические траты студентов рассчитаны как произведение коэффициента физической активности для

1-й группы (очень низкая физическая активность: лица преимущественно умственного труда) [11] и величины основного обмена, полученного в ходе биоимпедансометрии. Занятия спортом в данной выборке послужили критерием исключения. Энергетический баланс определяли как разницу между энергетической ценностью рациона и энергетическими тратами организма [11].

Для характеристики статуса энергетического гомеостаза и сигнальной роли в плазме крови исследовали содержание гормона жировой ткани лептина и гормона, синтезируемого клетками слизистой оболочки фундального отдела желудка – грелина. Концентрацию гормонов определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов (DRG, Германия) на анализаторе СНЕМ-7 (Erba Lachema, Чехия) в условиях фоновой нагрузки – повседневной учебной деятельности вне экзаменационной сессии.

Статистический анализ проводили с помощью пакета программ Statistica 6. Числовые данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное значение, m – стандартная ошибка среднего, Me [25; 75], где Me – медиана, [25; 75] – 25-й и 75-й перцентиль. Нормальность распределения признаков проверяли с использованием теста Колмогорова–Смирнова. Для выявления величины и направленности связи между исследуемыми показателями проводили корреляционный анализ по Спирмену. На всех этапах исследования критический уровень значимости принимали равным 0,05 (вероятность не менее 95%).

Результаты и обсуждение

Результаты оценки фактического питания девушек с различным статусом энергетического гомеостаза приведены в табл. 1.

Изучение содержания белков, жиров и углеводов в рационе питания позволило выявить значимые межгрупповые различия с увеличением в ряду ДМТ → НМТ → ИзбМТ. В группе студенток с ДМТ наблюдается

Таблица 1. Структура энергетической ценности и содержание макронутриентов и жидкости в рационе питания студенток с различным индексом массы тела ($M \pm m$, $n=88$)

Table 1. Caloric value and the content of macronutrients and liquids in the daily diet of students with various body mass index values ($M \pm m$, $n=88$)

Показатель / Parameter		Группа обследованных / Group of students		
		ДМТ (n=12) / UW (n=12)	НМТ (n=59) / NW (n=59)	ИзбМТ (n=17) / OW (n=17)
Белки / Protein	г/g	45,0±7,1	63,6±4,6*	95,7±8,5*, **
	% по энергии / % by energy	14,8±1,6	12,7±0,6*	13,3±1,1**
Жиры / Fats	г/g	40,1±6,7	75,5±4,1*	129,5±12,2*, **
	% по энергии / % by energy	28,3±2,8	33,7±1,1*	39,3±2,4*, **
Углеводы / Carbohydrates	г/g	173,3±15,3	257,9±6,7*	349,2±28,8*, **
	% по энергии / % by energy	56,9±3,0	53,6±3,0*	47,4±2,6*, **
Жидкость / Liquid	мл/ml	1731±45	1859±35	1852±62

Примечание. Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие относительно группы: * – ДМТ; ** – НМТ. Здесь и в табл. 2–5: ДМТ – дефицит массы тела; НМТ – нормальная масса тела; ИзбМТ – избыточная масса тела.

Note. The differences are significant ($p < 0,05$) relative to the group: * – UW; ** – NW. Here and in tables 2–5: UW – underweight; NW – normal weight; OW – overweight.

Таблица 2. Показатели компонентного состава тела у девушек с различным индексом массы тела (*Me* [25; 75], *n*=88)**Table 2.** Body composition of young women with various body mass index values (*Me* [25; 75], *n*=88)

Показатель / <i>Parameter</i>	Группа обследованных / <i>Group of students</i>		
	ДМТ (<i>n</i> =12) / <i>UW</i> (<i>n</i> =12)	НМТ (<i>n</i> =59) / <i>NW</i> (<i>n</i> =59)	ИзбМТ (<i>n</i> =17) / <i>OW</i> (<i>n</i> =17)
Жировая масса, кг / <i>Fat mass, kg</i>	10,0 [9,0; 12,2]	17,0* [13,1; 20,1]	27,0* ** [21,9; 31,6]
Доля жировой массы, % / <i>The proportion of fat mass, %</i>	20,3 [15,0; 25,0]	31,1* [28,0; 35,0]	35,7* ** [33,9; 38,0]
Тощая масса, кг / <i>Lean body mass, kg</i>	38,6 [36,0; 41,0]	41,5* [38,9; 44,3]	48,4* ** [43,4; 52,4]
Активная клеточная масса, кг / <i>Active cell mass, kg</i>	21,8 [19,9; 24,0]	24,1* [22,6; 26,0]	27,8* ** [25,7; 29,6]
Скелетно-мышечная масса, кг / <i>Skeletal muscle mass, kg</i>	22,5 [17,4; 24,3]	22,2* [18,4; 22,3]	23,7* ** [20,8; 25,9]
Общая жидкость, кг / <i>Total body water, kg</i>	28,3 [26,3; 30,0]	31,9* [28,5; 32,5]	35,4* ** [31,8; 38,3]
Внеклеточная жидкость, кг / <i>Extracellular fluid, kg</i>	12,1 [11,0; 12,8]	13,3* [12,1; 14,0]	15,5* ** [13,6; 17,0]
Удельный основной обмен, ккал/м ² в сутки <i>Basal metabolic rate, kcal/m² day</i>	1306 [1245; 1373]	1376* [1331; 1436]	1493* ** [1428; 1550]

Примечание. Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие относительно группы: * – ДМТ; ** – НМТ.

Note. The differences are significant ($p < 0.05$) relative to the group: * – UW; ** – NW.

дефицит поступления энергии за счет всех видов макро-нутриентов. Для группы девушек с ИзбМТ и ожирением характерен избыточный тип питания с повышенным среднесуточным потреблением белка и жиров.

Наибольший интерес вызывают результаты исследования фактического питания девушек с НМТ. Абсолютные величины содержания макронутриентов в рационе данной группы лиц соответствуют рекомендуемым величинам суточных потребностей в пищевых веществах, представленным в [11]. Вместе с тем исследование структуры энергетической ценности рациона показало, что питание девушек с НМТ характеризуется избыточно поступающей энергией за счет жировой составляющей (как и в группе лиц с ИзбМТ), при этом относительный показатель углеводной и белковой компоненты находится ниже рекомендуемой нормы [11].

Такой результат соотносится с данными, полученными в ходе поперечного исследования фактического питания населения России [14], в том, что развитие избыточной массы тела и ожирения сопряжено с жировой составляющей энергетической ценности рациона, тогда как энергия углеводов не имеет прямой ассоциации с массой тела.

Избыточно поступающие жиры в составе гипер-энергетического рациона запускают механизм с использованием альтернативного источника энергии: стано-

ваясь основным энергетическим субстратом, они потенцируют глюконеогенез и снижают скорость окисления углеводов [15]. Такие метаболические изменения являются основой для дальнейшего увеличения массы тела за счет накопления жировой ткани при отсутствии коррекции рациона питания и образа жизни.

Недостаточное потребление углеводов девушками с ДМТ инициирует адаптивный энергетический процесс превращения жирового компонента в углеводы и откладывание их в виде гликогена в печени, что соотносится с результатами биоимпедансометрии (низкие значения абсолютного и относительного показателя жирового компонента) (табл. 2). В условиях энергодифицита выход жира из депо опосредуется через влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы, а также включением гормональных факторов, активирующих распад гликогена и альтернативный переход на жировой субстрат энергии [16].

В ходе исследования было выявлено отсутствие достоверных межгрупповых различий в употребляемой в течение суток жидкости, в том числе находящейся в первых блюдах и иных продуктах питания. В целом уровень потребления жидкости является достаточным для поддержания водного баланса, что подтверждают результаты биоимпедансной оценки водного сектора, находящиеся в интервале референсных значений.

Таблица 3. Состояние энергетического баланса у девушек с различным индексом массы тела (*M±m*, *n*=88)**Table 3.** Energy balance in young women with various body mass index values (*M±m*, *n*=88)

Показатель / <i>Parameter</i>	Группа обследованных / <i>Group of students</i>		
	ДМТ (<i>n</i> =12) / <i>UW</i> (<i>n</i> =12)	НМТ (<i>n</i> =59) / <i>NW</i> (<i>n</i> =59)	ИзбМТ (<i>n</i> =17) / <i>OW</i> (<i>n</i> =17)
Энергетическая ценность рациона, ккал/сут <i>Energy value of the diet, kcal/day</i>	1267±114	2020±65*	3028±192* **
Основной обмен, ккал/сут / <i>Basal metabolism, kcal/day</i>	1306±28	1376±11*	1493±28* **
Энерготраты, ккал/сут / <i>Energy expenditure, kcal/day</i>	1828±39	1927±16*	2090±39* **
Энергетический баланс, ккал/сут <i>Energy balance, kcal/day</i>	-560±132	93±64*	938±179* **

Примечание. Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие относительно группы: * – ДМТ; ** – НМТ.

Note. The differences are significant ($p < 0.05$) relative to the group: * – UW; ** – NW.

Таблица 4. Коэффициенты корреляции между показателями состава тела и содержанием белков, жиров и углеводов в суточном рационе у девушек с различным индексом массы тела

Table 4. Correlations between body composition and content of proteins, fats, and carbohydrates in the daily diet of young women with various body mass index values

Показатель, кг Parameter, kg	Группа обследованных / Group of students								
	ДМТ (n=12) / UW (n=12)			НМТ (n=59) / NW (n=59)			ИзбМТ (n=17) / OW (n=17)		
	Б / P	Ж / F	У / C	Б / P	Ж / F	У / C	Б / P	Ж / F	У / C
Жировая масса / Fat mass	0,68	0,75	0,3	–	0,78	–	0,41	0,82	0,48
Тощая масса / Lean mass	0,71	0,54	–	0,63	–	–	0,54	-0,43	0,31
Активная клеточная масса / Active cell mass	0,68	0,44	–	0,54	0,39	–	0,52	0,36	0,3
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	0,59	–	0,34	0,48	–	–	0,51	0,43	0,32
Общая жидкость / Total body water	–	-0,54	–	–	–	–	0,54	0,63	0,31
Внеклеточная жидкость / Extracellular fluid	–	-0,36	0,31	-0,41	–	–	0,53	0,43	0,3

Примечание. Б – белки; Ж – жиры; У – углеводы; «–» – отсутствие значимых корреляций.

Note. P – proteins; F – fats; C – carbohydrates; «–» – no significant correlations.

Избыток потребляемой с пищей энергии отражается на степени развития подкожной жировой клетчатки и висцерального жира, о чем свидетельствуют межгрупповые различия в состоянии энергетического баланса обследованных лиц (табл. 3). Результаты нашего исследования совпадают с данными литературы в том, что основным фактором развития избыточной массы тела и ожирения является положительный баланс энергии [1, 14].

Суточный рацион девушек с НМТ характеризуется небольшим энергетическим избытком и вместе с тем является дефицитным по квоте белка в энергетической ценности рациона, что приводит к увеличению жирового компонента тела и уменьшению тощей массы. Это обуславливает высокий удельный вес лиц, имеющих избыточную массу тела или ожирение, выявляемых по проценту жировой массы, при нормальном значении ИМТ.

Девушки с ДМТ испытывают дефицит поступления с рационом макронутриентов и энергии, который в сочетании с низким содержанием жирового компонента в составе тела приводит к компенсаторному уменьшению массы тела преимущественно за счет тощей части (табл. 4). Такой пищевой статус свидетельствует о развитии алиментарной белково-энергетической недостаточности, инициирующей дефицит жировой ткани и лептина, следствием чего является метаболическая адаптация органов и тканей к обеспечению пластических процессов путем утилизации собственных запасов. Современные исследователи описывают модулирующее влияние белков на основной обмен за счет поддержания метаболически активной массы и усиления термогенного эффекта пищи, что также приводит к снижению общей массы тела [17].

В группе девушек с ИзбМТ определялась высокая энергетическая ценность суточного рациона, значительно превышающая потребности в энергии. При этом увеличение массы тела происходило за счет тощей и жировой массы с преимущественным влиянием последней ($p < 0,05$). Статистически значимо наименьшая величина основного обмена характерна для девушек с ДМТ, что

можно объяснить механизмом адаптации организма к дефицитному типу питания, выражавшемуся в стремлении к консервации энергии.

Наибольшее количество корреляционных связей между содержанием основных нутриентов пищи и компонентами состава тела наблюдается в группе девушек с ИзбМТ, что можно объяснить избыточностью их питания, вызывающей активацию синтетических процессов и накопление компонентов тела за счет перераспределения субстратных потоков по метаболическим путям. В этой же группе девушек определяется наибольшее общее количество корреляций, что свидетельствует о вовлеченности дополнительных факторов регуляции на фоне напряжения регуляторного контура.

Корреляционная связь между потреблением углеводов и жировой тканью у студенток с НМТ и ИзбМТ может указывать на насыщение глюкозой гликогеновых депо и откладывание ее избытка в адипоцитах. В этой связи любое переедание ввиду лептинорезистентности у лиц с ИзбМТ может приводить к отложению жира в организме и увеличению массы тела.

Степень развития активной клеточной массы напрямую ассоциирована с величиной потребления жиров, о чем свидетельствуют прямые корреляционные зависимости во всех группах обследуемых девушек. Такой результат можно объяснить очень низким уровнем физической активности обследованных [11], связанным с этим депонированием липидов покоящейся мускулатурой и использованием их в качестве основного источника энергии.

В группе девушек с ИзбМТ потребление жиров коррелирует с тощей массой в виде отрицательной связи средней силы ($p < 0,05$). Такая ассоциация объяснима возможным участием пищевых жиров в процессах модуляции белкового обмена путем угнетающего воздействия избыточно окисляющихся липидов на метаболизацию белков [1].

В зависимости от значения ИМТ у обследованных девушек были определены разнонаправленные связи между содержанием макронутриентов и показателями водного сектора организма ($p < 0,05$). Наибольшая вели-

Таблица 5. Концентрация лептина и грелина в плазме крови у девушек с различным индексом массы тела в условиях фоновой нагрузки (Me [25; 75], n=88)**Table 5.** Blood plasma leptin and ghrelin levels in young women with various body mass index values at background stress (Me [25; 75], n=88)

Показатель / Parameter	Группа обследованных / Group of students			
	ДМТ (n=12) / UW (n=12)	НМТ (n=59) / NW (n=59)	ИзбМТ (n=17) / OW (n=17)	p
Лептин, пг/мл / Leptin, pg/ml	5,0 [4,2; 5,7]	14,2 [9,7; 14,7]	20,3 [14,8; 21,3]	0,009
Грелин, нг/мл / Ghrelin, ng/ml	1,83 [1,77; 2,07]	1,85 [1,8; 1,83]	2,09 [2,00; 2,27]	0,003

Примечание. p – достоверность межгрупповых различий при множественном сравнении (критерий Краскела–Уоллиса).

Note. p – reliability of intergroup differences in multiple comparison (Kruskal–Wallis test).

чина связи между содержанием жидкости в организме и потреблением жиров определялась в группе студенток с ИзбМТ. При оценке роли белка в процессах регуляции водного баланса в группе девушек с НМТ наблюдалась обратная связь с содержанием внеклеточной жидкости, а в группе лиц с ИзбМТ, напротив, – прямая корреляция.

В ходе исследования выявлена взаимосвязь средней силы между величиной фазового угла и уровнем потребления белка в группе девушек с НМТ ($r=0,47$), что объясняется участием пептидов в каталитических реакциях, обеспечивающих оптимальную скорость протекания метаболических процессов. Среди всех макронутриентов наиболее тесная связь с величиной основного обмена прослеживалась у белков в группе девушек ИзбМТ ($r=0,54$). Такой результат можно объяснить избыточностью их потребления, высокой энергетической стоимостью процессов биосинтеза и распада, обуславливающих максимальную величину пищевого термогенеза [18].

В литературе описана взаимосвязь между ИМТ и содержанием гормонов, регулирующих энергетический гомеостаз [19–21]. Нами исследованы особенности секреции лептина и грелина у девушек с различным значением ИМТ (табл. 5).

В фоновых условиях концентрация лептина в крови статистически значимо увеличивалась с ростом ИМТ

и зависела от количества жировой ткани, являющейся основным местом его секреции. Концентрация грелина у лиц с ИзбМТ была значимо выше по сравнению с показателем в других группах. У девушек с ДМТ и НМТ различий в содержании грелина практически не наблюдалось.

Заключение

В исследованной выборке студенток с различным значением ИМТ определены разнонаправленные связи между содержанием макронутриентов и показателями компонентного состава тела. Полученные результаты свидетельствуют о более существенном вкладе в развитие жировой ткани у девушек жирового компонента рациона питания, в то время как углеводная составляющая имеет менее значимую ассоциацию. Группа лиц с избыточной массой тела и ожирением характеризуется вовлеченностью дополнительных факторов регуляции на фоне напряжения регуляторного контура. Результаты оценки секреции лептина и грелина подтверждают их основную физиологическую роль в регулировании энергетического гомеостаза, которая выражается в первую очередь в модуляции процессов обеспечения пластическими и энергетическими ресурсами всех органов и систем организма.

Сведения об авторах

Мусихина Екатерина Андреевна (Ekaterina A. Musikhina) – аспирант кафедры анатомии и физиологии человека ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет» (Курган, Российская Федерация)

E-mail: Ekativ3@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9621-8228>

Смелышева Лада Николаевна (Lada N. Smelysheva) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии и физиологии человека ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет» (Курган, Российская Федерация)

E-mail: smelischeva@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-2459-749X>

Сидоров Роман Васильевич (Roman V. Sidorov) – кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии и физиологии человека ФГБОУ ВО «Курганский государственный университет» (Курган, Российская Федерация), доцент кафедры физического воспитания и спорта ФГБОУ ВО «Уральский государственный экономический университет» (Екатеринбург, Российская Федерация)

E-mail: sidorov_rv@usue.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0295-935X>

Кузнецов Георгий Александрович (Georgy A. Kuznetsov) – студент факультета химической и биотехнологии ФГБОУ ВО СПбГТИ(ТУ) (Санкт-Петербург, Российская Федерация)

E-mail: afgh@kgsu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-2599-2689>

Литература

1. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Ожирение и нарушения липидного обмена. Серия: Эндокринология по Вильямсу / пер. с англ. ; под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 264 с.
2. Turicchi J., O'Driscoll R., Finlayson G., Duarte C., Hopkins M., Martins N. et al. Show more associations between the proportion of fat-free mass loss during weight loss, changes in appetite, and subsequent weight change: results from a randomized 2-stage dietary intervention trial // *Am. J. Clin. Nutr.* 2020. Vol. 111, N 3. P. 536–544. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz331>
3. Фефелова В.В., Фефелова Ю.А., Казакова Т.В., Колоскова Т.П., Сергеева Е.Ю. Изменение активности ферментов основных метаболических путей лимфоцитов крови при пищевой нагрузке у девушек с разным компонентным составом тела (жировым, мышечным, костным) // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2015. Т. 159, № 3. С. 285–289.
4. Сарайкин Д.А., Хуснутдинова А.А., Павлова В.И., Камскова Ю.Г., Юшков Б.Г. Формирование адаптации спортсменов высокой квалификации к физическим нагрузкам разных видов спорта путем изменения соотношения компонентов тела // *Человек. Спорт. Медицина.* 2018. № 3. С. 47–59. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm180305>
5. Гирш Я.В., Герасимчик О.А. Роль и место биоимпедансного анализа в оценке состава тела детей и подростков с различной массой тела // *Бюллетень сибирской медицины.* 2018. № 2. С. 121–132. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-121-132>
6. Николаев В.Г., Медведева Н.Н., Синдеева Л.В., Деревцова С.Н. Биофизические маркеры и их роль в оценке физического статуса человека // *Сибирское медицинское обозрение.* 2013. № 6. С. 30–33.
7. Кайгородцев А.В., Смелышева Л.Н., Мусихина Е.А., Артемян Н.А. Стресс-индуцированные гормональные показатели репродуктивной функции у здоровых девушек с различным индексом массы тела // *Человек. Спорт. Медицина.* 2018. № 4. С. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm180405>
8. Adamska-Patrano E., Ostrowska L., Goscik J., Pietraszewska B, Kretowski A, Gorska M. The relationship between the leptin/ghrelin ratio and meals with various macronutrient contents in men with different nutritional status: a randomized crossover study // *Nutr. J.* 2018. Vol. 17, N 1. P. 118. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0427-x>
9. Николаев Д.В., Смирнов А.В., Бобринская И.Г., Руднев С.Г. Биоимпедансный анализ состава тела человека. Москва : Наука, 2009. 392 с.
10. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания. Утв. Зам. Главного государственного санитарного врача Российской Федерации, № С1-19/14-17 от 26 февраля 1996 г.
11. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации», утверждены руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 22.07.2021.
12. Химический состав российских пищевых продуктов: справочник / под ред. И.М. Скурихина, В.А. Тутельяна. Москва : ДеЛиПринт, 2002. 236 с.
13. Скурихин И.М., Нечаев А.П. Все о пище с точки зрения химика. Москва : Высшая школа, 1991. 288 с.
14. Мартинчик А.Н., Батулин А.К., Камбаров А.О. Анализ ассоциации структуры энергии рациона по макронутриентам и распространения избыточной массы тела и ожирения среди населения России // *Вопросы питания.* 2020. Т. 89, № 3. С. 40–53. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10028>
15. Álvarez Hernández E., Kahl S., Seelig A., Begovatz P., Irmeler M., Kupriyanova Y. et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance // *J. Clin. Invest.* 2017. Vol. 127, N 2. P. 695–708. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI89444>
16. Рабаданова А.И. Возрастные особенности изменения физиологических и биохимических показателей у людей с различной степенью активности вегетативной нервной системы // *Современные проблемы науки и образования.* 2015 № 5. С. 634. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.128-21613>
17. Eisenstein J., Roberts S.B., Dallal G., Saltzman E. High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data // *Nutr. Rev.* 2002. Vol. 60, N 7. P. 189–200. DOI: <https://doi.org/10.1301/00296640260184264>
18. Astrup A., Ryan L., Grunwald G., Storgaard M., Saris W., Melanson E. et al. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies // *Br. J. Nutr.* 2000. Vol. 83, suppl. 1. P. 25–32. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114500000921>
19. Корнеева Е.В. Роль грелина и лептина в регуляции массы тела у пациентов с метаболическим синдромом // *Вестник новых медицинских технологий.* 2014. № 1. С. 36–39. DOI: <https://doi.org/10.12737/3309>
20. Чабанова Н.Б., Василькова Т.Н., Полякова В.А., Матаев С.И. Влияние массы и характера распределения жировой ткани на содержание лептина у беременных в различные сроки гестации // *Ожирение и метаболизм.* 2019. Т. 16, № 1. С. 55–61. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9505>
21. Бабенко А.Ю., Матвеев Г.А., Алексеенко Т.И., Деревицкий И.В., Кокина М.А., Шляхто Е.В. Взаимосвязи компонентов метаболического синдрома с уровнем гормонов, вовлеченных в регуляцию метаболизма жировой ткани // *Артериальная гипертензия.* 2019. № 6. С. 639–652. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652>

References

1. Kronenberg G.M., Melmed Sh., Polonsky K.S., Larsen P.R. Obesity and lipid metabolism disorders. Series: Williams endocrinology. Transl. from Engl. Eds by I.I. Dedov, G.A. Mel'nichenko. Moscow: GEOTAR-Media, 2010: 264 p. (in Russian)
2. Turicchi J., O'Driscoll R., Finlayson G., Duarte C., Hopkins M., Martins N., et al. Show more associations between the proportion of fat-free mass loss during weight loss, changes in appetite, and subsequent weight change: results from a randomized 2-stage dietary intervention trial. *Am J Clin Nutr.* 2020; 111 (3): 536–44. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqz331>
3. Fefelova V.V., Fefelova Yu.A., Kazakova T.V., Koloskova T.P., Sergeeva E.Yu. Changes in the activity of enzymes of the main metabolic pathways of blood lymphocytes during food load in girls with different body composition (fat, muscle, bone). *Byulleten' eksperimental'noi biologii i meditsiny* [Bulletin of Experimental Biology and Medicine]. 2015; 159 (3): 285–9. (in Russian)
4. Saraykin D.A., Khusnutdinova A.A., Pavlova V.I., Kamskova Yu.G., Yushkov B.G. Formation of adaptation of highly qualified athletes to physical loads of different sports by changing the ratio of body components. *Chelovek. Sport. Meditsina* [Human. Sport.

- Medicine]. 2018; (3): 47–59. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm180305> (in Russian)
5. Girsh Ya.V., Gerasimchik O.A. The role and place of bioimpedance analysis in assessing the body composition of children and adolescents with different body weights. *Byulleten' sibirskoy meditsiny* [Bulletin of Siberian Medicine]. 2018; (2): 121–32. DOI: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-2-121-132> (in Russian)
 6. Nikolaev V.G., Medvedeva N.N., Sindeeva L.V., Derevtsova S.N. Biophysical markers and their role in assessing the physical status of a person. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie* [Siberian Medical Review]. 2013; (6): 30–3. (in Russian)
 7. Kaygorodtsev A.V., Smelysheva L.N., Musikhina E.A., Artenyan N.A. Stress-induced hormonal indicators of reproductive function in healthy girls with different body mass index. *Chelovek. Sport. Meditsina* [Human. Sport. Medicine]. 2018; (4): 35–41. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm180405> (in Russian)
 8. Adamska-Patruno E., Ostrowska L., Goscik J., Pietraszewska B, Kretowski A, Gorska M. The relationship between the leptin/ghrelin ratio and meals with various macronutrient contents in men with different nutritional status: a randomized crossover study. *Nutr J.* 2018; 17 (1): 118. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12937-018-0427-x>
 9. Nikolaev D.V., Smirnov A.V., Bobrinskaya I.G., Rudnev S.G. Bioimpedance analysis of human body composition. Moscow: Nauka, 2009: 392 p. (in Russian)
 10. Guidelines for assessing the dietary intake by the 24-hour recall method. Approved Deputy Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation, No. C1-19/14-17 of February 26, 1996. (in Russian)
 11. Methodical recommendations MR 2.3.1.0253-21 «Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation», approved by the Head of the Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing Chief State Sanitary Physician of the Russian Federation 22.07.2021. (in Russian)
 12. The chemical composition of Russian food products: Handbook. Eds by I.M. Skurikhin, V.A. Tutelyan. Moscow: DeLiprint, 2002: 236 p. (in Russian)
 13. Skurikhin I.M., Nechaev A.P. Everything about food from the point of view of a chemist. Moscow: Vysshaya shkola, 1991: 288 p. (in Russian)
 14. Martinchik A.N., Baturin A.K., Kambarov A.O. Analysis of the association between the dietary energy structure by macronutrients and the prevalence of overweight and obesity among the population of Russia. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (3): 40–53. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10028> (in Russian)
 15. Álvarez Hernández E., Kahl S., Seelig A., Begovatz P., Irmeler M., Kupriyanova Y., et al. Acute dietary fat intake initiates alterations in energy metabolism and insulin resistance. *J Clin Invest.* 2017; 127 (2): 695–708. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI89444>
 16. Rabadanova A.I. Age features of changes in physiological and biochemical parameters in people with varying degrees of activity of the autonomic nervous system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern Problems of Science and Education] 2015; (5): 634. DOI: <https://doi.org/10.17513/spno.128-21613> (in Russian)
 17. Eisenstein J., Roberts S.B., Dallal G., Saltzman E. High-protein weight-loss diets: are they safe and do they work? A review of the experimental and epidemiologic data. *Nutr Rev.* 2002; 60 (7): 189–200. DOI: <https://doi.org/10.1301/00296640260184264>
 18. Astrup A., Ryan L., Grunwald G., Storgaard M., Saris W., Melanson E., et al. The role of dietary fat in body fatness: evidence from a preliminary meta-analysis of ad libitum low-fat dietary intervention studies. *Br J Nutr.* 2000; 83 (Suppl 1): 25–32. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0007114500000921>
 19. Korneeva E.V. Role of ghrelin and leptin in body weight regulation in patients with metabolic syndrome. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* [Bulletin of New Medical Technologies]. 2014; (1): 36–9. DOI: <https://doi.org/10.12737/3309> (in Russian)
 20. Chabanova N.B., Vasil'kova T.N., Polyakova V.A., Mataev S.I. Influence of the mass and nature of the distribution of adipose tissue on the leptin content in pregnant women at different periods of gestation. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2019; 16 (1): 55–61. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet9505> (in Russian)
 21. Babenko A.Yu., Matveev G.A., Alekseenko T.I., Derevitskiy I.V., Kokina M.A., Shlyakhto E.V. Relationship between the components of the metabolic syndrome and the level of hormones involved in the regulation of adipose tissue metabolism. *Arterial'naya gipertenziya* [Arterial Hypertension]. 2019; (6): 639–52. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-6-639-652> (in Russian)

Для корреспонденции

Горбачева Анна Константиновна – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории антропозологии, НИИ и Музей антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова
 Адрес: 125009, Российская Федерация, г. Москва, ул. Моховая, д. 11
 Телефон: (495) 629-75-21
 E-mail: angoria@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5201-7128>

Федотова Т.К., Горбачева А.К.

Пищевой статус дошкольников московского мегаполиса начала XXI века (соматометрические аспекты)

Nutritional status
 of preschool children
 of Moscow megalopolis
 at the beginning
 of the 21st century
 (somatometric aspects)

Fedotova T.K., Gorbacheva A.K.

Научно-исследовательский институт и Музей антропологии им. Д.Н. Анучина, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 125009, г. Москва, Российская Федерация

D. Anuchin Institute and Museum of Anthropology, Lomonosov Moscow State University, 125009, Moscow, Russian Federation

Важнейшей проблемой здоровья мирового сообщества, социальной проблемой, актуальной проблемой здравоохранения, драматически разросшейся в последние четыре десятилетия, является ожирение.

Цель работы – анализ физических кондиций московских дошкольников начала XXI в. как индикатора пищевого статуса в «жирогенной» среде мегаполиса.

Материал и методы. Комплексное антропометрическое обследование детей 3–7 лет, посещающих дошкольные образовательные учреждения Москвы, проведено авторами в 2005–2006 гг. (n=759). В качестве контрольной группы использованы данные литературы по выборкам 1970-х гг. обследования. По материалам антропометрических измерений рассчитывали индивидуальные значения индекса массы тела (ИМТ, кг/м²). Для уточнения и более

Финансирование. Исследование выполнено в рамках проекта НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина МГУ им. М.В. Ломоносова «Антропология евразийских популяций (биологические аспекты)».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы благодарны коллективам дошкольных образовательных учреждений Москвы № 1174, 1787, 1680, 1024, 1767, 857, 1881, 2052, 1688 за помощь в сборе данных, а также старшему научному сотруднику НИИ и Музея антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, кандидату биологических наук Э.А. Бондареву за участие в обсуждении дискуссионных вопросов темы исследования.

Для цитирования: Федотова Т.К., Горбачева А.К. Пищевой статус дошкольников московского мегаполиса начала XXI века (соматометрические аспекты) // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-67-76>

Статья поступила в редакцию 26.05.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The study was carried out within the project of D. Anuchin Science Research Institute and Museum of Anthropology of Lomonosov Moscow State University “Anthropology of Eurasian populations (biological aspects)”.

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

Acknowledgements. The authors thank the employees of Moscow kinder gardens No. 1174, 1787, 1680, 1024, 1767, 857, 1881, 2052, 1688 for collaboration. The authors also thank the senior researcher of D. Anuchin Institute and Museum of Anthropology, PhD Elvira A. Bondareva for discussion of actual problems of the study.

For citation: Fedotova T.K., Gorbacheva A.K. Nutritional status of preschool children of Moscow megalopolis at the beginning of the 21st century (somatometric aspects). Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 67–76. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-67-76> (in Russian)

Received 26.05.2021. **Accepted** 26.10.2021.

детальной оценки соматической специфики детей рассчитывали средние значения нормированных разностей каждого отдельного размера тела материалов 2005–2006 гг. обследования от значений выборки 1970-х гг.

Результаты и обсуждение. Распределение ИМТ у дошкольников московского мегаполиса в начале XXI в., в частности количество детей с избыточной массой тела (13,6%) и ожирением (7,5%), сравнимо с результатами других популяционных исследований в России и мире. Для обхватных размеров, связанных с жиротложением, и собственно жировых складок, в первую очередь на задней поверхности плеча, дошкольников Москвы показано весьма значительное увеличение средних нормированных уровней показателей (0,9–1,1 стандартного отклонения) по сравнению с материалами 1970-х гг. Сравнение с результатами аналогичного обследования московских школьников позволяет говорить о существовании накопительного эффекта как механизма развития ожирения в возрастном аспекте.

Заключение. На материалах обследования московских дошкольников, проведенного в 2005–2006 гг., в сравнении с сериями 1970-х гг. показан эффект достоверного и значимого увеличения жиротложения (лигносоматизация) при слабых изменениях величины и формы костно-мышечной системы или относительно ее ослаблении.

Ключевые слова: ауксология, антропометрия, индекс массы тела, ожирение, дети 3–7 лет

Obesity is one of the most important and actual problems of public health, of healthcare, which dramatically expanded through the latest four decades.

The aim of the study was the analysis of physical conditions of Moscow preschoolers at the beginning of 21st century as the indicator of nutritional status in «obesogenic» environment of megalopolis.

Material and methods. Complex anthropometric study of children attending kinder gardens in Moscow (aged 3–7 years) was held in 2005–2006 (n=759). Literature data on samples of the 1970s were used for comparison. Anthropometric measurements were used to calculate personal values of body mass index (BMI, kg/m²). The more detailed estimation of somatic specificity of children included calculation of average values of standardized differences of each single body dimension of material of 2005–2006 from the values of samples of the 1970s.

Results and discussion. The distribution of BMI of Moscow preschoolers at the beginning of 21st century (13.6% were overweight and 7.5% were obese) is quite comparable to the results of other population studies in Russia and around the world. The circumferences, mediated by adipose tissue, and skinfolds of modern Moscow preschoolers showed very significant increase of average standardized levels of dimensions (0.9–1.1 standard deviations as compared to the data of the 1970s). The comparison with the results of the similar study of Moscow school children allows, probably, to speak about the existence of accumulation effect as the mechanism of obesity development in the age aspect.

Conclusion. The effect of the significant and valid increase of adiposity in preschoolers, combined with very modest changes of the size and shape of skeletal/muscle system and even its relative weakening was shown based on the results of the survey of Moscow preschoolers, conducted in 2005–2006, in comparison with the series of the 1970s.

Keywords: auxology, anthropometry, body mass index, obesity, children aged 3–7 years

Ожирение является важнейшей социальной и актуальной проблемой здравоохранения во всем мире, драматически разросшейся в последние четыре десятилетия [1–5]. Начавшись в индустриальных мегаполисах, пандемия ожирения распространилась на все регионы мира, включая сельские неиндустриальные, и охватывает практически все возрастные группы [6–10]. В качестве основной причины ожирения в литературе рассматривается самая очевидная – избыточное питание вкупе с гипокинезией, иными словами, потребление энергии (калорий) превышает ее расходование. Но пандемия ожирения – значительно более многофакторное и комплексное явление. Современную ди-

стрессовую агрессивную антропогенную среду, способствующую накоплению массы тела и провоцирующую жиротложение, описывает особый термин «жирогенная» (англ. obesogenic environment). Этот термин предложен В. Swinburn и соавт. [11], и изначально он предполагал в первую очередь нарушение баланса питания и физической активности, упомянутое выше. Отметим, что потребность в высокой физической активности возникла в ходе эволюции человека как необходимый элемент процесса нормального развития мозга (физическая активность способствует высвобождению нейротрофических факторов, обеспечивающих нейрогенез), регуляции способа расходования энергии организмом и

координации его жизненных функций, увеличения объема гиппокампа и префронтальной коры, связанных с когнитивными функциями планирования и мультизадачности [12–14]. Сегодня в спектре факторов, провоцирующих ожирение, важное место также занимает фактор техногенного загрязнения среды, являющийся, по существу, вызовом биологическим адаптивным возможностям вида в любом периоде онтогенеза, который воздействует на рост и развитие, смертность, распространенность заболеваемости, в первую очередь ожирения и сахарного диабета, формирование репродуктивной и когнитивной функции; адаптация к современной искусственной антропогенной среде начинает носить патологический характер [15]. Термин «жирогенная среда» как совокупность экзогенных факторов риска ожирения на настоящий момент не является общепринятым и распространенным в русскоязычной литературе. Однако он активно вводится в научный оборот на протяжении нескольких последних лет антропологами Московской школы антропологии, поскольку очень точно характеризует окружение современного человека и человечества в целом вне зависимости от конкретной экологической ниши той или иной популяции.

В объектив исследователей проблемы ожирения чаще попадают такие возрастные группы, как взрослое население и школьники, где ожирение имеет явное выраженное фенотипическое проявление. Однако для уточнения механизмов и факторов распространения пандемии ожирения важно рассмотреть всю последовательность периодов восходящего онтогенеза с дифференцированной по возрасту чувствительностью к факторам среды.

Цель исследования – анализ физических кондиций московских дошкольников как индикатора пищевого статуса в «жирогенной» среде мегаполиса.

Материал и методы

Объектом исследования стала выборка московских дошкольников 3–7 лет, посещавших дошкольные образовательные учреждения (ДОУ) нескольких административных округов мегаполиса Москвы. Общая численность обследованных – 759 человек. Собственное антропометрическое обследование детей проведено авторами в 2005–2006 гг., с соблюдением всех этических норм, принципа информированного согласия родителей, данные полностью деперсонифицированы. Программа включала стандартную антропометрию (продольные скелетные размеры, обхваты, диаметры, жировые складки) и была дополнена материалами подробного медицинского анамнеза от момента беременности до момента обследования из индивидуальных медицинских карт и материалами анкетирования родителей, включающего сведения о бытовых условиях, социальном статусе семьи, образе жизни ребенка и т.д. Медицинские карты детей и результаты педиатрических осмотров являлись источником данных о пищевом статусе обследован-

ных. Подобное комплексное обследование московских дошкольников проведено впервые с 1970-х гг. Серии 1970-х гг. обследования – продольная серия, собранная Т.В. Панасюк [16], и поперечная серия В.М. Кранс [17] – были использованы авторами в качестве контрольной группы в ряде статистических анализов.

По материалам антропометрических измерений рассчитывали индивидуальные значения индекса массы тела (ИМТ, кг/м²), которые сравнивали с методическими рекомендациями Минздрава России для оценки физического развития детей и подростков [18]. Под избыточной массой тела полагались индивидуальные значения ИМТ, попадающие в интервал от +1 до +2 среднеквадратических отклонений референтной выборки, ожирением – значения, выходящие за порог +2 среднеквадратического отклонения в референтной выборке, дефицитом массы тела – значения ниже -2 среднеквадратических отклонений в референтной выборке.

Отметим, что ИМТ является востребованной и самой популярной характеристикой физических кондиций населения на сегодняшний момент, что связано не в последнюю очередь с легкостью и простотой его вычислений. Нельзя, однако, забывать, что индексы являются эвристическими конструкциями, опирающимися на широкий спектр умозрительных соображений, не имеющих под собой четких биологических обоснований (объективно существующих закономерностей вариации и коррелированности размеров). В частности, биологическое содержание показателя ИМТ имеет конечную информативность, поскольку он связан корреляциями сходного уровня со всеми компонентами сомы: скелетным, мышечным и жировым. Более того, структура этих корреляций зависит от возрастной принадлежности обследуемого контингента [19]. Для уточнения и более детальной оценки соматической специфики детей в нашей работе рассчитывали средние значения нормированных разностей каждого отдельного размера тела материалов 2005–2006 гг. обследования (M_0) от значений выборок 1970-х гг. (M_i); для нормировки использовали единые усредненные для 3 серий материалов (настоящая, серии В.М. Кранс [16] и Т.В. Панасюк [17]) значения среднеквадратических отклонений признаков (S):

$$Z_i = (M_i - M_0) / S.$$

На базе полученных величин строили графики специального вида: нулевой уровень каждого графика/гистограммы соответствовал материалам настоящего исследования, а другие серии данных размещались выше или ниже него в зависимости от характера имевших место изменений за 30–35 лет. Такие графики/гистограммы дают наглядное представление о временной динамике показателя, не замаскированной общими весьма значительными ростовыми изменениями.

Кроме этого, для каждой серии данных, использованных в сравнительных целях, по каждому размеру тела были получены усредненные по всему рассмотренному

Пищевой статус (основанный на оценке индекса массы тела) московских дошкольников 3–7 лет

Nutritional status (based on body mass index assessment) of Moscow preschoolers 3–7 years old

Возраст, годы <i>Age, years</i>	<i>n</i>	Пищевой статус / <i>Nutritional status</i>			
		недостаточная масса, % <i>underweight, %</i>	норма, % <i>norm, %</i>	избыточная масса, % <i>overweight, %</i>	ожирение, % <i>obesity, %</i>
Мальчики / <i>Boys</i>					
3	42	28,6	35,7	23,8	11,9
4	78	10,3	73,1	11,5	5,1
5	112	6,2	65,2	17,0	11,6
6	106	18,9	60,4	14,1	6,6
7	46	10,9	65,2	17,4	6,5
Все / <i>All</i>	384	13,5	62,2	15,9	8,4
Девочки / <i>Girls</i>					
3	56	25,0	42,9	19,6	12,5
4	80	6,3	80,0	10,0	3,7
5	97	12,4	72,1	12,4	3,1
6	90	20,0	61,1	12,2	6,7
7	52	11,5	73,1	7,7	7,7
Все / <i>All</i>	375	14,7	66,9	12,3	6,1

возрастному интервалу значения нормированных разностей при сопоставлении этой серии с материалами настоящего исследования:

$$Z_i = (M_i - M_j) / S.$$

Значения таких средних нормированных разниц дают представление об общем характере взаимного расположения отдельных линий динамики, что позволяет проследить усредненное общее направление имеющих временных различий. Нормированные разницы выражены в долях среднеквадратических отклонений и поэтому полностью сопоставимы для разных признаков. Следует помнить, что случайная величина рассматриваемых нормированных различий при объемах выборок около 100 наблюдений, как это нетрудно получить по формуле *t*-критерия Стьюдента, имеет уровень примерно в 0,2–0,3 внутригруппового среднеквадратического отклонения.

Результаты

В таблице представлено распределение ИМТ у отдельных возрастно-половых групп московских дошкольников. Обращает на себя внимание факт, что распределение показателя у 3-летних детей несколько выбивается из общей картины за счет увеличения крайних вариантов ИМТ: недостатка и избытка массы тела. Отчасти этот эффект может быть связан с относительно меньшими численностями групп 3-летних детей. Однако численность невелика и для групп 7-летних детей, а распределение ИМТ у них вполне соответствует таковому в возрасте 4–6 лет. В связи с этим уместно вспомнить, что возраст 3 года и возрастной период 4–7 лет принадлежат к разным периодам онтогенеза со своей биологи-

ческой и физиологической спецификой. Возраст 3 года, в частности, завершает «период округления» тела, для которого характерно значительное увеличение массы тела при относительно скромных приростах длины тела, а возраст 4–7 лет относится к «периоду первого вытяжения» тела, характеризующегося значительным ростом тела в длину, особенно в период полуростового скачка в 5,5–6 лет, при слабом увеличении массы тела. Таким образом, повышенный процент вариантов избыточной массы тела и ожирения 3-летних детей может отражать процессы нормальной физиологии развития. Более высокий процент недостаточной массы 3-летних детей в этом контексте может быть связан с тем, что особенностью возраста 3 года, помимо прочего, является активный поиск индивидуальной ростовой траектории и относительная нестабильность индивидуального соматического статуса; это пограничный возраст между двумя состояниями растущего организма – физиологически и поведенчески зависимым и относительно автономным. Можно также констатировать, что процент значений ИМТ, выходящих за пределы $+1\sigma$ референтной выборки, у мальчиков несколько выше, чем у девочек.

Авторам не удалось обнаружить определенных и надежных свидетельств соматической специфики по показателю массы тела как обобщенной характеристике обменных процессов, длины тела как интегрального показателя скелетного развития, акромиального и тазового диаметров, характеризующих развитие локомоторного аппарата, для серии данных 2005–2006 гг. Так, по данным 1974–1978 гг., у девочек-дошкольниц более высокая масса тела со средней разностью с данными 2005–2006 гг. 0,2 внутригруппового среднеквадратического отклонения. При этом существенных различий по массе тела у девочек-дошкольниц, обследованных в 1973–1974 и в 2005–2006 гг., не обнаружено (рис. 1). Сходные результаты получены и для мальчиков.

Эффект некоторого увеличения длины тела для девочек-дошкольниц проявляется слабо и неотчетливо (рис. 2), статистически подтвержден лишь для возрастной группы 3 года, по данным 2005–2006 гг. Для мальчиков тем не менее наблюдается более высокий уровень признака в данных настоящего исследования по сравнению с выборками 1970-х гг. Средние различия этого признака, полученные по всему интервалу 3–7 лет, составляют 0,5 его внутригруппового среднеквадратического отклонения.

Совершенно иная картина наблюдается у детей обоего пола для обхватов сегментов конечностей (бедро, голени, плеча и предплечья), зависящих в своей вариации от мышечного и жирового компонентов. Здесь материалы 2005–2006 гг. демонстрируют заметно более высокие уровни средних значений по сравнению с данными 1970-х гг. Об этом же свидетельствуют и значения средних нормированных различий этих признаков, полученных для всего интервала 3–7 лет: 0,4–0,9 внутригрупповых среднеквадратических отклонений этих размеров тела, что говорит о достоверности более высоких уровней мышечно-жировых обхватов для данных 2005–2006 гг. по сравнению с материалами 1973–1974 и 1974–1978 гг. (рис. 3).

Толщина жировой складки, измеренной на задней поверхности плеча, также демонстрирует явное увеличение средней величины для материалов 2005–2006 гг. по сравнению с выборками 1970-х гг. (рис. 4). Значения средних нормированных различий этого признака, полученных для всего интервала 3–7 лет, имеют очень большую величину – 0,9–1,1 его внутригруппового среднеквадратического отклонения. Для жировой складки под лопаткой этот эффект аналогичен, но в целом выражен слабее.

В связи с обнаруженным весьма значительным увеличением толщины жировой клетчатки в области плеча у детей 3–7 лет, обследованных в 2005–2006 гг., возникает вопрос, является ли усиление жирового компонента основной причиной весьма значительного нарастания мышечно-жировых обхватов сегментов конечностей или здесь также сказывается динамика поперечного развития мускулатуры? Для ответа на него были сопоставлены реальные различия средних величин обхвата плеча для серий данных 1973–1974 и 2005–2006 гг. с частью этих различий, связанной с жировым компонентом, представление о котором может дать жировая складка плеча. Вклад в обхват плеча жирового компонента рассчитывали по формуле $3,14d$, где d – толщина соответствующей жировой складки.

Реальные различия обхвата плеча, найденные для материалов 1973–1974 и 2005–2006 гг., и части этих различий, связанные с жировым компонентом в группах мальчиков и девочек для всего интервала 3–7 лет, расходятся у мальчиков всего лишь на 0,27 см, у девочек – на 0,15 см. Следовательно, наблюдающиеся весьма заметные различия по обхвату плеча двух сравниваемых серий данных 1973–1974 и 2005–2006 гг. почти полностью связаны с неодинаковым уровнем подкож-

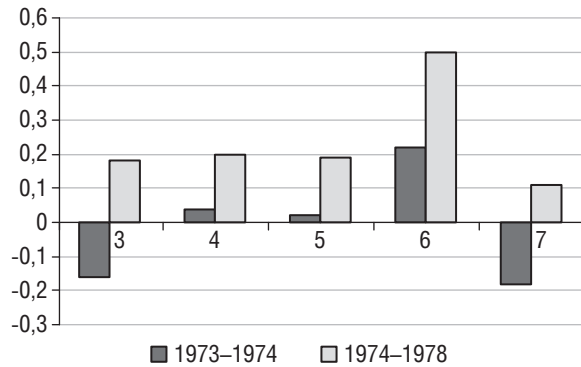


Рис. 1. Расположение нормированных значений массы тела у девочек 3–7 лет по результатам обследований 1973–1974 и 1974–1978 гг. по сравнению с данными 2005–2006 гг. (нулевой уровень)

Здесь и на рис. 2–4: по оси абсцисс отмечен возраст в годах.

Fig. 1. Standardized values of body mass of the girls aged 3–7 years, examined in 1973–1974 and 1974–1978, compared to the data of 2005–2006 (zero level).

Here and in Fig. 2–4: the abscissa shows age in years.

ного жирового отложения в этой области, гораздо большим во второй выборке. Этот вывод можно проецировать и на обхваты бедра, голени и предплечья.

Обсуждение

В целом распределение по группам согласно пищевому статусу, оцененному по ИМТ, у дошкольников московского мегаполиса в начале XXI в. (избыточная масса тела у 13,6%, ожирение у 7,54%) сравнимо с результатами других популяционных исследований в России-

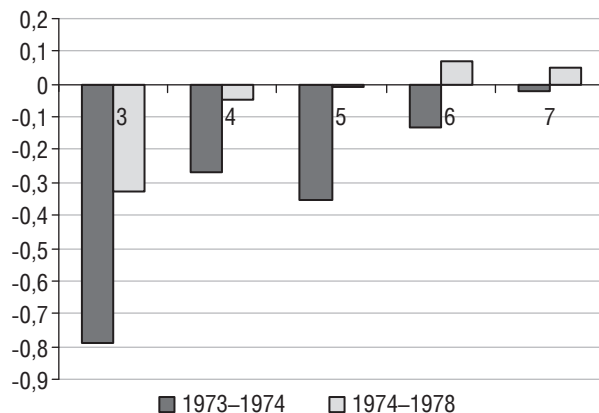


Рис. 2. Расположение нормированных значений длины тела у девочек 3–7 лет по результатам обследований 1973–1974 и 1974–1978 гг. по сравнению с данными 2005–2006 гг. (нулевой уровень)

Fig. 2. Standardized values of body length of the girls aged 3–7 years, examined in 1973–1974 and 1974–1978, compared to the data of 2005–2006 (zero level)

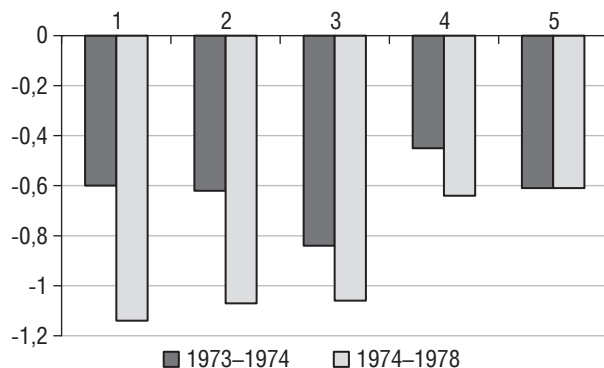


Рис. 3. Расположение нормированных значений обхвата плеча у девочек 3–7 лет по результатам обследований 1973–1974 и 1974–1978 гг. по сравнению с данными 2005–2006 гг. (нулевой уровень)

Fig. 3. Standardized values of upper arm girth of the girls aged 3–7 years, examined in 1973–1974 and 1974–1978, compared to the data of 2005–2006 (zero level).

ской Федерации и в мире. Так, по данным популяционного мультицентрового исследования, охватывающего несколько мегаполисов РФ (Астрахань, Екатеринбург, Красноярск, Санкт-Петербург, Самара) [20], показано, что распространенность избыточной массы тела и ожирения зависит от пола и возраста детей и не зависит от региона их проживания; в среднем составляет 19,9 и 5,6% соответственно для избыточной массы и ожирения, максимальная распространенность отмечается для детей 10 лет в сравнении с дошкольниками 5 лет и особенно подростками 15 лет. В группе московских мальчиков-школьников частота встречаемости индивидов с избыточной массой тела и ожирением достигает 12,8 и 2,9–3,1% для разных возрастных когорт [21]; для группы московских девочек эти величины составляют 13,9 и 2,4%; данные результаты свидетельствуют о более выраженном сдвиге показателя в область более высоких значений в группе московских мальчиков по сравнению с девочками. По данным более ранних обследований московских детей 3–15 лет [22], частота ожирения – 7,8%, избыточная масса тела – 7,2%, что свидетельствует об изменениях физического статуса, позволяющих говорить об «эпидемии ожирения», в том числе в нашей стране. У школьников Воронежа отмечается большая частота встречаемости повышенных индивидуальных значений ИМТ. Число индивидов как с избыточной массой тела, так и с ожирением уменьшается от возрастной когорты 8–10 лет к возрасту 11–14 лет и далее к подростковому периоду 14–18 лет. Так, частота выявления избыточной массы тела для детей обоего пола составляет 26,1% в 8–10 лет, 15,3% в 11–14 лет и 12,3% в 14–18 лет. Частота встречаемости ожирения снижается с 19,8 и 9,3% соответственно среди мальчиков и девочек 8–10 лет, до 9,2% среди детей обоего пола в 11–14 лет и 4,4% – в 14–18 лет [23]. Обращает на себя внимание весомо больший процент мальчиков с ожирением в возрасте 8–10 лет по сравнению с девочками, что отчасти

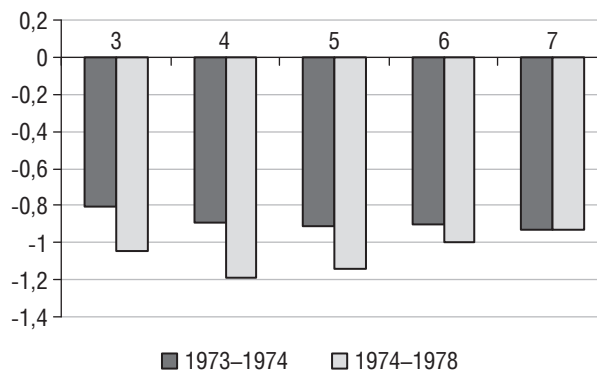


Рис. 4. Расположение нормированных значений жировой складки на задней поверхности плеча у девочек 3–7 лет по результатам обследований 1973–1974 и 1974–1978 гг. по сравнению с данными 2005–2006 гг. (нулевой уровень)

Fig. 4. Standardized values of triceps skinfold of the girls aged 3–7 years, examined in 1973–1974 and 1974–1978, compared to the data of 2005–2006 (zero level)

можно связать с большей уязвимостью мужского организма в возрасте второго детства к негативным факторам современной среды.

Распространенность избыточной массы тела у детей в разных регионах России по более ранним данным 2006 г. составляла 5,5–11,8%, ожирение фиксировалось у 8,5% городской популяции [24].

Тенденция к увеличению показателей жиросотложения у детей школьного возраста незначительно варьирует также между этнотерриториальными группами мира, если судить по данным литературы 2010–2016 гг. (США, страны Азии, Латинской Америки, Европы) [10].

Зафиксированное в настоящем исследовании достоверное и значимое увеличение жиросотложения у московских дошкольников можно условно обозначить термином «пикносомизация», который предполагает соматическую альтернативу явлению эпохальной лептосомизации (или астенизации) телосложения детей, имевшей место во второй половине XX в. Оба термина преемственны традиции соматической дихотомии, предложенной еще в 1930 г. Э. Кречмером. В соответствии с определением Кречмера пикносомизация предполагает усиленное развитие жиросотложения на фоне стабильности или незначительных изменений развития костно-мышечной системы. Относительная стабильность массо-ростовых показателей московских дошкольников в сочетании с увеличением жиросотложения в нашем исследовании неизбежно приводит к заключению об относительном ослаблении скелетно-мышечной системы.

Аналогичная, но более явно выраженная, соматическая специфика отмечается на этом же историческом срезе и для московских детей и подростков 8–17 лет [25]. В частности, наибольшие отличия данных 2005–2006 гг. от серий второй половины XX в. отмечены для жировых складок под лопаткой и на задней поверхности плеча, нормированная величина различий состав-

ляет рекордные 1,0–1,9 внутригрупповой σ , что подтверждает увеличение поперечного развития корпуса и сегментов конечностей. Таким образом, для дошкольников 3–7 лет и особенно отчетливо для школьников 8–17 лет, по данным наблюдений 2005–2006 гг., проявляется значительное увеличение развития жиротложения, что косвенно приводит к выраженному увеличению поперечного развития тела и его массы. Однако различия в интенсивности процесса в связи с возрастом наводят на мысль о том, что он требует определенного времени жизни ребенка, для того чтобы проявиться в полной мере. Очевидно, что одним из основных вызывающих его факторов является алиментарный в сочетании с усиливающейся гиподинамией. Что касается данных о фактическом питании и физической активности детей, то режим дня, режим питания, занятия, направленные на развитие когнитивных способностей, прогулки и иная физическая активность практически одинаковы для всех государственных ДОУ, в которых реализуется классическая программа развития. Домашний режим дня ребенка, посещающего ДОУ, должен быть продолжением режима детского учреждения, но на практике это соблюдается родителями далеко не всегда. Сбор точной количественной информации о фактическом питании и физической активности детей вне ДОУ требует совсем иных комплексных подходов, куда более сложной организации исследования и остался за рамками нашей работы, рассматривающей антропометрические аспекты пищевого статуса. О питании и энергозатратах мы могли судить только косвенно, по медицинским картам и анкетам родителей. Точная количественная оценка как калорийности питания, так и физической активности и энергозатрат остается за рамками настоящей работы. Авторы не располагают надежной статистической информацией об особенностях питания обследованных дошкольников вне ДОУ, однако о нарушении режима и норм питания свидетельствует значительное увеличение частоты таких медицинских диагнозов, как гастрит и гастроудоденит. Что касается понижения уровня физической активности, то, по результатам анкетирования родителей, активные формы досуга (спортивные секции, прогулки на свежем воздухе) уступили место более пассивным – занятия с репетитором по подготовке к школе, у старших дошкольников в первую очередь занятия иностранными языками, музыкой, рисованием, наконец, компьютерный досуг. В последние 20–25 лет цифровая активность детей от 5 лет и старше стремительно растет. Время, проводимое детьми за экранами компьютеров и других устройств, с 1995 по 2015 г. увеличилось с 3 до 6,5 ч в день и продолжает расти (данные компании по исследованию рынка Childwise). В то же время, согласно последним рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (24 апреля 2019 г.: Пресс-релиз, Женева), проводимое перед экраном время для дошкольников не должно превышать 1 ч. По собственным материалам авторов, среди детей 7 лет 53,5% обследованных про-

водят свыше 1 ч в день за компьютером, фактически до нескольких часов, при этом у 57,3% из них на активные прогулки приходится не более 1 ч в день.

Наращение с возрастом доли детей с избыточной массой тела, соответственно, с увеличенным уровнем жиротложения, отмечается и другими исследователями, в частности для сельских выборок Ханты-Мансийского автономного округа в возрастном интервале 3–17 лет [3], контрастных с данными материалами по ряду экологических факторов и этнической специфике. Это обстоятельство не исключает, возможно, универсальности накопительного эффекта как механизма усиления жиротложения с возрастом.

Результаты настоящей работы, с одной стороны, хорошо согласуются с фундаментальными представлениями о том, что жировая ткань – самый лабильный компонент сомы, являющийся лучшим маркером антропогенного стресса, ее временная динамика – естественная биологическая реакция на экологический стресс [26, 27], а наследственная обусловленность жиротложения имеет весьма умеренные величины (25–49%) [28]. С другой стороны, они подтверждаются результатами современных генетических исследований, показывающих, что генетика жиротложения – не приговор и ее проявления компенсируются/маскируются или, напротив, усиливаются, образом жизни и структурой питания [29].

В связи с упомянутым накопительным эффектом нельзя не вспомнить ряд работ, посвященных младенческим истокам ожирения. В частности, о связи развития ребенка с состоянием здоровья и питания матери во время беременности. Например, недостаточное питание женщины во время беременности запускает механизм так называемого фетального программирования: приводит к задержке внутриутробного развития плода и запуску механизмов адаптации плода к недостаточному поступлению необходимых пищевых веществ. При этом в физиологических системах плода возникают необратимые изменения, приводящие к развитию патологических состояний во взрослом возрасте [30]. Детей с высокими показателями массы тела при рождении также можно отнести к группе риска по развитию ожирения [31]. Важнейшее значение имеет характер питания в раннем младенчестве – практики искусственного вскармливания младенцев имеют краткосрочный эффект акцелерации с отдаленными негативными последствиями для нормальной физиологии, повышенным риском возникновения впоследствии ряда заболеваний, в том числе ожирения. По материалам собственных исследований [25], грудное вскармливание имеет, помимо прочего, положительные отдаленные последствия – некоторую соматическую акцелерацию у детей возраста первого детства, выраженную в первую очередь у мальчиков (немного большие средние уровни продольных и обхватных размеров). У детей в возрасте 1–3 лет нарушение питания (переедание и разбалансированный рацион, раннее введение «недетских» продуктов, нарушение режима питания, недо-

статочное использование специализированной пищевой продукции для питания детей) приводит к развитию избыточной массы тела [20, 31]. Избыточная (взрывная) прибавка массы тела на первом году жизни, в раннем детстве и в возрасте первого детства является фактором, программирующим ожирение в старшем возрасте [5, 32–34]. Уменьшение калорийности рациона питания в качестве меры по снижению массы тела должно сопровождаться увеличением энергозатрат, т.е. повышенной физической активностью, имеющей следствием уменьшение запаса общего висцерального жира вкупе с увеличением тощей массы [35]. Регулярные физические упражнения уменьшают концентрацию липопротеидов низкой плотности, инсулина натощак, триглицеридов даже в отсутствие диетических ограничений [36]. Ожирение чаще развивается в возрасте 7–10 лет в связи с неправильным режимом питания, низкой физической активностью, наследственностью [37].

Заключение

Таким образом, результаты работы дополняют картину пищевого статуса детей московского мегаполиса. Категории «норма», согласно методическим рекомендациям Минздрава России для оценки физического развития детей, установленным для соответствующих возрастно-половых групп, соответствуют массо-ростовые показатели 64,6% детей 3–7 лет мегаполиса Москва начала XXI в. При этом 14,1% детей имеют недостаточную, а 21,3% – избыточную массу тела и ожирение.

На материалах обследования московских дошкольников 2005–2006 гг. в сравнении с сериями 1970-х гг. пока-

зан эффект значимого увеличения жировоголожения, или пикносомизации, у московских дошкольников при стабильности или слабых изменениях величины и формы костно-мышечной системы. Известная стабильность массо-ростовых показателей московских дошкольников в сочетании с увеличением жировоголожения в нашем исследовании неизбежно приводит к заключению об относительном ослаблении скелетно-мышечной системы. Сравнение с результатами аналогичного обследования московских школьников позволяет, видимо, говорить о существовании накопительного эффекта как механизма развития ожирения в возрастном аспекте. В этом контексте естественно предположить, что профилактика ожирения должна начинаться еще до рождения и включать оптимизацию питания женщины в период вынашивания ребенка и даже подготовки к беременности, поддержание грудного вскармливания, соблюдение сроков введения прикорма и адекватное кормление детей старше 1 года жизни. Здоровое питание и физическая активность являются основными предпосылками и необходимыми составляющими профилактики ожирения, особенно актуальными в «жирогенной» среде мегаполиса.

Выявленная тенденция к накоплению избыточного жировоголожения вкупе с относительным ослаблением мускульного компонента сомы с очевидностью указывают на необходимость непрерывного обновления данных о пищевом статусе разных возрастных групп детей и комплексного межсистемного подхода на стыке гигиены, антропологии, нутрициологии, генетики для изучения структуры факторов ожирения и особенностей формирования физического статуса современного человека.

Сведения об авторах

Федотова Татьяна Константиновна (Tatiana K. Fedotova) – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, подразделение НИИ и Музей антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

E-mail: tatiana.fedotova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7750-7924>

Горбачева Анна Константиновна (Anna K. Gorbacheva) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, подразделение НИИ и Музей антропологии им. Д.Н. Анучина ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация

E-mail: angoria@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5201-7128>

Литература

1. Bixby H., Bentham J., Zhou B. et al. Rising rural body-mass index 10. is the main driver of the global obesity epidemic in adults // *Nature*. 2019. Vol. 569. P. 260–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1171-x>
2. Fisberg M., Veroneze de Mello A., Ferrari G.L.M. et al. Is it possible to modify the obesogenic environment? Brazil case // *Child Adolesc. Obes.* 2019. Vol. 2, N 1. P. 40–46. DOI: <https://doi.org/10.1080/2574254X.2019.1619435>
3. Mitchell N.S., Catenacci V.A., Wyatt H.R. et al. Obesity: overview of an epidemic // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2011. Vol. 34, N 4. P. 717–732. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.08.005>
4. Townshend T., Lake A. Obesogenic environments: current evidence of the built and food environments // *Respect. Public Health.* 2017. Vol. 137, N 1. P. 38–44. DOI: <https://doi.org/10.1177/1757913916679860>
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults // *Lancet*. 2017. Vol. 390, N 10 113. P. 2627–2642. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32129-3)

6. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Пермякова Е.Ю. Статус питания сельских школьников Кольского Заполярья в 1995–2018 годах // Новые исследования (альманах). 2018. Т. 55, № 2. С. 29–38.
7. Козлов А.И., Вершубская Г.Г., Людинина А.Ю. Пищевой статус детей сельских районов Республики Коми и Ханты-Мансийского автономного округа – Югры по данным антропометрии // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 3. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10027>
8. Козлов А.И., Вершубская Г.Г. Избыточная масса тела и ожирение у детей северных регионов Российской Федерации // Forcipe. 2020. Т. 3, № 2. С. 53–58.
9. Liang X., Xiao L., Luo Y. et al. Prevalence and risk factors of childhood hypertension in urban-rural areas of China: a cross-sectional study // Int. J. Hypertens. 2020. Vol. 2020. Article ID 2374231. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2374231>
10. Story M., Nannery M.S., Schwartz M.B. et al. Schools and obesity prevention: creating school environments and policies to promote healthy eating and physical activity // Milbank Q. 2009. Vol. 87, N 1. P. 71–100. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2009.00548.x>
11. Swinburn B., Eggar G., Raza F. Dissecting obesogenic environments; the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity // Prev. Med. 1999. Vol. 29, N 6. P. 563–570. DOI: <https://doi.org/10.1006/pmed.1999.0585>
12. Александер Дж., Райхлен Д. Зачем мозгу физические упражнения? // В мире науки. 2018. № 3. С. 4–11.
13. Понцер Г. Парадокс физической активности // В мире науки. 2017. № 4. С. 26–33.
14. Понцер Г. Эволюция и тренировки // В мире науки. 2019. № 3. С. 5–13.
15. Schell L.M., Gallo M.V., Horton H.D. Power and pollutant exposure in the context of American Indian health and survival // Ann. Hum. Biol. 2016. Vol. 43, N 2. P. 107–114. DOI: <https://doi.org/10.3109/03014460.2016.1146333>
16. Панасюк Т.В. Телосложение и процессы роста детей дошкольного возраста при разных двигательных режимах : автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва, 1984. 18 с.
17. Кранс В.М. Закономерности роста и развития детей от рождения до 7 лет, относящихся к европеоидной и монголоидной группам // Вопросы антропологии. 1979. Вып. 61. С. 70–82.
18. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширияева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков : методические рекомендации. Москва : ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России; Альфа-Эндо, 2017. 94 с.
19. Бескина М. В., Негашева М. А. Дерябин В.Е. О соматическом смысле индекса массы тела // Вестник антропологии. 2006. Вып. 13. С. 113–120.
20. Тутельян В.А., Батурич А.К., Конь И.Я., Мартинчик А.Н., Углицких А.К., Коростелева М.М. и др. Распространенность ожирения и избыточной массы тела среди детского населения РФ: мультицентровое исследование // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2014. Т. 93, № 5. С. 28–31.
21. Пермякова Е.Ю. Перцентильные стандарты индекса массы тела московских детей и подростков на фоне данных ВОЗ. Часть II // Вестник Московского университета. Серия 23: Антропология. 2020. № 1. С. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.1.039-046>
22. Порядина Г.И., Ковалева Е.А., Щербакова М.Ю. Вопросы профилактики ожирения и метаболического синдрома (по результатам работы «школы рационального питания» для детей и подростков с ожирением) // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2012. Т. 91, № 5. С. 37–42.
23. Есауленко И.Э., Настаушева Т.Л., Жданова О.А., Минакова О.В. Характеристика физического развития и режима питания школьников г. Воронежа // Вопросы питания. 2017. Т. 86, № 4. С. 85–92.
24. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте // Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. Москва : Медицинское информационное агентство, 2006. С. 312–329.
25. Федотова Т.К., Горбачева А.К., Дерябин В.Е. Влияние медицинских, социальных, бытовых и экологических факторов на рост московских детей. Москва, 2007. Деп. в ВИНТИ № 386-В2007. 328 с.
26. Никитюк Б.А. Факторы роста и морфофункционального созревания организма. Москва : Наука, 1978. 147 с.
27. Kuzawa S.W. Body fat as system. An evolutionary and developmental consideration of the growth and function of body fat // Am. J. Phys. Anthropol. 1997. Vol. 24. P. 148.
28. Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J.L. et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years // Cochrane Database Syst. Rev. 2017. Vol. 6, N 6. CD012691. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012691>
29. Bondareva E.A., Popova E.V., Ketlerova E.S. et al. Physical activity attenuates the effect of the fto t/a polymorphism on obesity-related phenotypes in adult russian males // Hum. Sport Med. 2019. Vol. 19, N 3. P. 119–124. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm190315>
30. Barker D.J.P. Human growth and disease in later life // Nutrition in Pediatrics. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada : B.C. Decker, 2008. P. 305–309.
31. Гусева И.М., Боровик Т.Э., Суржик А.В., Семёнова Н.Н., Ильин А.Г., Звонкова Н.Г. и др. Оценка физического развития и питания детей в возрасте 1–3 лет, проживающих в Москве // Педиатрическая фармакология. 2015. Т. 12, № 3. С. 271–276.
32. Hemachandra A.H., Howards P.P., Furth S.I. et al. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age. Results from the collaborative perinatal project // Pediatrics. 2007. Vol. 119, N 6. P. 1264–1270. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2486>
33. Perng W., Rifas-Shiman S.L., Kramer M.S. et al. Early weight gain, linear growth, and mid-childhood blood pressure: a prospective study in project viva // Hypertension. 2016. Vol. 67, N 2. P. 301–308. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONA.115.06635>
34. Нетребенко О.К. Младенческие истоки ожирения // Лечение и профилактика. 2011. № 1. С. 42–49.
35. Щербакова М.Ю., Порядина Г.И. Современный взгляд на проблему ожирения у детей и подростков // Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского. 2012. Т. 91, № 3. С. 122–130.
36. Ferguson M.A., Gutin B., Le N.A. et al. Effects of exercise training and its cessation on components of insulin resistance syndrome in obese children // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999. Vol. 23. P. 8898–8895. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800968>
37. Витебская А.В., Писарева Е.А., Попович А.В. Образ жизни детей и подростков с ожирением. Результаты анкетирования пациентов и их родителей // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, № 2. С. 33–40.

References

1. Bixby H., Bentham J., Zhou B., et al. Rising rural body-mass index 10. is the main driver of the global obesity epidemic in adults. Nature. 2019; 569: 260–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1171-x>
2. Fisberg M., Veroneze de Mello A., Ferrari G.L.M., et al. Is it possible to modify the obesogenic environment? Brazil case. Child Adolesc. 2019; 2 (1): 40–6. DOI: <https://doi.org/10.1080/2574254X.2019.1619435>
3. Mitchell N.S., Catenacci V.A., Wyatt H.R., et al. Obesity: overview of an epidemic. Psychiatr Clin North Am. 2011; 34 (4): 717–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.08.005>

4. Townshend T., Lake A. Obesogenic environments: current evidence of the built and food environments. *Respect Public Health*. 2017; 137 (1): 38–44. DOI: <https://doi.org/10.1177/1757913916679860>
5. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017; 390 (10 113): 2627–42. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)32129-3)
6. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Permyakova E.Yu. Nutritional status of rural Kola Arctic schoolchildren in 1995–2018 years. *Novye issledovaniya (al'manakh)* [New Researches: Almanac]. 2018; 55 (2): 29–38. (in Russian)
7. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G., Ludinina A.Yu. Nutritional status of children in rural areas of the Komi republic and Khanty-Mansi autonomous okrug – Yugra by anthropometric data. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (3): 33–9. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10027> (in Russian)
8. Kozlov A.I., Vershubskaya G.G. Overweight and obesity of children from north regions of Russian Federation. *Forcipe* [Forcipe]. 2020; 3 (2): 53–8. (in Russian)
9. Liang X., Xiao L., Luo Y., et al. Prevalence and risk factors of childhood hypertension in urban-rural areas of China: a cross-sectional study. *Int J Hypertens*. 2020; 2020: 2374231. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/2374231>
10. Story M., Nannery M.S., Schwartz M.B., et al. Schools and obesity prevention: creating school environments and policies to promote healthy eating and physical activity. *Milbank Q*. 2009; 87 (1): 71–100. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-0009.2009.00548.x>
11. Swinburn B., Eggar G., Raza F. Dissecting obesogenic environments; the development and application of a framework for identifying and prioritizing environmental interventions for obesity. *Prev Med*. 1999; 29 (6): 563–70. DOI: <https://doi.org/10.1006/pmed.1999.0585>
12. Alexander J., Ryhlen D. Why brain needs physical exercises? *V mire nauki* [In the World of Science]. 2018; (3): 4–11. (in Russian)
13. Pontzer H. Paradox of physical activity. *V mire nauki* [In the World of Science]. 2017; 4: 26–33. (in Russian)
14. Pontzer H. Ecology and training. *V mire nauki* [Scientific American]. 2019; 3: 5–13. (in Russian)
15. Schell L.M., Gallo M.V., Horton H.D. Power and pollutant exposure in the context of American Indian health and survival. *Ann Hum Biol*. 2016; 43 (2): 107–114. DOI: <https://doi.org/10.3109/03014460.2016.1146333>
16. Panasuk T.V. Body shape and growth processes of preschool children with different regimes of locomotion: Diss. Moscow, 1984: 18 p. (in Russian)
17. Krans V.M. Regularities of growth and development of children of European and Mongoloid groups aged from birth to 7 years. *Voprosy antropologii* [Problems of anthropology]. 1979; (61): 70–82. (in Russian)
18. Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryayeva T.Yu. Estimation of physical development of children and adolescents: methodical guideline. Moscow: FGBU «NMITs endokrinologii» Minzdrava Rossii; Al'fa-Endo, 2017: 94 p. (in Russian)
19. Beskina M.V., Negasheva M.A., Deryabin V.E. About somatic essence of body mass index. *Vestnik antropologii* [Bulletin of Anthropology]. 2006; (13): 113–20. (in Russian)
20. Tute'yan V.A., Baturin A.K., Kon' I.Ya., Martinchik A.N., Uglitskih A.K., et al. Prevalence of obesity and overweight among the children of the Russian Federation: a multicenter study. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speranskiy]. 2014; 93 (5): 28–31. (in Russian)
21. Permyakova E.Yu. Body mass index percentile standards of Moscow children and adolescents based on WHO data. Part II. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya XXIII. Antropologiya* [Bulletin of Moscow University. Series XXIII. Anthropology]. 2020; (1): 43–50. DOI: <https://doi.org/10.32521/2074-8132.2020.1.039-046> (in Russian)
22. Poryadina G.I., Kovaleva E.A., Scherbakova M.Yu. Problems of prevention of obesity and metabolic syndrome (on data of «school of rational nutrition» for children and adolescents with obesity). *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speranskiy]. 2012; 91 (5): 37–42. (in Russian)
23. Esaulenko I.E., Nastaushcheva T.L., Zhdanova O.A., Minakova O.V. Description of the physical development and diet of schoolchildren in Voronezh. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2017; 86 (4): 85–92. (in Russian)
24. Peterkova V.A., Remizov O.V. Obesity in the childhood. In: *Obesity: Etiology, Pathogenesis, Clinical Aspects*. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006: 312–29. (in Russian)
25. Fedotova T.K., Gorbacheva A.K., Deryabin V.E. Influence of medical, social, domestic and ecological factors on growth of Moscow children. Moscow, 2007. Dep. in VINITI No. 386-V2007: 328 p. (in Russian)
26. Nikityuk B.A. Factors of growth and morphofunctional maturation of the organism. Moscow: Nauka, 1978: 147 p. (in Russian)
27. Kuzawa S.W. Body fat as system. An evolutionary and developmental consideration of the growth and function of body fat. *Am J Phys Anthropol*. 1997; 24: 148.
28. Al-Khudairy L., Loveman E., Colquitt J.L., et al. Diet, physical activity and behavioural interventions for the treatment of overweight or obese adolescents aged 12 to 17 years. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6 (6): CD012691. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012691>
29. Bondareva E.A., Popova E.V., Ketlerova E.S., et al. Physical activity attenuates the effect of the fto t/a polymorphism on obesity-related phenotypes in adult russian males. *Hum Sport Med*. 2019; 19 (3): 119–24. DOI: <https://doi.org/10.14529/hsm190315>
30. Barker D.J.P. Human growth and disease in later life. In: *Nutrition in Pediatrics*. 4th ed. Hamilton, Ontario, Canada: B.C. Decker, 2008: 305–9.
31. Guseva I.M., Borovik T.E., Surzhik A.V., Semyonova N.N., Il'yin A.G., Zvonkova N.G., et al. Evaluation of physical development and nutrition of children aged 1–3, living in Moscow. *Pediatricheskaya farmakologiya* [Pediatric Pharmacology]. 2015; 12 (3): 271–6. (in Russian)
32. Hemachandra A.H., Howards P.P., Furth S.I., et al. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age. Results from the collaborative perinatal project. *Pediatrics*. 2007; 119 (6): 1264–70. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2005-2486>
33. Peng W., Rifas-Shiman S.L., Kramer M.S., et al. Early weight gain, linear growth, and mid-childhood blood pressure: a prospective study in project viva. *Hypertension*. 2016; 67 (2): 301–8. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06635>
34. Netrebenko O.K. Infant origin of obesity. *Lechenie i profilaktika* [Disease Treatment and Prevention]. 2011; (1): 42–9. (in Russian)
35. Scherbakova M.Yu., Poryadina G.I. Modern view of problem of children and adolescent's obesity. *Pediatriya. Zhurnal imeni G.N. Speranskogo* [Pediatrics Journal named after G.N. Speranskiy]. 2012; Vol. 91 (3): 122–30. (in Russian)
36. Ferguson M.A., Gutin B., Le N.A., et al. Effects of exercise training and its cessation on components of insulin resistance syndrome in obese children. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999; 23: 8898–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0800968>
37. Vitebskaya A.V., Pisareva E.A., Popovich A.V. Lifestyle in children and adolescents with obesity: results of the survey of patients and their parents. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2016; 13 (2): 33–40. (in Russian)

Для корреспонденции

Бурляева Екатерина Александровна – кандидат медицинских наук, заведующий КДЦ «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент кафедры гигиены питания и токсикологии 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) 916-10-61
 E-mail: dr.burlyaeva@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-9290-0185>

Бурляева Е.А.^{1,2}, Прунцева Т.А.¹, Короткова Т.Н.¹, Семенов М.М.¹

Фактическое питание и пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела

Nutrition and nutritional status of underweight patients

Burlyaeva E.A.^{1,2}, Prunceva T.A.¹, Korotkova T.N.¹, Semenov M.M.¹

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 of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

Недостаточная масса тела – одно из проявлений нарушений пищевого статуса. Болезни, связанные с недостаточностью питания, обнаруживаются у 10–12% населения.

Цель работы – изучение пищевого статуса и фактического питания у пациентов с недостаточной массой тела.

Материал и методы. В исследование были включены 48 женщин в возрасте $31,4 \pm 11,8$ года, с индексом массы тела $< 18,5$ кг/м². Исследование компонентного состава тела проводили с использованием биоимпедансометрии. При помощи компьютерной программы «Оценка питания» оценивали фактическое питание методом частотного анализа и физическую активность, а также определяли биохимические показатели крови.

Результаты. У 93,8% пациенток показатели жировой массы были ниже средних популяционных величин, при этом недостаток скелетно-мышечной массы имели только 50,0% женщин, а у 10,4% скелетно-мышечная масса превышала средние величины. Энергетическая ценность суточного рациона у пациенток составила 1982 ± 282 ккал, а суточные энергозатраты – 2158 ± 255 ккал. В струк-

Финансирование. Научно-исследовательская работа проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы поисковых научных исследований (тема № 0410-2020-0004).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Бурляева Е.А., Прунцева Т.А., Короткова Т.Н., Семенов М.М. Фактическое питание и пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 77–84. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-77-84>

Статья поступила в редакцию 07.10.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. Research was carried out at the expense of subsidies for the implementation of a state task within the framework of the Exploratory Research Program (topic No. 0410-2020-0004).

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

For citation: Burlyaeva E.A., Prunceva T.A., Korotkova T.N., Semenov M.M. Nutrition and nutritional status of underweight patients. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 77–84. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-77-84> (in Russian)

Received 07.10.2021. **Accepted** 26.10.2021.

туре рациона питания преобладали жиры ($42,0 \pm 10,5\%$ по калорийности) и отмечался существенный недостаток общих углеводов ($39,9 \pm 10,4\%$ по калорийности) и пищевых волокон. Рекомендуемый уровень потребления жиров был превышен у 92,9% пациенток. Недостаточное потребление углеводов отмечалось также у 92,9% пациенток. У большинства пациенток потребление калия, кальция, магния, железа, витаминов группы В не достигало рекомендуемых норм, при этом потребление натрия и фосфора было избыточным. Дисбаланс поступления пищевых веществ отразился на биохимических показателях крови в гиперхолестеринемии (у 41,7% пациенток) и гипертриглицеридемии (31,3%), пониженных концентрациях кальция (у 30,0% обследованных), железа (12,8%) и витамина D (52,2%).

Заключение. Таким образом, для пациентов с недостаточной массой тела требуются коррекция рациона питания и диспансерное наблюдение с определенным компонентного состава тела и биохимических параметров, в частности жирового и мышечного компонентов массы тела, показателей липидного обмена, обеспеченности макро- и микронутриентами с целью выработки тактики лечения и профилактики алиментарно-зависимых заболеваний, сочетанных со сниженной массой тела.

Ключевые слова: недостаточная масса тела, пищевой статус, антропонурициология, состав тела, рацион питания

Insufficient body weight is one of the manifestations of nutritional disorders. Diseases associated with malnutrition occur in 10–12% of the population.

The aim of the work was to study indicators of nutritional status and actual nutrient intake in patients with insufficient body weight.

Material and methods. The study included 48 women aged 31.4 ± 11.8 years, with a body mass index below 18.5 kg/m^2 . The body composition was estimated by bioelectrical impedance analysis. Nutrient intake was assessed using food frequency questionnaire, physical activity was evaluated by the survey method, using the computer program "Evaluation of nutrition", also blood biochemical parameters were determined.

Results. Body fat mass was below average values in 93.8% of patients, while only 50.0% of women had a skeletal muscle deficiency, and 10.4% surveyed had skeletal muscle mass above average values. The energy value of the daily diet was $1982 \pm 282 \text{ kcal}$, and daily energy expenditure was $2158 \pm 255 \text{ kcal}$. In the structure of the diet, fats prevailed ($42.0 \pm 10.5\%$ of daily calorie intake) and there was a significant lack of total carbohydrates ($39.9 \pm 10.4\%$ of daily calorie intake) and dietary fiber. Fat intake was exceeded in 92.9% of patients. Insufficient carbohydrate intake was also observed in 92.9% of patients. In most patients, daily intake of potassium, calcium, magnesium, iron, B vitamins did not reach the recommended level, while sodium and phosphorus intake was excessive. The nutrient intake imbalance affected blood biochemical parameters in hypercholesterolemia (in 41.7% of patients) and hypertriglyceridemia (31.3%), and decreased calcium (30.0%), iron (12.8%) and vitamin D (52.2%) levels.

Conclusion. Thus, for underweight patients, correction of the diet and dispensary observation is required to determine body composition and biochemical parameters, in particular, the fat and muscle components of the body weight, lipid metabolism indicators, the supply with macro- and micronutrients in order to develop treatment and prevention tactics of diet-related diseases, combined with reduced body weight.

Keywords: low body weight, nutritional status, anthroponutriciology, body composition, diet

Недостаточная масса тела – одно из проявлений нарушений пищевого статуса. Ограничения в питании и снижению массы тела ниже нормальных показателей часто сопутствуют заболевания желудочно-кишечного тракта и эндокринной системы, психические расстройства и расстройства поведения [1–6], которые могут как приводить к недостаточной массе тела, так и быть ее следствием.

По данным Росстата, на 2018 г. недостаточная масса тела зафиксирована у 0,7% мужчин и 1,9% женщин [7]. Не вызывает сомнений, что недостаточность питания имеет серьезные последствия как для здоровья

в целом, так и для восстановления после болезни или хирургического вмешательства. Болезни, связанные с недостаточностью питания, выявляются у 10–12% населения. Молодые люди стремятся отвечать требованиям моды, резко и неоправданно ограничивают себя в пище или вовсе отказываются от нее, более подвержены анорексии, последствия которой очень тяжелы и требуют разностороннего воздействия со стороны медицинского персонала [4, 8]. Кроме того, по данным ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», частота случаев анорексии имеет взаимосвязь с конституцией пациента. Большое внимание изучению особенностей физиче-

ского и пищевого статусов разных групп населения с учетом многочисленных факторов изменчивости уделяли российские ученые. Д.А. Ждановым, Б.А. Никитюком, А.А. Покровским проведены многочисленные оригинальные исследования, изданы статьи и монографии, посвященные теме антропонуриологии. На сегодняшний день метод конституциональной диагностики актуален в клинической практике, так как позволяет определить предрасположенность к формированию и развитию некоторых нозологических форм на основе комплексного антропометрического анализа. Наиболее распространенным составляющим такого метода является определение индекса массы тела (ИМТ) [9, 10].

Обеспечение оптимального питания как одного из факторов формирования здорового образа жизни и приведение режима и структуры питания в соответствие с физиологическими потребностями человека требует комплексных решений в части обеспечения и систематизации питания. Для изучения механизмов развития алиментарно-зависимых заболеваний и для дальнейшего определения рисков их развития у лиц с недостаточностью питания требуется выявление биомаркеров нарушений пищевого статуса.

Цель работы – изучение показателей пищевого статуса и фактического питания у пациентов с недостаточной массой тела.

Материал и методы

В исследование были включены 48 женщин с недостаточной массой тела I–III степени (возраст – 31,4±11,8 года), у всех обследуемых ИМТ <18,5 кг/м².

Критерии исключения: наличие медицинской документации, подтверждающей хирургические вмешательства на желудочно-кишечном тракте, заболевания желудочно-кишечного тракта в период обострения, онкологические заболевания.

Применение антропометрического метода при оценке риска развития алиментарно-зависимых заболеваний основывается на конституциональных особенностях пациентов. Для проведения антропонуриологической диагностики были выбраны нетрудоемкие исследования, реализуемые в клинической практике при обследовании пациентов в амбулаторных условиях. Измерение антропометрических показателей проводили по стандартным методикам: длину тела (ДТ) измеряли на ростомере «BSM370» (InBody, Южная Корея) с точностью до 0,5 см, массу тела (МТ) определяли с точностью до 0,1 кг во время биоимпедансного анализа состава тела. Соответствие МТ и ДТ оценивали по показателю ИМТ, который рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{МТ} / \text{ДТ}^2 \text{ (кг/м}^2\text{)}.$$

В соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения недостаточная масса тела определяется при показателях ИМТ <18,5 кг/м². Ис-

следование компонентного состава тела проводили с использованием метода биоимпедансометрии на мультиспектральном анализаторе «InBody 770» (InBody, Южная Корея). Определяли количество жировой массы, скелетно-мышечной массы (в абсолютных и в относительных величинах), общей, внутри- и внеклеточной жидкости. Исследование проводили натощак или не ранее чем через 2 ч после приема пищи и/или жидкости, в положении стоя [11, 12]. Величину основного обмена (ВОО) рассчитывали по формуле Миффлина–Сан Жеора (МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации»).

При помощи компьютерной программы «Оценка питания» (ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», зарегистрирована Российским агентством по патентам и товарным знакам 09.02.2004 № 2004610397) оценивали фактическое питание методом частотного анализа и физическую активность – опросным методом. Полученные результаты позволяют дать количественную и качественную характеристику рациона пациента по основным пищевым веществам, витаминам и минеральным веществам.

Биохимические показатели крови определяли на биохимическом анализаторе, концентрацию витамина D [25(OH)D] – иммуноферментным анализом.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы MS Excel 2007 и Statistica 10. Нормальность распределения признаков оценивали по абсолютным значениям и стандартной ошибке асимметрии и эксцесса, данные представлены в формате $M \pm \sigma$, где M – среднее арифметическое, σ – стандартное отклонение, медианные значения (Me), минимальное и максимальное значение (min, max).

Результаты и обсуждение

По результатам исследования, недостаточная масса тела I степени (ИМТ 17–18,5 кг/м²) была выявлена у 20,8% пациенток, II степени (ИМТ 16–17 кг/м²) – у 35,4% и III степени (ИМТ <16 кг/м²) – 43,8%. У большинства пациенток снижение массы тела происходило преимущественно за счет жирового компонента. У 93,8% пациенток показатели жировой массы были ниже средних величин, характерных для Московского региона [13], при этом недостаток скелетно-мышечной массы выявлялся только у половины обследованных, а у каждой 10-й женщины показатели скелетно-мышечной массы были выше средних в популяции величин (табл. 1). Такие результаты в большинстве случаев можно объяснить стремлением самих пациенток снижать массу тела преимущественно за счет жирового компонента. Более 50% обследуемых женщин имели признаки, характерные для астенического типа телосложения. Ранее в исследованиях было показано, что среди страдающих анорексией пациентов в 60% случаев встречаются представители астенического соматотипа и в 40% случаев нормостенического соматотипа [9].

Таблица 1. Антропометрические показатели и показатели компонентного состава тела у пациенток с недостаточной массой тела (n=48)

Table 1. Anthropometric indicators and body composition in patients with insufficient body weight (n=48)

Показатель Indicator	Me	M±σ	Min	Max	Средние величины в популяции, характерные для этой возрастной группы [13] Average values in the population, typical for this age group [13]	Доля пациентов (%) с показателем The proportion of patients (%) with an indicator		
						ниже средних величин below average	соответствует средним величинам corresponding to average	выше средних величин above average
ДТ, см / Height, cm	166,0	167,2±7,0	156,0	193,0	161–169	16,7	54,2	29,2
Масса тела, кг / Body weight, kg	45,5	45,4±6,1	25,8	61,0	55,9–71,5	93,8	6,3	0,0
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ²	16,5	16,2±1,7	9,6	18,4	20,6–26,1	100,0	0,0	0,0
Скелетно-мышечная масса, кг Skeletal muscle mass, kg	19,3	19,9±2,7	12,0	26,6	19,3–23,4	50,0	39,6	10,4
Скелетно-мышечная масса, % по массе тела / Skeletal muscle mass, % of body weight	43,7	44,0±2,8	36,6	50,5	30,2–37,2	0,0	2,1	97,9
Жировая масса, кг / Fat mass, kg	7,9	8,3±3,0	0,9	14,5	13,3–24,8	93,8	6,3	0,0
Жировая масса, % по массе тела Fat mass, % of body weight	18,1	17,5±5,0	3,0	29,3	23,9–35,5	91,7	8,3	0,0
Общая жидкость, кг Total body water, kg	26,6	27,4±3,5*	17,5	36,9	30,2–35,2	79,2	18,8	2,1
Внутриклеточная жидкость, кг Intracellular fluid, kg	16,5	16,8±2,1*	10,7	21,1	16,8–19,6	54,2	35,4	10,4
Внеклеточная жидкость, кг Extracellular fluid, kg	10,2	10,5±1,4*	6,8	15,8	12,2–14,7	89,6	8,3	2,1
ВОО, ккал/сут Basal metabolic rate, kcal/day	1202	1198±99	1032	1542	1337–1392	93,8	4,2	2,1
ВОО в расчете на 1 кг массы тела, ккал/сут / Basal metabolic rate per 1 kg of body weight, kcal/day	26,1	26,7±3,1	21,5	40,0	21,6 [14]	0	2,1	97,9
ВОО в расчете на 1 кг скелетно-мышечной массы, ккал/сут Basal metabolic rate per 1 kg of skeletal muscle mass, kcal/day	59,2	62,6±14,3	51,6	149,1	–	–	–	–

Примечание. * – показатели, обнаружившие высокие корреляционные связи с абсолютным показателем скелетно-мышечной массы ($r=0,9$ при $p<0,05$). Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Note. * – indicators that showed high correlation with the absolute indicator of skeletal muscle mass ($r=0.9$ at $p<0.05$).

Проведенный корреляционный анализ показал, что наиболее сильные взаимосвязи наблюдались между водными секторами организма (общая, внутриклеточная и внеклеточная жидкости) и абсолютными показателями скелетно-мышечной массы. Такие результаты были ожидаемыми, поскольку жировая ткань слабо гидратирована. В самих адипоцитах содержание воды составляет 5–10%, в жировой ткани в целом, учитывая межклеточное пространство, – до 30%, в то время как содержание воды в безжировой массе тела у здоровых взрослых людей составляет 73,2% [13]. Установлено, чем выше абсолютный показатель скелетно-мышечной массы, тем выше значение водных секторов организма, об этом свидетельствуют коэффициенты корреляции между этими показателями. Абсолютный показатель ВОО был существенно ниже средних величин в популяции, характерных для этой возрастной группы, что ожидаемо при сниженной массе тела. ВОО в расчете на 1 кг массы тела оказалась существенно выше в срав-

нении с общепопуляционным показателем (см. табл. 1). У обследуемых пациенток средняя ВОО в расчете на 1 кг массы тела (26,6±2,7 ккал/кг в сутки) была выше, чем у женщин с нормальной массой тела схожей возрастной группы (22,2±1,2 ккал/кг в сутки). ВОО в расчете на 1 кг скелетно-мышечной массы у обследуемых пациенток также была выше, чем у женщин с нормальной массой тела (60,2±6,6 против 55,9±4,9 ккал/кг в сутки).

Анализ фактического питания выявил, что средний показатель энергетической ценности суточного рациона пациенток находился на нижней границе нормы физиологических потребностей в энергии (табл. 2), а у 42,9% был ниже рекомендованных норм. Все пациентки являлись работниками преимущественно умственного труда или студентами, однако все обследованные ежедневно имели дополнительную физическую активность по 30–60 мин – занятия в фитнес-клубе, упражнения дома или пробежка на улице. По результатам оценки физической активности и расчета ВОО показатель су-

Таблица 2. Химический состав и энергетическая ценность суточного рациона питания пациенток с недостаточной массой тела (n=14)

Table 2. The chemical composition and energy value of the daily diet of underweight patients (n=14)

Показатель Indicator	Me	M±σ	Min	Max	Нормы потребления* Recommended daily intake*
Энергетическая ценность, ккал / Energy value, kcal	1995	1982±282	1453	2436	1900–2600
Белок, г / Protein, g	74,1	73,7±13,8	47,2	92,2	67–72
Белок, % по калорийности / Protein, % of daily calorie intake	14,2	14,9±2,3	11,9	19,9	13–14
Общий жир, г / Total fat, g	92,3	91,5±21,8	51,5	127,4	63–73
Общий жир, % по калорийности / Total fat, % of daily calorie intake	40,2	42,0±10,5	23,6	60,5	30
НЖК, г / SFA, g	34,1	33,0±6,4	22,1	45,7	–
НЖК, % по калорийности / SFA, % of daily calorie intake	14,7	15,2±3,6	9,0	21,9	10
ПНЖК, г / PUFA, g	16,7	18,0±7,8	4,7	35,1	–
ПНЖК, % по калорийности / PUFA, % of daily calorie intake	7,4	8,2±3,6	2,2	16,7	6–10
n-6 ПНЖК, г / n-6 PUFA, g	15,2	16,3±7,1	3,8	31,8	–
n-6 ПНЖК, % по калорийности / n-6 PUFA, % of daily calorie intake	6,7	7,4±3,2	1,7	15,1	5–8
n-3 ПНЖК, г / n-3 PUFA, g	1,9	2,1±0,8	1,0	3,5	–
n-3 ПНЖК, % по калорийности / n-3 PUFA, % of daily calorie intake	0,9	1,0±0,4	0,4	1,7	1–2
Холестерин, мг / Cholesterol, mg	299	305±136	120	579	<300
Общие углеводы, г / Total carbohydrates, g	186	198±59	109	297	266–314
Общие углеводы, % по калорийности Total carbohydrates, % of daily calorie intake	37,3	39,9±10,4	24,2	59,6	56–57
Пищевые волокна, г / Dietary fiber, g	6,2	6,6±3,1	2,0	12,3	20–25
Моно- и дисахариды, г / Mono- and disaccharides, g	93,4	100,7±34,1	53,9	177,1	–
Добавленный сахар, г / Added sugar, g	50,9	51,2±27,7	10,4	109,6	–
Добавленный сахар, % по калорийности Added sugar, % of daily calorie intake	10,1	10,5±5,7	1,8	22,4	<10
Крахмал, г / Starch, g	101,7	97,3±41,0	38,6	199,5	–
Натрий, г / Sodium, g	2,9	3,2±1,3	1,9	6,7	1,3
Калий, мг / Potassium, mg	2468	2604±841	1405	4094	3500
Кальций, мг / Calcium, mg	818	882±348	314	1558	1000
Магний, мг / Magnesium, mg	285	289±81	164	465	420
Фосфор, мг / Phosphorus, mg	1244	1244±263	789	1602	700
Железо, мг / Iron, mg	13,7	14,7±4,5	7,0	25,4	18
Витамин А, мкг рет. экв. / Vitamin A, µg retinol equivalent	935	1341±1107	370	3877	800
Витамин В ₁ , мг / Vitamin B ₁ , mg	0,8	0,8±0,3	0,4	1,6	1,5
Витамин В ₂ , мг / Vitamin B ₂ , mg	1,3	1,3±0,4	0,7	2,1	1,8
Ниацин, мг / Niacin, mg	13,1	12,6±4,1	4,6	19,1	20 мг ниацин экв.
Витамин С, мг / Vitamin C, mg	82,5	108,3±56,7	37,1	209,3	100

Примечание. * – Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». НЖК – насыщенные жирные кислоты; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

Note. * – MR 2.3.1.0253-21 «Norms of physiological requirements in energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation». SFA – saturated fatty acids; PUFA – polyunsaturated fatty acids.

точных энерготрат определялся на уровне 2158±255 ккал. У 92,9% пациенток поступление энергии за счет жиров превышало рекомендуемое, при этом отмечался существенный недостаток общих углеводов, а у 50,0% потребление белка превышало рекомендуемый уровень. Сниженное потребление пищевых волокон выявлено у всех пациенток. Такое перераспределение в структуре потребления основных пищевых веществ прослеживается и у населения России в целом. Изучение изменений в питании за прошедшие 100 лет показало, что отмечается уменьшение в рационе пищевых продуктов, являющихся источником углеводов, и увеличение потребления пищевых продуктов животного происхождения [15]. У 92,9% пациенток потребление насыщенных жирных кислот (НЖК)

было выше рекомендованных 10% по калорийности, у 42,9% обследованных поступление с рационом холестерина превышало рекомендуемый уровень, и у стольких же пациенток потребление добавленного сахара было выше рекомендованных 10% по калорийности.

У 71,4% пациенток отмечено потребление калия и кальция ниже рекомендуемых норм, у 92,9% – магния, у 78,6% – железа, у 85,7–92,9% – витаминов В₂ и В₁, у 100% – ниацина, у 57,1% – витамина С, у 35,7% – витамина А. При этом у всех пациенток с недостаточной массой тела выявлено избыточное потребление натрия и фосфора. Молярное соотношение поступления кальция и фосфора в организм определялось как 0,55:1 при оптимальном для усвоения кальция свыше 1:1.

Таблица 3. Биохимические показатели крови пациенток с недостаточной массой тела

Table 3. Blood biochemical parameters in underweight patients

Показатель Indicator	Me	M±σ	Min	Max	Доля пациентов (%) с показателями The proportion of patients (%) with an indicator		
					ниже нормы below normal	в пределах нормы corresponding to norm	выше нормы above normal
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	132	132±12	110	160	4,2	91,6	4,2
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	75,0	74,2±5,8	61,0	83,0	9,5	90,5	0,0
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	46,1	46,6±3,1	39,0	52,0	0,0	87,5	12,5
Холестерин общий, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,8	4,9±1,1	3,1	7,1	0,0	58,3	41,7
Холестерин ЛПНП, ммоль/л / LDL cholesterol, mmol/l	2,57	2,69±0,74	1,61	3,91	0,0	87,5	12,5
Холестерин ЛПВП, ммоль/л / HDL cholesterol, mmol/l	1,71	1,68±0,34	1,13	2,40	0,0	93,8	6,2
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	0,78	0,84±0,29	0,37	1,34	0,0	68,7	31,3
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	4,1	4,2±1,7	0,8	10,3	17,6	79,4	2,9
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	67	70±11	49	100	0,0	97,4	2,6
Мочевая кислота, мкмоль/л / Uric acid, μmol/l	199	208±46	123	305	3,8	96,2	0,0
Креатинкиназа, ЕД/л / Creatine kinase, U/l	66	84±68	29	321	12,5	81,3	6,3
Железо, мкмоль/л / Iron, μmol/l	14,6	15,1±6,2	4,1	28,9	12,8	82,1	5,1
Трансферрин, г/л / Transferrin, g/l	2,7	2,6±0,5	1,7	3,5	0,0	93,8	6,3
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/ml	24,8	35,3±35,3	10,3	132,2	0,0	100,0	0,0
Кальций, ммоль/л / Calcium, mmol/l	2,4	2,2±0,4	1,2	2,6	9,1	90,9	0,0
Кальций ионизированный, ммоль/л / Ionized calcium, mmol/l	1,2	1,2±0,1	0,9	1,3	30,0	70,0	0,0
25(OH)D, нг/мл / 25(OH)D, ng/ml	28,2	29,2±11,8	11,4	59,5	52,2	47,8	0,0

Примечание. ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности.

Note. LDL – low-density lipoprotein; HDL – high-density lipoprotein.

Анализ результатов биохимического исследования (табл. 3) выявил пониженную концентрацию витамина D более чем у половины пациенток с недостаточной массой тела. Такие результаты согласуются с данными по популяции в целом. Согласно результатам проведенного в России исследования, у 84,3% добровольцев зарегистрирован низкий показатель содержания витамина D в крови [16].

Важно отметить, что гиперхолестеринемия была выявлена примерно у 40% пациенток, повышенная концентрация триглицеридов у каждой 3-й женщины, а холестерина липопротеинов низкой плотности – у каждой 8-й. Такие показатели согласуются с полученными в ходе исследования данными об избыточной квоте жиров в рационе питания пациенток.

В сыворотке крови определялись пониженные уровни общего (у 9,1%) и ионизированного (у 30,0%) кальция, что ожидаемо на фоне сниженного потребления кальция с пищей (см. табл. 2). Такие показатели в совокупности с недостаточной обеспеченностью организма витамином D и избыточным потреблением фосфора повышают риск развития остеопороза у пациентов с недостаточной массой тела.

Недостаточное потребление железа в совокупности со сниженным поступлением витамина С с пищей (см. табл. 2) проявилось пониженным содержанием железа в крови у 12,8% обследованных пациенток.

В целом результаты проведенных исследований свидетельствуют о несбалансированности рациона питания

у пациенток с недостаточной массой тела. При этом у всех пациенток потребление белка с рационом было достаточным. У 50,0% женщин скелетно-мышечная масса соответствовала или превышала среднюю величину в популяции, характерную для их возрастной группы. Биохимические показатели белкового обмена находились в пределах нормы более чем в 88% случаев. Это свидетельствует о том, что рацион пациенток с недостаточной массой тела в большинстве случаев обеспечивал физиологические потребности организма в белке.

На фоне сниженного потребления углеводов (Me = 185,7 г/сут) и увеличенного потребления в рационе жиров (Me = 92,3 г/сут) отмечалось снижение доли жировой массы у 92% пациенток. Это может объясняться тем, что на осуществление энергетической функции организма в первую очередь расходуются жиры. Повышенные концентрации в крови общего холестерина и триглицеридов могут объясняться избыточным потреблением жиров, преимущественно за счет НЖК.

Заключение

Масса тела обследованных пациенток снижена преимущественно за счет жирового компонента. ВОО в расчете на 1 кг массы тела и в расчете на 1 кг скелетно-мышечной массы выше аналогичных величин, выявленных у женщин с нормальной массой тела. Энергетиче-

ская ценность суточного рациона была ниже энерготрат. В структуре рациона питания преобладали жиры и отмечался существенный недостаток общих углеводов и пищевых волокон. У большинства пациенток потребление калия, кальция, магния, железа, витаминов группы В не достигало рекомендуемых норм, при этом потребление натрия и фосфора было избыточным. Дисбаланс поступления пищевых веществ отразился на биохимических показателях крови в гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, пониженных концентрациях кальция, железа и витамина D.

Таким образом, для пациентов с недостаточной массой тела требуется индивидуальная коррекция рациона питания, зачастую с увеличением квоты углеводов, преимущественно за счет сложных углеводов, и диспансерное наблюдение с определением компонентного состава тела и биохимических параметров, в частности жирового и мышечного компонентов массы тела, показателей липидного обмена, обеспеченности макро- и микронутриентами с целью выработки тактики лечения и профилактики алиментарно-зависимых заболеваний.

Сведения об авторах

Бурляева Екатерина Александровна (Ekaterina A. Burlyaeva) – кандидат медицинских наук, заведующий КДЦ «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», доцент кафедры гигиены питания и токсикологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: dr.burlyaeva@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-9290-0185>

Прунцева Тамара Александровна (Tamara A. Prunceva) – врач-терапевт КДЦ «Здоровое и спортивное питание» ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tomulka@list.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6943-8519>

Короткова Татьяна Николаевна (Tatiana N. Korotkova) – кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией клинической биохимии, аллергологии и иммунологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: tntisha@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3684-9992>

Семенов Мурадин Мудалифович (Muradin M. Semenov) – научный сотрудник лаборатории спортивной антропологии и нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии» (Москва, Российская Федерация)

E-mail: muradin-81@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8039-529X>

Литература

- Атаманов В.М., Демичева Т.П., Ивашова Е.С. Психосоматические и органические причины кахексии // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016. № 3 (127). С. 56. DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-262-266>
- Клочкова И.С., Астафьева Л.И., Кадашев Б.А., Сиднева Ю.Г., Калинин П.Л. Патогенетические аспекты синдрома кахексии // Ожирение и метаболизм. 2020. Т. 17, № 1. С. 33–40. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10173>
- Захарова Л.И. Нервная анорексия: распространенность, критерии диагностики и психосоматические соотношения (обзор) // Научные результаты биомедицинских исследований. 2019. Т. 5, № 1. С. 108–121. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-8>
- Golubnitschaja O., Liskova A., Koklesova L., Samec M., Biringer K., Büsselberg D. et al. Caution, «normal» BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight – EPMA Position Paper 2021 // EPMA J. 2021. Vol. 12, N 3. P. 243–264. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00251-4>
- Lowe M. R., Piers A. D., Benson L. Weight suppression in eating disorders: a research and conceptual update // Curr. Psychiatry Rep. 2018. Vol. 20, N 10. P. 80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0955-2>
- Do J.G., Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: a cross-sectional study in Korean population // Sci. Rep. 2019. Vol. 9, N 1. Article ID 14308. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50488-3>
- Федеральная служба государственной статистики. Выборочное наблюдение рациона питания населения. URL: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (дата обращения: 18.11.2020)
- Тутельян В.А. Здоровое питание для общественного здоровья // Общественное здоровье. 2021. Т. 1, № 1. С. 56–64. DOI: <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-1-56-64>
- Никитюк Д.Б. Антропонутициология: развитие идей основоположников нового научного направления // Вопросы питания. 2020. Т. 89, № 4. С. 82–88. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10044>
- Kaufmann L.K., Moergeli H., Milos G.F. Lifetime weight characteristics of adult in patients with severe anorexia nervosa: maximal lifetime BMI predicts treatment outcome // Front. Psychiatry. 2021. Vol. 12. Article ID 682952. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.682952>
- Тутельян В.А., Никитюк Д.Б., Клочкова С.В., Алексеева Н.Т., Погонченкова И.В., Рассулова М.А. и др. Использование метода комплексной антропометрии в спортивной и клинической практике. Москва : Спорт, 2018. ISBN 978-5-9500179-9-5.
- Lebiedowska A., Hartman-Petrycka M., Włóńska-Fajfrowska B. How reliable is BMI? Bioimpedance analysis of body composition in underweight, normal weight, overweight, and obese women // Ir. J. Med. Sci. 2021. Vol. 190, N 3. P. 993–998. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02403-3>

13. Руднев С.Г., Соболева Н.П., Стерликов С.А., Николаев Д.В., Старунова О.А., Черных С.П. и др. Биоимпедансное исследование состава тела населения России. Москва : РИО ЦНИИ-ОИЗ, 2014. 493 с. ISBN 5-94116-018-6.
14. Судаков К.В. Нормальная физиология. Москва : Медицинское информационное агентство, 2006. С. 75–78. ISBN 5894812941.
15. Бурляева Е.А., Камбаров А.О., Никитюк Д.Б. Изменение структуры питания населения России за 100 лет // Клиническое питание и метаболизм. 2020. Т. 1, № 1. С. 17–26. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit21188>
16. Суплотова Л.А., Авдеева В.А., Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Трошина Е.А. Дефицит витамина D в России: первые результаты регистрового неинтервенционного исследования частоты дефицита и недостаточности витамина D в различных географических регионах страны // Проблемы эндокринологии. 2021. Т. 67, № 2. С. 84–92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736>

References

1. Atamanov V.M., Demicheva T.P., Ivashova E.S. Psychosomatic and organic causes of cachexia. *Exsperimental'naya i klinicheskaya gastroenterologiya* [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2016; 3 (127): 56. DOI: <https://doi.org/10.18821/0023-2149-2018-96-3-262-266> (in Russian)
2. Klochkova I.S., Astaf'eva L.I., Kadashev B.A., Sidneva Yu.G., Kalinin P.L. Pathogenetic aspects of cachexia syndrome. *Ozhirenie i metabolism* [Obesity and Metabolism]. 2020; 17 (1): 33–40. DOI: <https://doi.org/10.14341/omet10173> (in Russian)
3. Zakharova L.I. Anorexia nervosa: prevalence, diagnostic criteria and psychosomatic relationships (review). *Nauchnye rezultaty biomeditsinskikh issledovaniy* [Scientific Results of Biomedical Research]. 2019; 5 (1): 108–21. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-8> (in Russian)
4. Golubnitschaja O., Liskova A., Koklesova L., Samec M., Biringer K., Büsselberg D., et al. Caution, «normal» BMI: health risks associated with potentially masked individual underweight – EPMA Position Paper 2021. *EPMA J.* 2021; 12 (3): 243–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13167-021-00251-4>
5. Lowe M. R., Piers A. D., Benson L. Weight suppression in eating disorders: a research and conceptual update. *Curr Psychiatry Rep.* 2018; 20 (10): 80. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0955-2>
6. Do J.G., Park C.H., Lee Y.T., Yoon K.J. Association between underweight and pulmonary function in 282,135 healthy adults: a cross-sectional study in Korean population. *Sci Rep.* 2019; 9 (1): 14308. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-50488-3>
7. Federal State Statistics Service. Selective observation of the diet of the population. URL: https://rosstat.gov.ru/free_doc/new_site/food18/index.html (date of access November 18 2020) (in Russian)
8. Tutelyan V.A. Healthy food for public health. *Obshchestvennoe zdorov'e* [Public Health]. 2021; 1 (1): 56–64. DOI: <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2021-1-1-56-64> (in Russian)
9. Nikityuk D.B. Anthroponutriciology: the development of the ideas of the founders of a new scientific direction. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (4): 82–8. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10044> (in Russian)
10. Kaufmann L.K., Moergeli H., Milos G.F. Lifetime weight characteristics of adult in patients with severe anorexia nervosa: maximal lifetime BMI predicts treatment outcome. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 682952. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.682952>
11. Tutelyan V.A., Nikityuk D.B., Klochkova S.V., Alekseeva N.T., Pogonchenkova I.V., Rassulova M.A., et al. Using the method of complex anthropometry in sports and clinical practice. Moscow: Sport, 2018. ISBN 978-5-9500179-9-5. (in Russian)
12. Lebidowska A., Hartman-Petrycka M., Błońska-Fajfrowska B. How reliable is BMI? Bioimpedance analysis of body composition in underweight, normal weight, overweight, and obese women. *Ir J Med Sci.* 2021; 190 (3): 993–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02403-3>
13. Rudnev S.G., Soboлева N.P., Sterlikov S.A., et al. Bioimpedance study of the body composition in Russian population. Moscow: RIO TsNII OIZ, 2014: 493 p. ISBN 5-94116-018-6. (in Russian)
14. Sudakov K.V. Normal physiology. Moscow: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2006: 75–8. ISBN 5894812941. (in Russian)
15. Burlyayeva E.A., Kambarov A.O., Nikityuk D.B. Changes in the nutritional structure of the population of Russia for 100 years. *Klinicheskoe pitanie i metabolism* [Clinical Nutrition and Metabolism]. 2020; 1 (1): 17–26. DOI: <https://doi.org/10.36425/clinnutrit21188> (in Russian)
16. Suplotova L.A., Avdeeva V.A., Pigarova E.A., Rozhinskaya L.Y., Troshina E.A. Vitamin D deficiency in Russia: the first results of a registered, non-interventional study of the frequency of vitamin D deficiency and insufficiency in various geographic regions of the country. *Problemy endokrinologii* [Problems of Endocrinology]. 2021; 67 (2): 84–92. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl12736> (in Russian)

Для корреспонденции

Космуратова Райкуль Насреддиновна – PhD докторант
 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет
 имени Марата Оспанова»

Адрес: 030019, Республика Казахстан, г. Актобе,
 ул. Маресьева, д. 68

Телефон: (7132) 53-42-80

E-mail: kosmuratova.raikul@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9779-2558>

Космуратова Р.Н.¹, Кудабаяева Х.И.¹, Гржибовский А.М.²⁻⁵, Керимкулова А.С.⁶,
 Базаргалиев Е.Ш.¹

Связь лептина с антропометрическими характеристиками, дислипидемией и углеводным обменом у взрослых в казахской популяции

Association of leptin
 with anthropometric indexes,
 dyslipidemia and carbohydrate
 metabolism in Kazakh adults

Kosmuratova R.N.¹, Kudabayeva Kh.I.¹,
 Grjibovski A.M.²⁻⁵, Kerimkulova A.S.⁶,
 Bazargaliyev Ye.Sh.¹

¹ Некоммерческое акционерное общество «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова», 030019, г. Актобе, Республика Казахстан

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 163000, г. Архангельск, Российская Федерация

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», 163002, г. Архангельск, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М.К. Аммосова», 677000, г. Якутск, Российская Федерация

⁵ 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

⁶ Кыргызская государственная медицинская академия имени И.К. Ахунбаева, 720020, г. Бишкек, Кыргызская Республика

¹ West Kazakhstan Marat Ospanov State Medical University, 030019, Aktobe, Republic of Kazakhstan

² Northern State Medical University, 163069, Arkhangelsk, Russian Federation

³ Northern (Arctic) Federal University, 163002, Arkhangelsk, Russian Federation

⁴ North-Eastern Federal University, 677000, Yakutsk, Russian Federation

⁵ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation (Sechenov University), 119991, Moscow, Russian Federation

⁶ I.K. Akhunbaev Kyrgyz State Medical Academy, 720020, Bishkek, Kyrgyz Republic

Финансирование. Работа проведена в рамках грантового финансирования научно-исследовательских работ НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова»

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Космуратова Р.Н., Кудабаяева Х.И., Гржибовский А.М., Керимкулова А.С., Базаргалиев Е.Ш. Связь лептина с антропометрическими характеристиками, дислипидемией и углеводным обменом у взрослых в казахской популяции // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 85–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-85-91>

Статья поступила в редакцию 08.09.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The work was conducted in the framework of grant funding by West Kazakhstan Medical University named after Marat Ospanov.

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

For citation: Kosmuratova R.N., Kudabayeva Kh.I., Grjibovski A.M., Kerimkulova A.S., Bazargaliyev Ye.Sh. Association of leptin with anthropometric indexes, dyslipidemia and carbohydrate metabolism in Kazakh adults. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 85–91. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-85-91> (in Russian)

Received 08.09.2021. **Accepted** 26.10.2021.

Лептин играет важную роль в пищевом поведении, центральным действием данного гормона является регуляция аппетита и энергетических затрат. В свете развития нового научного направления – антропонутициологии – стало актуально изучение связи между регуляцией энергетического обмена с учетом конституциональных особенностей и антропометрическими параметрами.

Цель исследования – изучение взаимосвязей между уровнем лептина в сыворотке крови и индексом массы тела (ИМТ), а также показателями липидного профиля, углеводного обмена у взрослых лиц в казахской популяции.

Материал и методы. Выборка проспективного исследования составила 109 лиц в возрасте 18–60 лет, которые были разделены в зависимости от ИМТ на 5 групп, рандомизированных по возрасту и полу. Измеряли антропометрические параметры и биохимические показатели: концентрацию лептина в сыворотке крови, глюкозы в крови натощак, инсулина, гликированного гемоглобина, индекс инсулинорезистентности, липидный профиль (концентрация холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, индекс атерогенности).

Результаты. В исследуемой выборке взрослых казахской популяции концентрация лептина в сыворотке коррелирует с ИМТ ($\rho=0,57$; $p<0,01$). Наиболее высокие концентрации отмечались при ИМТ $>40 \text{ кг/м}^2$, составив 54,9 [33,3; 78,4] против 10,0 [4,8; 23,1] нг/мл у лиц с избыточной массой тела ($p\leq 0,005$). У женщин уровень лептина был почти в 2 раза выше, чем у мужчин (24,2 против 12,9 нг/мл, $p\leq 0,001$). Значимых взаимосвязей уровня лептина с возрастом, липидным профилем не выявлено. Обнаружена положительная связь лептина с инсулином ($\rho=0,28$; $p<0,01$) и индексом инсулинорезистентности ($\rho=0,21$; $p<0,05$).

Заключение. Проведенное исследование показало, что концентрация лептина в сыворотке крови связана с конституциональными особенностями, самые высокие показатели выявлены у лиц с высокой степенью ожирения, что, по-видимому, связано с лептинорезистентностью. Диагностические критерии лептинорезистентности в настоящее время изучены недостаточно, в связи с чем необходимо дальнейшее изучение лептина как потенциального биомаркера ожирения.

Ключевые слова: лептин, ожирение, казахская популяция, липиды, углеводный обмен, инсулин

Leptin plays an important role in eating behavior, the central action of this hormone is the regulation of appetite and energy expenditure. Anthroponutritiology as a new scientific direction uses the methods of medical anthropology and nutritional science. The study of the relationship between the regulation of energy metabolism, taking into account constitutional features, and anthropometric parameters provides relevance in this direction.

The purpose of the research was to study of the relationship between blood serum leptin level and body mass index (BMI) and indicators of lipid profile, carbohydrate metabolism in adult Kazakh population.

Material and methods. The sample of the prospective study was 109 persons aged 18–60 years, who were divided depending on BMI into 5 groups, randomized by age and sex. We measured anthropometric parameters and biochemical parameters: serum leptin concentration, fasting blood glucose, insulin, glycated hemoglobin, HOMA-IR, lipid profile (concentration of cholesterol, low and high density lipoproteins, triglycerides, atherogenic index).

Results. In the sample studied, we found that in Kazakh adults, serum leptin level correlated with BMI ($\rho=0.57$; $p<0.01$). The highest values were observed at a BMI greater than 40 kg/m^2 , amounting to 54.9 [33.3; 78.4] vs 10.0 [4.8; 23.1] ng/ml in overweight individuals ($p\leq 0.005$). In women, leptin levels were almost 2-fold higher than in men (24.2 vs 12.9 ng/ml, $p\leq 0.001$). No significant correlations of leptin level with age and lipid profile have been found. There was a positive association of leptin with insulin ($\rho=0.28$, $p<0.01$) and the HOMA-IR ($\rho=0.21$, $p<0.05$).

Conclusion. The study showed that leptin blood level is associated with constitutional features, the highest values were found in persons with a high degree of obesity. Perhaps this result is associated with leptin resistance. Diagnostic criteria of leptin resistance are currently poorly studied. Taking into consideration clinical and specific actions of leptin there is a place for its further study as a potential biomarker of obesity.

Keywords: leptin, obesity, Kazakh population, lipids, carbohydrate metabolism, insulin

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) признала проблему ожирения как эпидемию XXI в. Глобальная эпидемия ожирения нарастает почти во всех странах мира, и в будущем ожидается ее дальнейший рост [1].

Приоритетное направление в сохранении здоровья пациента – использование персонализированного подхода, заключающегося в индивидуальной оценке и соответствующей коррекции выявленных метаболических

нарушений [2]. В настоящее время считается доказанным необходимость учета этнической принадлежности пациента при постановке диагноза, проведении дифференцированных оздоровительных программ и лечебных мероприятий [3]. Изучение пищевого и физического статуса с определением антрополого-клинических ассоциаций и выявлением конституциональной обусловленности реализуют современные инновационные подходы. Новое самостоятельное направление – антропонурициология – использует методы медицинской антропологии и нутрициологии, объединяет направления, связанные с влиянием пищевого статуса на процесс анатомического формообразования, и определяет влияние генетически обусловленных конституционных особенностей на потребности организма в энергии. Комплексный антропометрический анализ с учетом конституциональной диагностики актуален и с клинической точки зрения [4]. Низкие показатели общей продолжительности жизни с частым развитием тяжелой сопутствующей патологии, угроза инвалидизации пациентов молодого возраста также говорят о значимости проблемы ожирения.

Транзиция пищевого поведения является одной из главных движущих сил глобальной эпидемии ожирения. Лептин в основном секретируется адипоцитами и действует в гипоталамусе, подавляя аппетит и прием пищи, увеличивая расход энергии и регулируя массу тела [6]. Более высокий уровень циркулирующего лептина связан с более высоким риском развития колоректального рака [5].

Взаимосвязь лептина с инсулинорезистентностью и другими метаболическими факторами риска изучалась в разных популяциях населения [7, 8]. Этническая принадлежность пациента представляет важное звено разработки персонализированного подхода в вопросах лечения и профилактики заболеваний.

Цель исследования – изучить взаимосвязь между концентрацией лептина в сыворотке крови и антропометрическими данными, показателями липидного профиля и углеводного обмена у взрослого населения казахской популяции.

Материал и методы

Исследование проведено в соответствии с этическими принципами научных и медицинских исследований с участием человека, одобрено Локальным этическим комитетом ЗКМУ имени Марата Оспанова № 17 от 09.04.2019. Набор пациентов проводили методом случайной выборки с учетом возрастного-полового состава населения в публичных местах, на территории г. Актобе (Западный Казахстан). От каждого участника получено письменное информированное согласие на обследование.

Критерии включения: этническая принадлежность – казахи, включая бабушек и дедушек (с учетом трех поколений); возраст 18 лет и старше; дееспособность пациента принять участие в исследовании.

Критерии исключения: патологии надпочечников и щитовидной железы в анамнезе, сахарного диабета, хронические декомпенсированные заболевания внутренних органов, беременность, кормление грудью.

Антропометрические исследования включали измерение длины тела стоя (роста), массы тела. Взвешивание проводили на электронных медицинских весах OMRON-BF508 Body Composition Monitor без обуви и верхней одежды. Рост измеряли при помощи стандартного ростомера. Рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле:

$$\text{масса тела (кг)} / \text{рост (в м)}^2.$$

Оценка ИМТ проведена согласно классификации избыточной массы тела и ожирения ВОЗ: норма – 18,5–24,9 кг/м²; избыточная масса – 25–29,9 кг/м²; ожирение I степени – 30–34,9 кг/м²; ожирение II степени – 35–39,9 кг/м²; ожирение III степени – ≥40 кг/м².

Выборка (109 человек) была разделена по ИМТ на 5 групп (рис. 1), рандомизированных между собой по возрасту и полу.

Венозную кровь брали в утренние часы натощак. Концентрацию лептина в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа. Оценка липидного статуса включала определение общего холестерина (ОХС), липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). ОХС определяли энзиматическим (CHOD-PAP) методом. Уровень ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвальда (с использованием концентрации ОХС, ЛПВП и ТГ). Для определения ЛПВП применяли колориметрический метод. При оценке данных липидного профиля ориентировались на рекомендации экспертов NCEP/ATPIII: за гиперхолестеринемию принимали уровень

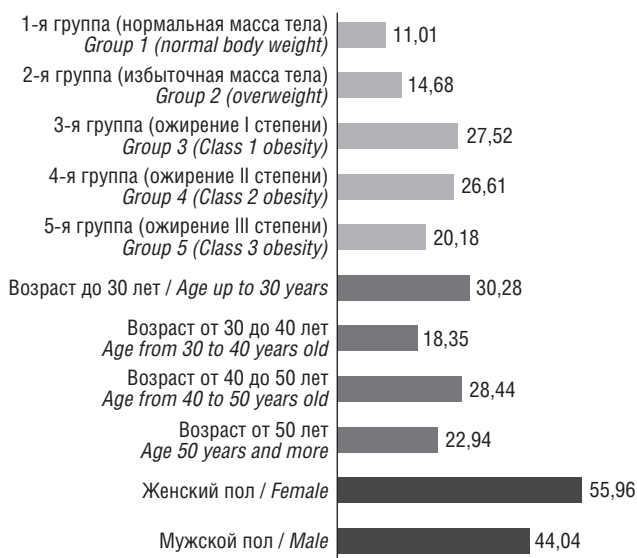


Рис. 1. Характеристика выборки, %

Fig. 1. Characteristics of the sample, %

Общая характеристика и биохимические показатели обследованных лиц

General characteristics and blood biochemical parameters of the examined persons

Показатель / Index	$M \pm \sigma$	Me [LQ; UQ]
Возраст, годы / Age, years	40,0±12,7	42,0 [28,0; 50,0]
Индекс массы тела, кг/м ² / Body mass index, kg/m ²	34,2±7,4	34,2 [30,1; 39,6]
Лептин, нг/мл / Leptin, ng/ml	26,78±24,08	18,70 [9,20; 33,65]
Общий холестерин, ммоль/л / Total cholesterol, mmol/l	4,84±0,88	4,80 [4,26; 5,39]
Липопротеины высокой плотности, ммоль/л / High density lipoprotein, mmol/l	1,22±0,31	1,15 [0,97; 1,46]
Липопротеины низкой плотности, ммоль/л / Low density lipoproteins, mmol/l	3,28±0,85	3,29 [2,77; 3,73]
Триглицериды, ммоль/л / Triglycerides, mmol/l	1,75±1,34	1,43 [1,01; 2,11]
Индекс атерогенности / Atherogenic index	3,17±1,18	3,00 [2,30; 4,00]
Инсулин, мкМЕ/мл / Insulin, μU/ml	21,0±16,2	16,0 [10,9; 25,1]
Глюкоза, ммоль/л / Glucose, mmol/l	6,18±2,79	5,47 [5,08; 5,91]
Индекс НОМА / HOMA-IR	5,89±5,73	4,21 [2,45; 6,84]
Гликированный гемоглобин, % / Glycated hemoglobin, %	6,15±1,54	5,79 [5,51; 6,09]

ОХС >5,2 ммоль/л, к гипертриглицеридемии относили уровень ТГ >1,7 ммоль/л. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле:

$$КА = (ОХС - ЛПВП) : ЛПВП.$$

Глюкозу определяли фотометрическим методом (референтные значения 3,89–5,83 ммоль/л); уровень инсулина в плазме крови натощак определяли методом иммуноанализа (референтные значения 2,7–29,1 мкМЕ/мл). Индекс инсулинорезистентности (IR НОМА) рассчитывали по формуле:

$$IR \text{ НОМА} = \text{глюкоза натощак} \times \text{инсулин натощак} / 22,5.$$

В норме индекс НОМА не превышает 2,7.

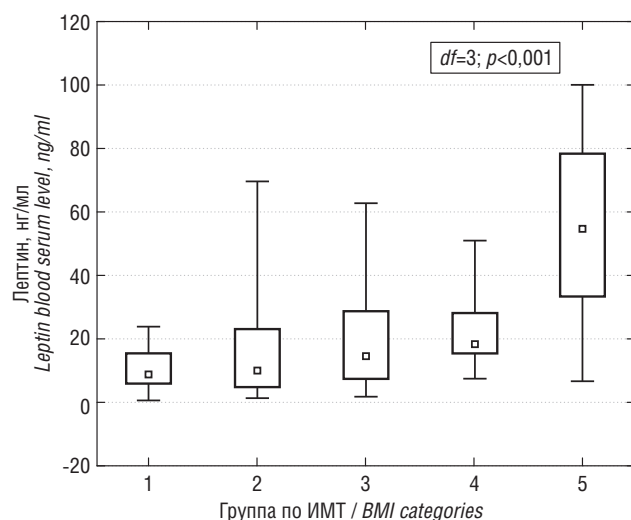


Рис. 2. Концентрация лептина в сыворотке крови в зависимости от индекса массы тела (ИМТ)

Fig. 2. Leptin serum concentrations across body mass index (BMI) categories

Статистическая обработка данных выполнена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 10. Для описания количественных признаков применяли среднее значение и стандартное отклонение в виде $M \pm \sigma$. Сравнение двух групп по числовым показателям осуществляли на основе непараметрического критерия Манна–Уитни, трех и более групп – с помощью непараметрического метода Краскела–Уоллиса. Корреляционный анализ проводили с использованием коэффициента непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Уровень статистической значимости был зафиксирован при $p \leq 0,05$. При проведении попарных сравнений пользовались поправкой Бонферрони для контроля ошибки 1-го рода [9].

Результаты

В таблице представлена общая характеристика обследованных и приведены биохимические показатели крови.

Для того чтобы изучить связь уровня лептина с ИМТ, обследованных разделили на 5 групп: в 1-ю группу вошли лица с нормальной массой тела (ИМТ <25 кг/м²), во 2-ю – с избыточной массой тела (ИМТ 25–29,9 кг/м²), в 3-ю – с ожирением I степени (ИМТ 30–34,9 кг/м²), в 4-ю – с ожирением II степени (ИМТ 35–39,9 кг/м²) и в 5-ю – с ожирением III степени (ИМТ >40 кг/м²). Концентрация лептина в сыворотке крови в 1-й группе составила 9,2 [5,9; 15,5] нг/мл, во 2-й группе – 10,0 [4,8; 23,1] нг/мл, в 3-й группе – 14,7 [7,6; 28,7] нг/мл, в 4-й группе – 18,7 [15,5; 28,2] нг/мл и в 5-й группе – 54,9 [33,3; 78,4] нг/мл. Зависимости уровня лептина в сыворотке от ИМТ представлены на рис. 2.

Проведенный анализ содержания лептина сыворотки в зависимости от возраста (рис. 3) не выявил значимых различий между группами.

В нашем исследовании статистически значимое различие концентрации лептина в сыворотке крови обнаружено между женщинами и мужчинами (у женщин в сред-

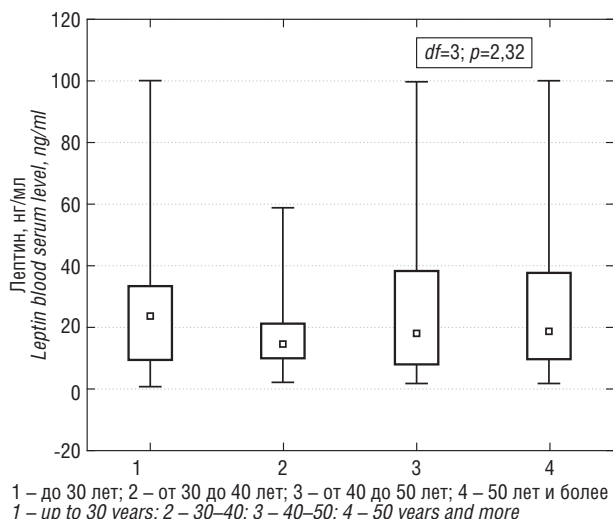


Рис. 3. Концентрация лептина в сыворотке крови обследованных разных возрастных групп

Fig. 3. Leptin serum concentrations across age groups

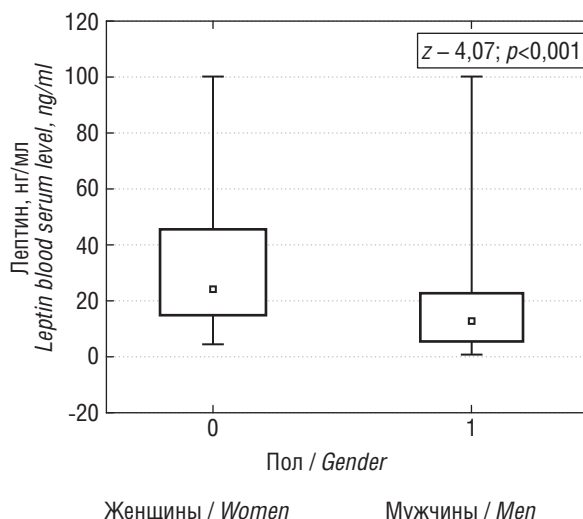


Рис. 4. Концентрация лептина в сыворотке крови в зависимости от пола

Fig. 4. Leptin serum concentrations across genders

нем на 15,3 нг/мл выше, $p < 0,0001$) (см. рис. 3). Сходные гендерные различия были выявлены в других работах, при этом также обнаружена положительная корреляция уровня лептина с ИМТ у обследованных обоих полов [10–12]. Гендерные различия, по-видимому, обусловлены влиянием половых гормонов, принимающих участие в контроле секреции лептина и имеющих решающее влияние на активность нейрогуморальной жировой ткани.

Анализ взаимосвязи концентрации лептина с липидным профилем, углеводным обменом и антропометрическими данными показал, что имеется положительная связь лишь с ИМТ ($\rho = 0,57$, $p < 0,01$), с уровнем инсулина ($\rho = 0,28$, $p < 0,01$) и индексом НОМА ($\rho = 0,21$, $p < 0,05$).

Обсуждение

Разработка мер профилактики и лечения ряда заболеваний, в первую очередь алиментарно-зависимых, указывает на целесообразность учета конституциональных особенностей пациента [4]. Результаты научных исследований по изучению связи лептина с липидным спектром показали неоднозначные данные. В некоторых работах не выявлено связи между параметрами липидного профиля и уровнем лептина [13, 14]. Другие работы выявили значительную положительную корреляцию между уровнем ЛПВП, ХС и концентрацией лептина. В нашей работе не обнаружено связи между концентрацией липидов

(ЛПНП, ЛПВП, ОХС, ТГ) и лептина в сыворотке крови. Корреляционный анализ между показателями углеводного обмена и концентрацией лептина выявил наличие связи только с уровнем инсулина и индексом НОМА, но не с гликированным гемоглобином или гликемией.

Как показали исследования последних лет, ведущим фактором нарушения процессов метаболизма глюкозы и липидного профиля, развития инсулинорезистентности при ожирении может служить нарушение выработки и функционирования гормона лептина [15–17], тем самым данный фактор способствует развитию социально значимых заболеваний, ассоциированных прежде всего с ожирением [18–20].

Определение уровня лептина дает возможность для более точной характеристики ожирения, лучшего прогноза в дальнейшем при лечении ожирения и профилактики риска сопутствующих заболеваний, связанных с гиперлептинемией. В нашей работе содержание лептина в сыворотке коррелирует с ИМТ, наиболее высокие показатели отмечались при ИМТ ≥ 40 кг/м²; выявлена прямая взаимосвязь лептина с инсулином и индексом НОМА. Аналогичная связь повышения уровня лептина в сыворотке с ожирением и инсулинорезистентностью показана в других исследованиях [21–23]. Очевидно, что необходимы более крупномасштабные исследования с изучением функций лептина с возможностью экстраполяции полученных результатов в различных этнических популяциях.

Сведения об авторах

Космуратова Райкуль Насреддиновна (Raikul N. Kosmuratova) – PhD докторант НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» (Актобе, Республика Казахстан)

E-mail: kosmuratova.raikul@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9779-2558>

Кудобаева Хатимья Ильясовна (Khatimya I. Kudabayeva) – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор кафедры внутренних болезней № 1 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» (Актобе, Республика Казахстан)

E-mail: hatima_aktobe@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5508-916X>

Гржибовский Андрей Мечиславович (Andrej M. Grjibovski) – доктор медицины (Швеция), заведующий ЦНИЛ ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России, профессор кафедры биологии, экологии и биотехнологии ФГАОУ ВО «Северный (Арктический) федеральный университет имени М.В. Ломоносова», профессор кафедры общественного здоровья и здравоохранения ФГАОУ ВО «СВФУ имени М.К. Аммосова» (Якутск), профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва, Российская Федерация)

E-mail: andrej.grjibovski@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-5464-0498>

Керимкулова Алина Суйунтбековна (Alina S. Kerimkulova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской терапии Кыргызской государственной медицинской академии имени И.К. Ахунбаева (Бишкек, Кыргызская Республика)

E-mail: alinakg@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-4649-753X>

Базаргалиев Ерлан Шаймерденович (Yerlan Sh. Bazargaliyev) – кандидат медицинских наук, ассоциированный профессор, руководитель кафедры внутренних болезней № 1 НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата Оспанова» (Актобе, Республика Казахстан)

E-mail: erlan_73@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4350-3455>

Литература

1. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants // *Lancet*. 2016. Vol. 387, N 10 026. P. 1377–1396. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
2. Батурин А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Тутельян В.А. Генетические подходы к персонализации питания // *Вопросы питания*. 2012. Т. 81, № 6. С. 4–11.
3. Колесникова Л.И., Рычкова Л.В., Даренская М.А., Гребенкина Л.А., Гаврилова О.А., Жданова Л.В. и др. Показатели редокс-статуса у подростков-монголоидов при развитии экзогенно-конституционального ожирения и жирового гепатоза // *Вопросы питания*. 2018. Т. 87, № 5. С. 13–19. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10048>
4. Никитюк Д.Б. Антропонурициология: развитие идей основоположников нового научного направления // *Вопросы питания*. 2020. Т. 89, № 4. С. 82–88. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10044>
5. Mechanick J.I., Zhao S., Garvey W.T. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem // *Glob. Heart*. 2018. Vol. 13, N 2. P. 113–127. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2017.10.003>
6. Joshi R.K., Kim W.J., Lee S.A. Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis // *World J. Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, N 24. P. 7941–7949. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7941>
7. Gill P.S., Kai J., Bhopal R.S., Wild S. Healthcare needs assessment. Black and minority ethnic groups. URL: <http://hcn.radcliffe-oxford.com/bemgframe.htm>
8. Zuo H., Shi Z., Yuan B., Dai Y., Wu G., Hussain A. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China // *PLoS One*. 2013. Vol. 8, N 1. Article ID e54615. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054615>
9. Наркевич А.Н., Виноградов К.А., Гржибовский А.М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // *Экология человека*. 2020. № 10. С. 55–64. DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64>
10. Kasacka I., Piotrowska Z., Niezgodna M., Lebkowski W. Differences in leptin biosynthesis in the stomach and in serum leptin level between men and women // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2019. Vol. 34, N 11. P. 1922–1928. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14688>
11. Selthofer-Relatić K., Radić R., Stupin A., Šišljagić V., Bošnjak I., Bulj N. et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients – gender differences // *Diabetes Vasc. Dis. Res*. 2018. Vol. 15, N 3. P. 260–262. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164117752491>
12. Redondo M.J., Siller A.F., Gu X., Tosur M., Bondy M., Devaraj S. et al. Sex differences in circulating leptin as a marker of adiposity in obese or overweight adolescents with type 1 diabetes // *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2020. Vol. 8, N 1. Article ID e001683. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001683>
13. Zapata J.K., Catalán V., Rodríguez A., Ramírez B., Silva C., Escalada J. et al. Resting energy expenditure is not altered in children and adolescents with obesity. effect of age and gender and association with serum leptin levels // *Nutrients*. 2021. Vol. 13, N 4. P. 1216. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041216>
14. Verdeş G., Duţă C.C., Popescu R., Mituleţu M., Ursoniu S., Lazăr O.F. Correlation between leptin and ghrelin expression in adipose visceral tissue and clinical-biological features in malignant obesity // *Rom. J. Morphol. Embryol*. 2017. Vol. 58, N 3. P. 923–929.
15. Kumar R., Mal K., Razaq M.K., Magsi M., Memon M.K., Memon S. et al. Association of leptin with obesity and insulin resistance // *Cureus*. 2020. Vol. 12, N 12. Article ID e12178. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.12178>
16. Henneicke H., Kim S., Swarbrick M.M., Li J., Gasparini S.J., Thai J. et al. Skeletal glucocorticoid signalling determines leptin resistance and obesity in aging mice // *Mol. Metab*. 2020. Vol. 42. Article ID 101098. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101098>
17. Kang K.W., Ok M., Lee S.K. leptin as a key between obesity and cardiovascular disease // *J. Obes. Metab. Syndr*. 2020. Vol. 29, N 4. P. 248–259. DOI: <https://doi.org/10.7570/jomes20120>
18. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases // *Front. Physiol*. 2020. Vol. 11. Article ID 578966. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
19. Russo B., Menduni M., Borboni P., Picconi F., Frontoni S. autonomic nervous system in obesity and insulin-resistance – the com-

- plex interplay between leptinand central nervous system // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 10. P. 5187. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105187>
20. Farkhondeh T., Llorens S., Pourbagher-Shahri A.M., Ashrafzadeh M., Talebi M., Shakibaei M. et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases // *Molecules.* 2020. Vol. 25, N 21. P. 5218. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>
 21. Patel J.K., Rouster A.S. Infant Nutrition Requirements and Options. 2021 Aug 14 // *StatPearls* [Electronic resource]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2021. PMID: 32809593.
 22. Zulfania, Khan A., Ghaffar T., Kainat A., Arabdin M., Rehman Orakzai S.U. Correlation between serum leptin level and body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes mellitus // *J. Pak. Med. Assoc.* 2020. Vol. 70, N 1. P. 3–6. DOI: <https://doi.org/10.5455/JPMA.301135>
 23. Huang J., Peng X., Dong K., Tao J., Yang Y. the association between insulin resistance, leptin, and resistin and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients with different body mass indexes // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2021. Vol. 14. P. 2357–2365. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S305054>

References

1. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016; 387 (10 026): 1377–96. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X)
2. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Tutelyan V.A. Genetic approaches to nutrition personalization. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2012; 81 (6): 4–11. (in Russian)
3. Kolesnikova L.I., Rychkova L.V., Darenskaya M.A., Grebenkina L.A., Gavrilova O.A., Zhdanova L.V., et al. Redox status parameters in adolescent-mongoloids with exogenously constitutional obesity and fatty hepatosis. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2018; 87 (5): 13–9. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2018-10048> (in Russian)
4. Nikityuk D.B. Anthroponutriciology: the development of the ideas of the founders of a new scientific direction. *Voprosy pitaniia* [Problems of Nutrition]. 2020; 89 (4): 82–8. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2020-10044> (in Russian)
5. Mechanick J.I., Zhao S., Garvey W.T. Leptin, an adipokine with central importance in the global obesity problem. *Glob Heart.* 2018; 13 (2): 113–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2017.10.003>
6. Joshi R.K., Kim W.J., Lee S.A. Association between obesity-related adipokines and colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20 (24): 7941–9. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i24.7941>
7. Gill P.S., Kai J., Bhopal R.S., Wild S. Healthcare needs assessment. Black and minority ethnic groups. URL: <http://hcna.radcliffe-oxford.com/bemgframe.htm>
8. Zuo H., Shi Z., Yuan B., Dai Y., Wu G., Hussain A. Association between serum leptin concentrations and insulin resistance: a population-based study from China. *PLoS One.* 2013; 8 (1): e54615. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054615>
9. Narkevich A.N., Vinogradov K.A., Grzhibovsky A.M. Multiple comparisons in biomedical research: the problem and its solutions. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020; (10): 55–64. DOI: <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2020-10-55-64> (in Russian)
10. Kasacka I., Piotrowska Z., Niezgodna M., Lebkowski W. Differences in leptin biosynthesis in the stomach and in serum leptin level between men and women. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34 (11): 1922–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgh.14688>
11. Selhofer-Relatić K., Radić R., Stupin A., Šišljagić V., Bošnjak I., Bulj N., et al. Leptin/adiponectin ratio in overweight patients – gender differences. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2018; 15 (3): 260–2. DOI: <https://doi.org/10.1177/1479164117752491>
12. Redondo M.J., Siller A.F., Gu X., Tosur M., Bondy M., Devaraj S., et al. Sex differences in circulating leptin as a marker of adiposity in obese or overweight adolescents with type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res. Care.* 2020; 8 (1): e001683. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001683>
13. Zapata J.K., Catalán V., Rodríguez A., Ramírez B., Silva C., Escalada J., et al. Resting energy expenditure is not altered in children and adolescents with obesity. effect of age and gender and association with serum leptin levels. *Nutrients.* 2021; 13 (4): 1216. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13041216>
14. Verdeş G., Duţă C.C., Popescu R., Mituleţu M., Ursoniu S., Lazăr O.F. Correlation between leptin and ghrelin expression in adipose visceral tissue and clinical-biological features in malignant obesity. *Rom J Morphol Embryol.* 2017; 58 (3): 923–9.
15. Kumar R., Mal K., Razaq M.K., Magsi M., Memon M.K., Memon S., et al. Association of leptin with obesity and insulin resistance. *Cureus.* 2020; 12 (12): e12178. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.12178>
16. Henneicke H., Kim S., Swarbrick M.M., Li J., Gasparini S.J., Thai J., et al. Skeletal glucocorticoid signalling determines leptin resistance and obesity in aging mice. *Mol Metab.* 2020; 42: 101098. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2020.101098>
17. Kang K.W., Ok M., Lee S.K. leptin as a key between obesity and cardiovascular disease. *J Obes Metab Syndr.* 2020; 29 (4): 248–59. DOI: <https://doi.org/10.7570/jomes20120>
18. Recinella L., Orlando G., Ferrante C., Chiavaroli A., Brunetti L., Leone S. Adipokines: new potential therapeutic target for obesity and metabolic, rheumatic, and cardiovascular diseases. *Front Physiol.* 2020; 11: 578966. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.578966>
19. Russo B., Menduni M., Borboni P., Picconi F., Frontoni S. autonomic nervous system in obesity and insulin-resistance – the complex interplay between leptinand central nervous system. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (10): 5187. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22105187>
20. Farkhondeh T., Llorens S., Pourbagher-Shahri A.M., Ashrafzadeh M., Talebi M., Shakibaei M., et al. An overview of the role of adipokines in cardiometabolic diseases. *Molecules.* 2020; 25 (21): 5218. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules25215218>
21. Patel J.K., Rouster A.S. Infant Nutrition Requirements and Options. 2021 Aug 14. In: *StatPearls* [Electronic resource]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021. PMID: 32809593.
22. Zulfania, Khan A., Ghaffar T., Kainat A., Arabdin M., Rehman Orakzai S.U. Correlation between serum leptin level and body mass index (BMI) in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Pak Med Assoc.* 2020; 70 (1): 3–6. DOI: <https://doi.org/10.5455/JPMA.301135>
23. Huang J., Peng X., Dong K., Tao J., Yang Y. the association between insulin resistance, leptin, and resistin and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients with different body mass indexes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021; 14: 2357–65. DOI: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S305054>

Для корреспонденции

Марков Павел Александрович – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России
 Адрес: 121099, Российская Федерация, г. Москва, ул. Новый Арбат, д. 32
 Телефон: (985) 979-94-22
 E-mail: p.a.markov@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Марков П.А.¹, Волкова М.В.², Хасаншина З.Р.², Мартинсон Е.А.², Попов С.В.³

Противовоспалительное действие высоко- и низкометилэтерифицированных яблочных пектинов *in vivo* и *in vitro*

Anti-inflammatory activity of high and low methoxylated apple pectins, *in vivo* and *in vitro*

Markov P.A.¹, Volkova M.V.², Khasanshina Z.R.², Martinson E.A.², Popov S.V.³

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Вятский государственный университет», 610000, г. Киров, Российская Федерация

³ Институт физиологии Коми научного центра Уральского отделения Российской академии наук Федерального государственного учреждения науки Федерального исследовательского центра «Коми научный центр Уральского отделения Российской академии наук», 167982, Республика Коми, г. Сыктывкар, Российская Федерация

¹ National Medical Research Centre for Rehabilitation and Balneology' of the Ministry of Health of Russian Federation, 121099, Moscow, Russian Federation

² Vyatka State University, 610000, Kirov, Russian Federation

³ Institute of Physiology of Komi Science Centre of The Urals Branch of the Russian Academy of Sciences, 167982, Syktyvkar, Russian Federation

Один из механизмов противовоспалительного действия пектинов обусловлен ингибированием чрезмерной провоспалительной активности макрофагов – клеток, регулирующих интенсивность воспаления и процессы репаративной регенерации. Показано, что таким действием обладают пектины с низкой степенью метилэтерификации карбоксильных групп галактуроновой цепи макромолекулы. Кроме лейкоцитов, в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника участвуют клетки эпителия кишечника. Однако к настоящему времени работ, посвященных исследованию влияния метилэтерификации пектинов на воспалительный ответ клеток эпителия кишечника, проведено недостаточно.

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Марков П.А., Волкова М.В., Хасаншина З.Р., Мартинсон Е.А., Попов С.В. Противовоспалительное действие высоко- и низкометилэтерифицированных яблочных пектинов *in vivo* и *in vitro* // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 92–100. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-92-100>

Статья поступила в редакцию 02.07.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The work was carried out at the expense of subsidies for the implementation of a state task

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

For citation: Markov P.A., Volkova M.V., Khasanshina Z.R., Martinson E.A., Popov S.V. Anti-inflammatory activity of high and low methoxylated apple pectins, *in vivo* and *in vitro*. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 92–100. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-92-100> (in Russian)

Received 02.07.2021. **Accepted** 26.10.2021.

Цель исследования – оценить влияние степени метилэтерификации пектинов на воспаление стенки кишки у мышей при пероральном введении и на воспалительный ответ клеток эпителия толстой кишки человека линии Caco-2 в условиях *in vitro*.

Материал и методы. В проспективном исследовании использовали 40 самцов мышей BALB/c с массой тела 20–25 г, по 10 животных в каждой группе. Растворы яблочных пектинов (200 мг/0,2 мл) вводили мышам перорально через пластиковый катетер за 24 ч до индукции колита, мыши контрольной группы получали воду, в качестве положительного контроля использовали преднизолон в дозе 5 мг/кг массы тела. Воспаление толстой кишки у мышей вызывали разовым ректальным введением 5% уксусной кислоты (0,1 мл). Через сутки оценивали степень и площадь поражения с помощью светового микроскопа, активность миелопероксидазы в стенке толстой кишки спектрофотометрически. С использованием клеток Caco-2 оценивали влияние пектинов на метаболическую активность, межклеточную проницаемость, генерацию фактора некроза опухоли α и активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в клетках.

Результаты. Установлено, что при пероральном введении низкометилэтерифицированный пектин AU701, имеющий в своем составе более 70% свободных карбоксильных групп, ингибирует развитие кишечного воспаления у мышей. Высокометилэтерифицированный пектин AU201, у которого более 70% карбоксильных групп замещены метильным эфиром, не влияет на воспаление стенки толстой кишки. Выявлено, что предварительная обработка клеток Caco-2 пектинами AU701 и AU201 предотвращает индуцированное липополисахаридом увеличение межклеточной проницаемости и снижает провоспалительный ответ клеток на липополисахарид. Выявлено, что после инкубации клеток Caco-2 с пектином AU701 скорость гидролиза *p*-нитрофенилфосфата, субстрата ЩФ, увеличилась на 40%, активность ЩФ в клетках не изменяется после их инкубации с пектином AU201.

Заключение. Установлено, что низкометилэтерифицированный пектин AU701 ингибирует воспаление как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*. Высокометилэтерифицированный пектин AU201 подавляет провоспалительные реакции только в условиях *in vitro*. Способность пектинов ингибировать кишечное воспаление имеет многофакторную природу и может быть обусловлена в том числе их способностью стимулировать экспрессию ЩФ клетками кишки.

Ключевые слова: пектин, метилэтерификация, воспаление, толстая кишка, Caco-2, щелочная фосфатаза, фактор некроза опухоли α , липополисахариды, межклеточная проницаемость

One of the possible mechanisms of the anti-inflammatory action of pectins is associated with the inhibition of excessive pro-inflammatory activity of macrophages – the cells that regulate inflammation intensity and reparative regeneration. It has been found that pectins with a low degree of methyl esterification of the carboxyl groups of the galacturonan core of the macromolecule exhibit this effect. In addition to leukocytes, intestinal epithelial cells are also involved in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. However, to date, there have been insufficient studies of the effect of pectin methyl esterification on the inflammatory response of enterocytes.

The aim of the research was to evaluate the effect of the degree of pectin methyl esterification on inflammation of the colon in mice after oral administration and on the inflammatory response of human colon epithelium cells of the Caco-2 line *in vitro*.

Material and methods. In a prospective study, 40 male BALB/c mice weighing 20–25 g were used, 10 animals in each group. Solutions of apple pectins (200 mg/0.2 ml) were orally administered to mice through a plastic catheter 24 h before the induction of colitis. The control mice received water, and prednisone administration at a dose of 5 mg/kg of body weight was used as a positive control. Colon inflammation in mice was induced by a single rectal administration of 5% acetic acid (0.1 ml). A day later, the degree and area of the lesion was assessed using a light microscope, the activity of myeloperoxidase in the wall of the colon was determined by spectrophotometry. The effect of pectins on metabolic activity, intercellular permeability, Tumor Necrosis Factor α generation and alkaline phosphatase (ALP) activity in Caco-2 cells was assessed.

Results. It was found that low-methyl esterified pectin AU701, which contains more than 70% of free carboxyl groups, inhibited colon inflammation in mice. High methyletherified pectin AU201, in which more than 70% of the carboxyl groups are replaced by methyl ester, didn't affect inflammation. It was revealed that pretreatment of Caco-2 cells with AU701 and AU201 pectins prevented lipopolysaccharide-induced increase in intercellular permeability and reduced the pro-inflammatory response of Caco-2 cells to LPS. After incubation of Caco-2 cells with AU701 pectin, the rate of hydrolysis of *p*-nitrophenyl phosphate (an alkaline phosphate substrate) increased by 40%. Pectin AU201 had no effect on the alkaline phosphatase activity of enterocytes.

Conclusion. Thus, it was found that low-methyl esterified pectin AU701 inhibits inflammation both *in vivo* and *in vitro*. High-methyl esterified pectin AU201 suppresses pro-inflammatory reactions only *in vitro*. The ability of pectins to inhibit intestinal inflammation has a multifactorial nature, and is due, *inter alia*, to their ability to stimulate the expression of alkaline phosphatase by enterocytes.

Keywords: pectin, methyl esterification, inflammation, colon, Caco-2, alkaline phosphatase, tumor necrose factor-alpha, lipopolysaccharide, intercellular permeability

Пектиновые вещества (пектины) входят в большую группу гликаногалактуронанов, кислых растительных полисахаридов, главную углеводную цепь которых составляют 1,4-связанные остатки α -D-галактуронозой кислоты [1]. Хорошо известно, что включение пектинов в рацион питания человека и экспериментальных животных снижает риск возникновения воспалительных заболеваний кишечника [2–4].

Молекулярно-клеточные основы противовоспалительного действия пектинов еще не изучены. Один из

механизмов такого их воздействия предполагает, что, попадая в полость кишечника, пектины влияют на функциональную активность макрофагов – клеток, регулирующих интенсивность воспаления и процессы репаративной регенерации тканей. Например, в экспериментах *in vitro* показано, что пектины, выделенные из корневища кустарника Смилакс (*Smilax*), листьев очитка древесного (*Sedum dendroideum*) и плодов зеленого сладкого перца (*Capsicum annuum*), ингибируют высвобождение провоспалительных медиаторов [интерлейкин-1 β

(ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухоли α (ФНО α), окись азота (NO)] макрофагами в ответ на стимуляцию липополисахаридом (ЛПС). Установлено, что такое действие обусловлено ингибированием пектинами взаимодействия ЛПС с Toll-подобными рецепторами (Toll-like receptor, TLR) макрофагов [5–8].

Показано, что противовоспалительное действие оказывают пектины с низкой степенью метилэтерификации карбоксильных групп галактуроновой цепи. Увеличение степени метилирования пектинов вызывает снижение их противовоспалительной активности. Влияние степени метилэтерификации на противовоспалительное действие пектинов показано как в условиях *in vivo*, на модели индуцированного воспаления толстой кишки экспериментальных животных [9, 10], так и *in vitro*, с использованием культур клеток, главным образом макрофагов линии моноцитарных клеток человека, полученной от пациента с острым моноцитарным лейкозом (THP-1), и макрофагоподобной клеточной линии, полученной от мышей BALB/c (RAW264.7) [6, 11, 12].

Известно, что, кроме лейкоцитов, в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника участвуют клетки эпителия кишечника. Однако к настоящему времени работ, посвященных исследованию влияния метилэтерификации пектинов на воспалительный ответ энтероцитов, проведено недостаточно. Кроме того, следует отметить, не всегда структурные элементы пектинов, обуславливающие их биологическую активность в условиях *in vitro*, будут иметь значение для реализации противовоспалительного потенциала пектинов в условиях *in vivo*.

Цель исследования – оценить влияние степени метилэтерификации пектинов на воспаление стенки кишки у мышей при пероральном введении и на воспалительный ответ клеток колоректальной аденокарциномы человека линии Caco-2 в условиях *in vitro*.

Материал и методы

В работе были использованы яблочные пектины с низкой (AU701) и высокой (AU201) степенью метилэтерификации (Herbstreith & Fox KG, Германия), химический состав которых был охарактеризован ранее [13]. Клетки аденокарциномы толстой кишки человека, линия Caco-2, предоставлены ФГБУН Институт цитологии РАН (Санкт-Петербург).

Эксперимент *in vivo*. В проспективном исследовании использовали 40 самцов мышей BALB/c с массой тела 20–25 г (по 10 животных в каждой группе). Животных содержали в пластиковых клетках по 10 особей и имели свободный доступ к пище и питьевой воде. Животные были получены из питомника экспериментальных животных Института биологии ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Животных включали в исследование после 14-дневного карантина. В комнате содержания поддерживали постоянную температуру 25 \pm 2 °C и влажность воздуха 55%. Животных содержали при 12-часовом световом

периоде (8:00–20:00). Животные получали стандартную диету AIN-93M, с энергетической ценностью 3,3 ккал/г, состоящую из белка (14,6%), жира (2,8%), углеводов (59%) и пищевых волокон (5%) [14]. Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ИФ ФИЦ Коми НЦ УрО РАН. Все экспериментальные процедуры проводили с 9:00 до 14:00.

Растворы пектинов (200 мг/0,2 см³) вводили мышам перорально через пластиковый катетер за 24 ч до индукции колита. Мыши контрольной группы получали воду. В качестве положительного контроля использовали преднизолон в дозе 5 мг/кг массы тела. Воспаление толстой кишки у мышей вызывали разовым ректальным введением 0,1 см³ 5% уксусной кислоты, которую вводили через мягкий пластиковый катетер [15]. Через сутки после индукции воспаления животных выводили из эксперимента методом цервикальной дислокации, после чего извлекали толстый кишечник, промывали и освобождали его от содержимого. С помощью светового микроскопа определяли степень и площадь поражения стенки кишки. Степень поражения выражали в баллах. Площадь поражения выражали в процентах от общей площади фрагмента кишки [16].

Интенсивность инфильтрации стенки толстой кишки нейтрофилами оценивали по активности миелопероксидазы (МПО). Показано, что в данной модели воспаления активность МПО в стенке кишки прямо пропорциональна числу гранулоцитов в ткани кишечника [17]. Активность МПО определяли спектрофотометрически с использованием орто-фенилендиамина [18], рассчитывали, используя калибровочный график, построенный для пероксидазы хрена, и выражали в ед/мг сырой ткани.

Противовоспалительный потенциал пектинов оценивали по интенсивности воспаления (ИВ). Для расчета данного интегрального показателя использовали 3 составляющие: активность МПО в стенке толстой кишки, степень и площадь повреждения стенки кишки. За 100% принимали ИВ в стенке кишки после ректального введения уксусной кислоты животным контрольной группы.

Эксперимент *in vitro*

Оценка метаболической активности клеток Caco-2. Для оценки цитотоксического действия пектинов использовали клетки линии CaCo-2. Клетки высевали в 96-луночный планшет в плотности 10 тыс./шт. на лунку и инкубировали в питательной среде [среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко (DMEM) («Биолот», РФ), 10% фетальная бычья сыворотка (ФБС) («HyClone», США)] в течение 24 ч при стандартных условиях (37 °C, 5% CO₂). Затем питательную среду заменяли на среду, содержащую пектины в концентрациях от 0,5 до 5 мг/см³. Клетки с пектинами инкубировали сутки при стандартных условиях. Через сутки раствор сливали и в лунки вносили 100 мкл среды DMEM, содержащей 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-тетразолиум бромид («ПанЭко», РФ) в концентрации 5 мг/см³. Инкубировали в стандартных условиях 4 ч, после чего раствор заменяли на 10% раствор додецилсульфата натрия, со-

державшего 0,01 М НСl, затем планшеты инкубировали в течение ночи. Оптическую плотность раствора измеряли при 530 нм с использованием планшетного спектрофотометра Power Wave-200 (BioTek Instruments, США) [19].

Оценка образования фактора некроза опухоли α и проницаемости монослоя клеток Caco-2. Клетки Caco-2 высевали с плотностью 100 тыс. на полиэтилентерефталатную мембранную вставку для 12-луночного планшета с диаметром пор 1 мкм (Jet Biofil, Китай). Клетки инкубировали при стандартных условиях в питательной среде (DMEM, 10% ФБС). После достижения плотности монослоя 100%, питательную среду заменяли на среду DMEM, содержащую пектины в конечной концентрации 1 мг/см³. Через сутки среду с пектинами заменяли на свежую и добавляли липополисахарид *E. coli* 0111:B4 (ЛПС; Sigma, США) в конечной концентрации 1 мкг/см³. Через сутки часть среды извлекали для оценки количества ФНО α . Затем с апикальной стороны лунки вносили 100 мкм³ трипанового синего. Через 1, 3, 6 и 24 ч инкубации с базолатеральной стороны лунки среду извлекали и с использованием спектрофотометра Power Wave-200 измеряли оптическую плотность раствора при длине волны 585 нм. Концентрацию ФНО α в пробах определяли с помощью наборов для иммуноферментного анализа («Протеиновый контур», РФ).

Определение активности щелочной фосфатазы в клетках Caco-2. Клетки Caco-2 высевали в 12-луночный планшет в плотности 100 тыс./шт. в лунку и инкубировали при стандартных условиях в течение суток. Затем к адгезированным клеткам добавляли пектины, растворенные в DMEM, в конечной концентрации 1 мг/см³. Клетки инкубировали в стандартных условиях в течение 1, 2, 3 и 14 сут. Через каждые 48 ч среду с пектинами заменяли на свежую. По завершении периода инкубации в лунку добавляли детергент [12 mM Трис-НСl pH 7,2, содержащий 1% Тритон X-100 и 1 mM фенолметилсульфонилфторид PMSF (Sigma, США)] и инкубировали 1 ч при комнатной температуре. Удельную активность ЩФ измеряли согласно протоколу производителя набора («Ольвекс диагностика», РФ). Содержание белка определяли по методу Лоури.

Рис. 2. Интенсивность воспаления стенки толстой кишки у мышей через сутки после ректального введения уксусной кислоты ($M \pm \sigma$, $n=10$). За 1 сут до индукции язвенного колита мыши получили воду (iUC), преднизолон (ПН), пектин яблочный AU701 или AU201

* – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие по сравнению с группой контроля (iUC).

Fig. 2. Intensity of inflammation of the colon wall in mice one day after rectal administration of acetic acid ($M \pm \sigma$, $n=10$). The day before the induction of ulcerative colitis, peroral pretreatment of mice with water (iUC), prednisolone (PN), AU701 or AU201 apple pectin

* – statistically significant ($p < 0,05$) difference compared to the control group (iUC).

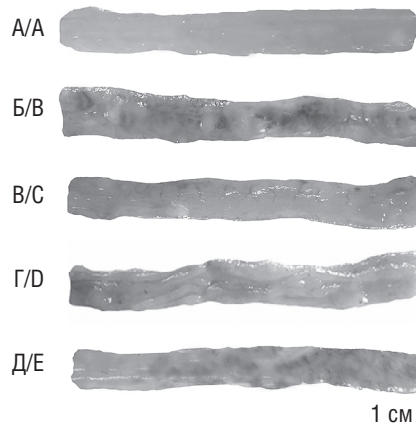


Рис. 1. Фото фрагментов толстой кишки у мышей до индукции язвенного колита (А) и через 24 ч после ректального введения уксусной кислоты (Б–Д). За 1 сут до индукции воспаления животные получали воду (Б), преднизолон (В), пектин AU701 (Г) или пектин AU201 (Д)

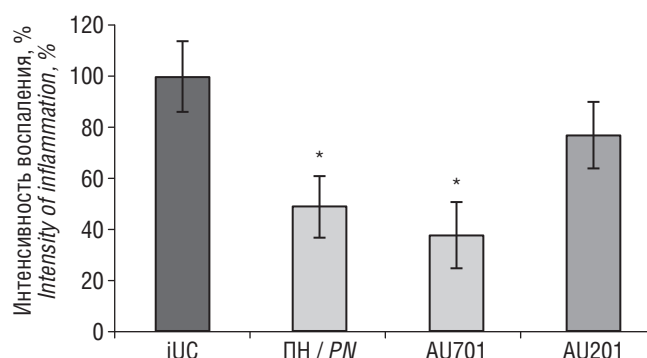
Fig. 1. Photo of fragments of the mice colon before (A) and 24 hours after rectal administration of acetic acid (B–E). Mice were treated one day previously with water (B), prednisolone (C), pectin AU701 (D) or pectin AU201 (E)

При **статистической** обработке данных вычисляли среднее арифметическое значение, среднее квадратичное отклонение. Статистическую значимость различий оценивали по *U*-критерию Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

В работе были использованы пектины, различающиеся степенью метилэтерификации карбоксильных групп остатков галактуроновой кислоты. Противовоспалительный потенциал пектинов оценивали по ИВ.

Ректальное введение уксусной кислоты мышам вызывало повреждение стенки толстой кишки, первые признаки которого появлялись уже в течение первого часа после индукции воспаления. В течение последующих 24 ч воспаление в стенке кишки приобретало более тяжелый характер, слизистая слущивалась, образовывались язвы, кровотечения (рис. 1).



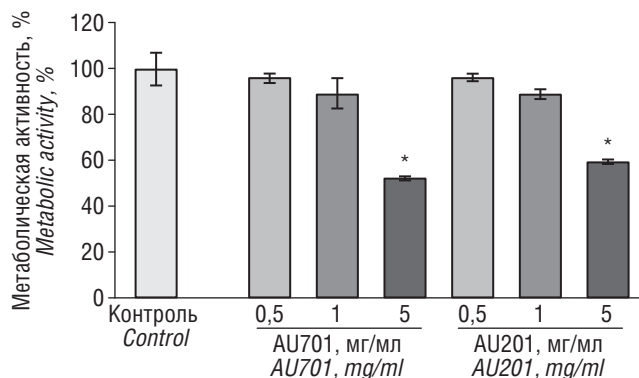


Рис. 3. Метаболическая активность клеток Caco-2 через 1 сут соинкубации с растворами пектинов ($M \pm \sigma$, $n=7$). Данные выражены в % к контролю

* – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от контроля; AU701 – высоко-, AU201 – низкометилэтерифицированный яблочный пектин.

Fig. 3. Metabolic activity of Caco-2 cells after a day of co-incubation with pectin solutions ($M \pm \sigma$, $n=7$). Data are expressed as % of control

* – statistically significant ($p < 0.05$) difference from control; AU701 – high-, AU201 – low-methyl etherified apple pectin in concentration from 0.5 to 5 mg/ml.

Установлено, что противовоспалительное действие пектинов зависит от степени метилэтерификации карбоксильных остатков галактуроновой кислоты. Низкометилэтерифицированный яблочный пектин AU701, имеющий в своем составе более 70% свободных карбоксильных групп, ингибировал развитие кишечного воспаления у мышей. Высокометилэтерифицированный пектин AU201, у которого более 70% карбоксильных групп замещены метиловым эфиром, не влиял на ИВ (рис. 2).

Ранее сообщалось, что цитрусовый пектин CU701, обладающий низкой степенью метилэтерификации кар-

боксильных групп, оказывает противовоспалительное действие [4, 9]. Результаты проведенной работы согласуются с данными литературы и указывают на то, что противовоспалительная активность пектинов определяется структурными особенностями строения пектиновых макромолекул и не зависит от источника выделения пектинов.

На следующем этапе исследования было оценено влияние этерификации пектинов на барьерные свойства эпителиальных клеток кишечника человека линии Caco-2 и синтез ими ФНО α в ответ на ЛПС. С целью выявления концентраций пектинов, совместимых

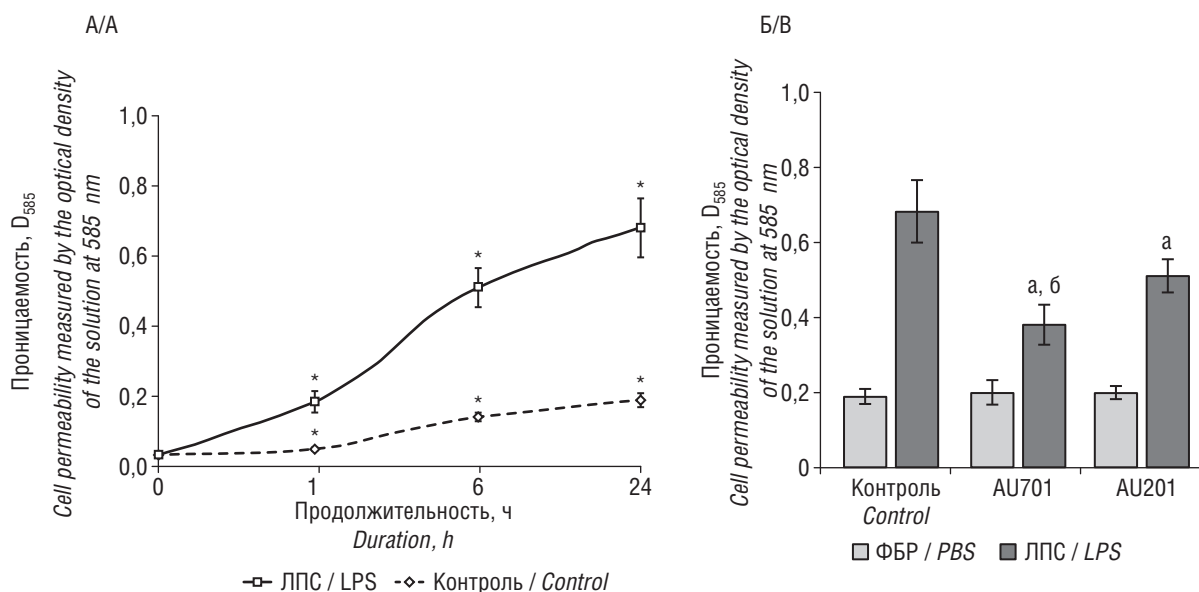


Рис. 4. Проницаемость клеточного монослоя клеток Caco-2 для трипанового синего после внесения в среду ЛПС (А); влияние пектинов на ЛПС-индуцированную проницаемость монослоя клеток (Б) ($M \pm \sigma$, $n=7$)

Статистически значимое ($p < 0,05$) отличие: * – по сравнению с предыдущей точкой измерения; а – по сравнению с контролем; б – по сравнению с AU201. Здесь и на рис. 5: ФБР – фосфатно-буферный раствор; ЛПС – липополисахарид; AU701 – высоко-, AU201 – низкометилэтерифицированный яблочный пектин.

Fig. 4. Permeability of the Caco-2 cell monolayer for trypan blue after adding LPS to the medium (A); effect of pectins on LPS-induced permeability of a cell monolayer (B) ($M \pm \sigma$, $n=7$)

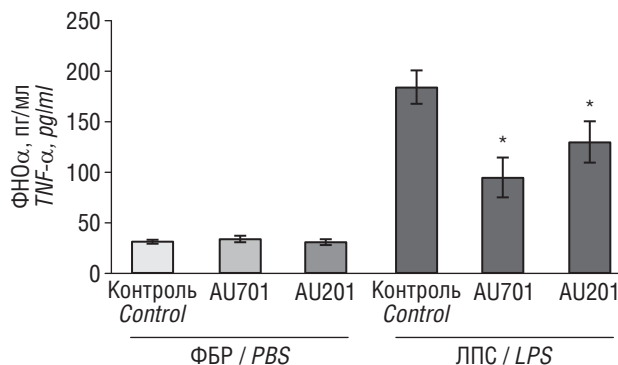
Statistically significant ($p < 0.05$) difference: * – compared with the previous measurement point; a – compared with the control; б – compared with AU201. Here and in Fig. 5: LPS – lipopolysaccharide; PBS – phosphate buffered saline, control; AU701 – high-, AU201 – low-methyl etherified apple pectin.

Рис. 5. Влияние пектинов на генерацию клетками Сасо-2 фактора некроза опухоли α (ФНО α) до и после внесения липополисахарида в культуральную среду ($M \pm \sigma$, $n=7$)

* – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от контроля.

Fig. 5. Effect of pectins on the generation of tumor necrosis factor α (TNF- α) by Caco-2 cells before and after the introduction of lipopolysaccharide into the culture medium ($M \pm \sigma$, $n=7$)

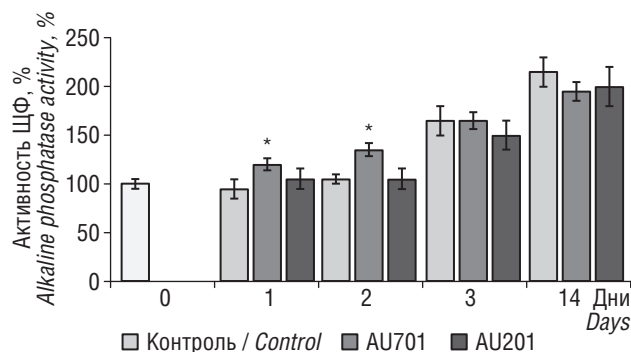
* – statistically significant ($p < 0.05$) difference from control.



с жизнедеятельностью клеток, проведена оценка влияния пектинов на метаболическую активность клеток. Установлено, что в концентрации до 1 мг/см³ пектины не влияли на метаболическую активность клеток. С увеличением концентрации пектина жизнеспособность клеток снижалась (рис. 3). Концентрация полумаксимального ингибирования пектинами метаболической активности клеток Сасо-2 составила 5,4±0,3 мг/см³ и не зависела от типа пектина. Таким образом, на основе полученных результатов для дальнейших исследований использовали концентрацию пектинов 1 мг/см³.

В мировой практике при исследовании противовоспалительной активности веществ в качестве индуктора воспаления чаще всего используют ЛПС. Действие ЛПС на функциональное состояние клеток опосредуется через рецепторы TLR-семейства. Связываясь с TLR на поверхности энтероцитов, ЛПС вызывает каскад функциональных реакций, таких как увеличение межклеточной проницаемости [20–22] и синтез ФНО α , цитокина острой фазы воспаления [23, 24].

Установлено, что через 1 ч после внесения ЛПС проницаемость монослоя клеток Сасо-2 увеличивалась более чем в 4 раза. Повышенная межклеточная проницаемость сохранялась на всем протяжении периода наблюдения (рис. 4А). Предварительная обработка клеток Сасо-2 пектинами AU701 и AU201 предотвращала ЛПС-индуцированное увеличение межклеточной проницаемости соответственно на 44±8 и 25±5% (рис. 4Б). Инкубация пектинов с клетками Сасо-2 не вызвала изменений в межклеточной проницаемости (см. рис. 4Б).



Через 1 сут после внесения ЛПС к клеткам Сасо-2 концентрация ФНО α в культуральной среде увеличивалась более чем в 3 раза. Предварительная обработка клеток пектином AU701 снижала их ответ на ЛПС почти в 2 раза, в то время как обработка AU201 только на 30% (рис. 5).

Ранее было показано, что действие пектинов на ЛПС-стимулированный воспалительный ответ может быть обусловлено блокированием взаимодействия ЛПС с его рецептором [3]. Однако, по сообщениям ряда авторов, в качестве дополнительного противовоспалительного фактора также может выступать и ЩФ, локализованная на щеточной кайме энтероцитов. Известно, что ЩФ способна гидролизовать ЛПС и снижать тем самым его провоспалительный потенциал [25, 26].

Результаты проведенных нами экспериментов по характеристике влияния этерификации пектинов на активность ЩФ клеток Сасо-2 показали, что пектин AU701 увеличивал удельную активность ЩФ. После инкубации клеток с пектином AU701 скорость гидролиза *p*-нитрофенилфосфата, субстрата ЩФ, увеличилась на 40%. Пектин AU201 не оказывал влияние на активность ЩФ энтероцитов человека (рис. 6). Следует отметить, что пектин AU701 оказывает влияние на активность ЩФ только в первые 48 ч совместной инкубации.

Таким образом, установлено, что низкометилэтерифицированный яблочный пектин защищает стенку толстой кишки от кислотно-индуцированного повреждения. Противовоспалительное действие пектинов реализуется не только через изменение функциональной активности лейкоцитов, как было показано ранее, но и через повышение устойчивости эпителиального барьера клеток кишки к повреждающим факторам.

Рис. 6. Влияние пектинов на активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в клетках Сасо-2 ($M \pm \sigma$, $n=7$). Данные выражены в % к контролю в день измерения

* – статистически значимое ($p < 0,05$) отличие от контроля.

Fig. 6. Effect of pectins on alkaline phosphatase activity in Caco-2 cells ($M \pm \sigma$, $n=7$). Data are expressed as % of control

* – statistically significant ($p < 0.05$) difference from control.

Заключение

В проведенном исследовании выявлено, что низкометилэтерифицированный яблочный пектин AU701 ингибирует воспаление как в условиях *in vivo*, так и *in vitro*. Высокометилэтерифицированный пектин AU201 подавляет провоспалительные реакции только в условиях *in vitro*. Полученные результаты указывают на то, что при пероральном поступлении пектинов в организм степень

метилэтерификации карбоксильных остатков галактурановой кислоты, при прочих равных структурных характеристиках пектинов, имеет решающее значение для их проявления противовоспалительного действия. Способность пектинов ингибировать кишечное воспаление имеет многофакторную природу и может быть обусловлено в том числе их способностью усиливать барьерную функцию клеток эпителия и стимулировать экспрессию щелочной фосфатазы клетками кишечника.

Сведения об авторах

Марков Павел Александрович (Pavel A. Markov) – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела биомедицинских технологий ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

E-mail: p.a.markov@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4803-4803>

Волкова Марина Викторовна (Marina V. Volkova) – младший научный сотрудник кафедры биотехнологии Института биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет» (Киров, Российская Федерация)

E-mail: biotech.volkova@list.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5966-3026>

Хасаншина Зухра Рамилевна (Zukhra R. Khasanshina) – младший научный сотрудник кафедрой биотехнологии, директор Института биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет» (Киров, Российская Федерация)

E-mail: hasanchinazr@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0065-1853>

Мартинсон Екатерина Александровна (Ekaterina A. Martinson) – кандидат технологических наук, заведующий кафедрой биотехнологии, директор Института биологии и биотехнологии ФГБОУ ВО «Вятский государственный университет» (Киров, Российская Федерация)

E-mail: martinson@vyatsu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0364-4106>

Попов Сергей Владимирович (Sergey V. Popov) – доктор биологических наук, доцент, заведующий Отделом молекулярной иммунологии и биотехнологии Института физиологии Коми НЦ УрО РАН, ФИЦ Коми НЦ УрО РАН (Сыктывкар, Российская Федерация)

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

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

Литература

- Ovodon Yu.S. Current views on pectin substances // *Bioorg. Chem.* 2009. Vol. 35, N 3. P. 269–284. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1068162009030017>
- Popov S.V., Ovodova R., Golovchenko V.V., Khramova D.S., Markov P.A., Smirnov V.V. et al. Pectic polysaccharides of the fresh plum *Prunus domestica* L. isolated with a simulated gastric fluid and their anti-inflammatory and antioxidant activities // *Food Chem.* 2014. Vol. 143, N 15. P. 106–113. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.049>
- Tan H., Nie S. Deciphering diet-gut microbiota-host interplay: Investigations of pectin // *Trends Food Sci. Technol.* 2020. Vol. 106, N 12. P. 171–181. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.10.010>
- Elshahed M.S., Miron A., Aprotosoia A.C., Farag M.A. Pectin in diet: Interactions with the human microbiome, role in gut homeostasis, and nutrient-drug interactions // *Carbohydr. Polym.* 2021. Vol. 255, N 12. Article ID 117388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117388>
- de Oliveira A.F., do Nascimento G.E., Iacomini M., Cordeiro L.M.C., Cipriani T.R. Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharides obtained from infusion of *Sedum dendroideum* leaves // *Int. J. Biol. Macromol.* 2017. Vol. 105, N 1. P. 940–946. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.122>
- Zhang Y., Pan X., Ran S., Wang K. Purification, structural elucidation and anti-inflammatory activity in vitro of polysaccharides from *Smilax china* L. // *Int. J. Biol. Macromol.* 2019. Vol. 139, N 15. P. 233–243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.209>
- do Nascimento G.E., Winnischofer S.M.B., Ramirez M.I., Iacomini M., Cordeiro L.M.C. The influence of sweet pepper pectin structural characteristics on cytokine secretion by THP-1 macrophages // *Food Res. Int.* 2017. Vol. 102, N 1. P. 588–594. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.09.037>
- Sahasrabudhe N.M., Beukema M., Tian L., Troost B., Scholte J., Bruininx E. et al. Dietary fiber pectin directly blocks toll-like receptor 2-1 and prevents doxorubicin-induced ileitis // *Front. Immunol.* 2018. Vol. 9, N 3. P. 383–391. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00383>
- Popov S.V., Markov P.A., Popova G.Yu., Nikitina I.R., Efimova L., Ovodov Yu.S. Anti-inflammatory activity of low and high methoxylated citrus pectins // *Biomed. Prev. Nutr.* 2013. Vol. 3, N 1. P. 59–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2012.10.008>
- Sabater C., Molina-Tijeras J. A., Vezza T., Corzo N., Montilla A., Utrilla P. Intestinal anti-inflammatory effects of artichoke pectin and modified pectin fractions in the dextran sulfate sodium model of mice colitis. Artificial neural network modelling of inflammatory markers // *Food Funct.* 2019. Vol. 10, N 12. P. 7793–7805. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo02221j>
- Chen L., Liu J., Zhang Y., Dai B., An Y., Yu L.L. Structural, thermal, and anti-inflammatory properties of a novel pectic

- polysaccharide from alfalfa (*Medicago sativa* L.) stem // *J. Agric. Food Chem.* 2015. Vol. 63, N 12. P. 3219–3228. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00494>
12. Tamiello C.S., do Nascimento G.E., Iacomini M., Cordeiro L.M. Arabinogalactan from edible jambo fruit induces different responses on cytokine secretion by THP-1 macrophages in the absence and presence of proinflammatory stimulus // *Int. J. Biol. Macromol.* 2018. Vol. 107, N 3. P. 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.148>
 13. Vityazev F.V., Khramova D.S., Saveliev N.Y., Ipatova E.A., Burkov A.A., Belosero V.S. et al. Pectin-glycerol gel beads: preparation, characterization and swelling behaviour // *Carbohydr. Polym.* 2020. Vol. 238, N 15. P. 238–246. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116166>
 14. Reeves P.G. Components of the AIN-93 diets as improvements in the AIN-76A diet // *J. Nutr.* 1997. Vol. 127, N 5. P. 838S–841S. DOI: <https://doi.org/10.1093/jn/127.5.838S>
 15. Itoh H., Kataoka H., Tomita M., Hamasuna R., Nawa Y., Kitamura N. et al. Upregulation of HGF activator inhibitor type 1 but not type 2 along with regeneration of intestinal mucosa // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2000. Vol. 278, N 4. P. G635–G643. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.4.G635>
 16. Mahgoub A.A., El-Medany A.A., Hager H.H., Mustafa A.A., El-Sabah D.M. Evaluating the prophylactic potential of zafirlukast against the toxic effects of acetic acid on the rat colon // *Toxicol. Lett.* 2003. Vol. 145, N 1. P. 79–87. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(03\)00269-8](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(03)00269-8)
 17. Krawisz J.E., Sharon P., Stenson W.F. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models // *Gastroenterology.* 1984. Vol. 87, N 1. P. 1344–1350. PMID: 6092199.
 18. Пинегин Б.В., Бутаков А.А., Челкина Т.Л. Экологическая иммунология. Комплекс методов для определения функциональной активности фагоцитов. Москва : ВНИРО, 1995. 264 с.
 19. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P. Analysis of cell viability by the MTT assay // *Cold Spring Harb. Protoc.* 2018. Vol. 1, N 6. P. 216–228. DOI: <https://doi.org/10.1101/pdb.prot095505>
 20. Wu X.X., Huang X.L., Chen R.R., Li T., Ye H.J., Xie W. et al. Paeoniflorin prevents intestinal barrier disruption and inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in Caco-2 cell monolayers // *Inflammation.* 2019. Vol. 42, N 6. P. 2215–2225. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01085-z>
 21. Chen G., Ran X., Li B., Li Y., He D., Huang B. et al. Sodium butyrate inhibits inflammation and maintains epithelium barrier integrity in a TNBS-induced inflammatory bowel disease mice model // *EBioMedicine.* 2018. Vol. 30, N 12. P. 317–325. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.030>
 22. Teixeira T.F., Souza N.C., Chiarello P.G., Franceschini S.C., Bressan J., Ferreira C.L. et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors // *Clin. Nutr.* 2012. Vol. 31, N 5. P. 735–740. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.009>
 23. Stephens M., von der Weid P.Y. Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner // *Gut Microbes.* 2020. Vol. 3, N 11. P. 421–432. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1629235>
 24. Billmeier U., Dieterich W., Neurath M.F., Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases // *World J. Gastroenterol.* 2016. Vol. 22, N 42. P. 9300–9313. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i42.9300>
 25. Singh S.B., Carroll-Portillo A., Coffman C., Ritz N.L., Lin H.C. Intestinal alkaline phosphatase exerts anti-inflammatory effects against lipopolysaccharide by inducing autophagy // *Sci. Rep.* 2020. Vol. 10, N 1. P. 3107. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59474-6>
 26. Liu W., Hu D., Huo H., Zhang W., Adiliaghdam F., Morrison S. et al. Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels // *J. Am. Coll. Surg.* 2016. Vol. 222, N 6. P. 1009–1017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006>

References

1. Ovodon Yu.S. Current views on pectin substances. *Bioorg Chem.* 2009; 35 (3): 269–84. DOI: <https://doi.org/10.1134/S1068162009030017>
2. Popov S.V., Ovodova R., Golovchenko V.V., Khramova D.S., Markov P.A., Smirnov V.V., et al. Pectic polysaccharides of the fresh plum *Prunus domestica* L. isolated with a simulated gastric fluid and their anti-inflammatory and antioxidant activities. *Food Chem.* 2014; 143 (15): 106–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.07.049>
3. Tan H., Nie S. Deciphering diet-gut microbiota-host interplay: Investigations of pectin. *Trends Food Sci Technol.* 2020; 106 (12): 171–81. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.10.010>
4. Elshahed M.S., Miron A., Aprotosoie A.C., Farag M.A. Pectin in diet: Interactions with the human microbiome, role in gut homeostasis, and nutrient-drug interactions. *Carbohydr Polym* 2021; 255 (12): 117388. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.117388>
5. de Oliveira A.F., do Nascimento G.E., Iacomini M., Cordeiro L.M.C., Cipriani T.R. Chemical structure and anti-inflammatory effect of polysaccharides obtained from infusion of *Sedum dendroideum* leaves. *Int J Biol Macromol.* 2017; 105 (1): 940–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.07.122>
6. Zhang Y., Pan X., Ran S., Wang K. Purification, structural elucidation and anti-inflammatory activity in vitro of polysaccharides from *Smilax china* L. *Int J Biol Macromol.* 2019; 139 (15): 233–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.209>
7. do Nascimento G.E., Winnischofer S.M.B., Ramirez M.I., Iacomini M., Cordeiro L.M.C. The influence of sweet pepper pectin structural characteristics on cytokine secretion by THP-1 macrophages. *Food Res Int.* 2017; 102 (1): 588–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.09.037>
8. Sahasrabudhe N.M., Beukema M., Tian L., Troost B., Scholte J., Bruininx E., et al. Dietary fiber pectin directly blocks toll-like receptor 2-1 and prevents doxorubicin-induced ileitis. *Front Immunol.* 2018; 9 (3): 383–91. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00383>
9. Popov S.V., Markov P.A., Popova G.Yu., Nikitina I.R., Efimova L., Ovodon Yu.S. Anti-inflammatory activity of low and high methoxylated citrus pectins. *Biomed Prev Nutr.* 2013; 3 (1): 59–63. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bionut.2012.10.008>
10. Sabater C., Molina-Tijeras J.A., Vezza T., Corzo N., Montilla A., Utrilla P. Intestinal anti-inflammatory effects of artichoke pectin and modified pectin fractions in the dextran sulfate sodium model of mice colitis. Artificial neural network modelling of inflammatory markers. *Food Funct.* 2019; 10 (12): 7793–805. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo02221j>
11. Chen L., Liu J., Zhang Y., Dai B., An Y., Yu L.L. Structural, thermal, and anti-inflammatory properties of a novel pectic polysaccharide from alfalfa (*Medicago sativa* L.) stem. *J Agric Food Chem.* 2015; 63 (12): 3219–28. DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b00494>
12. Tamiello C.S., do Nascimento G.E., Iacomini M., Cordeiro L.M. Arabinogalactan from edible jambo fruit induces different responses on cytokine secretion by THP-1 macrophages in the absence and presence of proinflammatory stimulus. *Int J Biol Macromol.* 2018; 107 (3): 35–41. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2017.08.148>
13. Vityazev F.V., Khramova D.S., Saveliev N.Y., Ipatova E.A., Burkov A.A., Belosero V.S., et al. Pectin-glycerol gel beads: preparation, characterization and swelling behavior. *Carbohydr Polym.* 2020; 238 (15): 238–46. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2020.116166>

14. 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>
15. Itoh H., Kataoka H., Tomita M., Hamasuna R., Nawa Y., Kitamura N., et al. Upregulation of HGF activator inhibitor type 1 but not type 2 along with regeneration of intestinal mucosa. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2000; 278 (4): G635–43. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.2000.278.4.G635>
16. Mahgoub A.A., El-Medany A.A., Hager H.H., Mustafa A.A., El-Sabah D.M. Evaluating the prophylactic potential of zafirlukast against the toxic effects of acetic acid on the rat colon. *Toxicol Lett.* 2003; 145 (1): 79–87. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0378-4274\(03\)00269-8](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(03)00269-8).
17. Krawisz J.E., Sharon P., Stenson W.F. Quantitative assay for acute intestinal inflammation based on myeloperoxidase activity. Assessment of inflammation in rat and hamster models. *Gastroenterology.* 1984; 87 (1): 1344–50. PMID: 6092199.
18. Pinegin B.V., Butakov A.A., Chelkina T.L. Environmental immunology. A set of methods for determining the functional activity of phagocytes. Moscow, 1995: 136–64 (in Russian)
19. Kumar P., Nagarajan A., Uchil P. Analysis of cell viability by the MTT assay. *Cold Spring Harb Protoc.* 2018; 1 (6): 216–28. DOI: <https://doi.org/10.1101/pdb.prot095505>
20. Wu X.X., Huang X.L., Chen R.R., Li T., Ye H.J., Xie W., et al. Paeoniflorin prevents intestinal barrier disruption and inhibits lipopolysaccharide (LPS)-induced inflammation in Caco-2 cell monolayers. *Inflammation.* 2019; 42 (6): 2215–25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10753-019-01085-z>
21. Chen G., Ran X., Li B., Li Y., He D., Huang B., et al. Sodium butyrate inhibits inflammation and maintains epithelium barrier integrity in a TNBS-induced inflammatory bowel disease mice model. *EBioMedicine.* 2018; 30 (12): 317–25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.03.030>
22. Teixeira T.F., Souza N.C., Chiarello P.G., Franceschini S.C., Bresnan J., Ferreira C.L., et al. Intestinal permeability parameters in obese patients are correlated with metabolic syndrome risk factors. *Clin Nutr.* 2012; 31 (5): 735–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.02.009>
23. Stephens M., von der Weid P.Y. Lipopolysaccharides modulate intestinal epithelial permeability and inflammation in a species-specific manner. *Gut Microbes.* 2020; 3 (11): 421–32. DOI: <https://doi.org/10.1080/19490976.2019.1629235>
24. Billmeier U., Dieterich W., Neurath M.F., Atreya R. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (42): 9300–13. DOI: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i42.9300>
25. Singh S.B., Carroll-Portillo A., Coffman C., Ritz N.L., Lin H.C. Intestinal alkaline phosphatase exerts anti-inflammatory effects against lipopolysaccharide by inducing autophagy. *Sci Rep.* 2020; 10 (1): 3107. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59474-6>
26. Liu W., Hu D., Huo H., Zhang W., Adiliaghdam F., Morrison S., et al. Intestinal alkaline phosphatase regulates tight junction protein levels. *J Am Coll Surg.* 2016; 222 (6): 1009–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2015.12.006>

Для корреспонденции

Перова Ирина Борисовна – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»
Адрес: 109240, Российская Федерация, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14
Телефон: (495) 698-53-92
E-mail: Erin.Feather@yandex.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5975-1376>

Перова И.Б., Эллер К.И., Мусатов А.В., Тумольская Е.В.

Синефрин в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции: биологическая активность, безопасность и методы анализа

Synephrine in dietary supplements and specialized foodstuffs: biological activity, safety and methods of analysis

Perova I.B., Eller K.I., Musatov A.V., Tymolskaya E.V.

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

*Синефрин является натуральным протоалкалоидом горького апельсина *Citrus aurantium L.*, имеющим структурное сходство с эфедринем и адреналином. Синефрин в виде экстракта горького апельсина широко применяется в качестве ингредиента биологически активных добавок (БАД) к пище и специализированной пищевой продукции (СПП), предназначенных для снижения массы тела и улучшения физической формы. Наряду с термогенным и липолитическим действием синефрин способен вызывать побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, особенно в сочетании с кофеином и физической нагрузкой. Этот аспект актуален, поскольку основными потребителями продуктов для похудения являются лица с избыточной массой тела, которые подвержены риску развития сердечно-сосудистых заболеваний.*

Цель работы – гигиеническая оценка использования экстракта горького апельсина и синефрина в БАД к пище и СПП, которая включает анализ подходов к техническому регулированию в Российской Федерации и за рубежом, обзор данных по биологической активности, безопасности, способах фальсификации и методам определения цитрусовых протоалкалоидов.

Финансирование. Научно-исследовательская работа по подготовке рукописи проведена за счет средств субсидии на выполнение государственного задания (тема 0529-2019-0058).

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Перова И.Б., Эллер К.И., Мусатов А.В., Тумольская Е.В. Синефрин в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции: биологическая активность, безопасность и методы анализа // Вопросы питания. 2021. Т. 90, № 6. С. 101–113. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-101-113>

Статья поступила в редакцию 26.08.2021. **Принята в печать** 26.10.2021.

Funding. The research was carried out under state assignment (Theme 0529-2019-0058).

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

For citation: Perova I.B., Eller K.I., Musatov A.V., Tymolskaya E.V. Synephrine in dietary supplements and specialized foodstuffs: biological activity, safety and methods of analysis. Voprosy pitaniia [Problems of Nutrition]. 2021; 90 (6): 101–13. DOI: <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-101-113> (in Russian)

Received 26.08.2021. **Accepted** 26.10.2021.

Результаты. Адренергическое действие горького апельсина обусловлено присутствием R-(-)-п-синефрина, который составляет 90% и более от суммы протоалкалоидов. При производстве БАД к пище и СПП используются сухие экстракты плодов горького апельсина, стандартизованные по содержанию синефрина, которое может варьировать от 4 до 98%. Синефрин является слабым адренергическим агонистом, действующим преимущественно через β_3 -адренорецепторы, стимулируя липолиз. В связи с недостаточными данными о безопасности потребление синефрина регулируется в Российской Федерации и за рубежом. В Российской Федерации верхний допустимый уровень суточного потребления синефрина составляет 30 мг. Выявлены различные случаи фальсификации БАД к пище и СПП для снижения массы тела и питания спортсменов: недеklarированное добавление синефрина в составе экстракта горького апельсина, добавление синтетического синефрина, его изомеров или аналогов. Основным методом определения синефрина и других биогенных аминов в БАД к пище и СПП является высокоэффективная жидкостная хроматография с ультрафиолетовым и/или масс-детектированием.

Заключение. Приведенные в обзоре данные подтверждают целесообразность разработки официальной методики определения основных протоалкалоидов и проведения на его основе мониторинга БАД к пище и СПП на содержание синефрина и других цитрусовых протоалкалоидов.

Ключевые слова: синефрин, горький апельсин, БАД к пище, фальсификация, ВЭЖХ

*Synephrine is a natural protoalkaloid of the bitter orange *Citrus aurantium* L., it has structural similarity to ephedrine and adrenaline. Synephrine in the form of bitter orange extract is widely used as an ingredient of dietary supplements (DS) and specialized foodstuffs (SF) intended for weight loss and fitness improvement. Along with thermogenic and lipolytic effects, synephrine can cause cardiovascular side effects, especially when combined with caffeine and physical activity. This aspect is important, insofar as the main consumers of weight loss products are overweight people who are at risk of developing cardiovascular diseases.*

The aim of the research is a hygienic assessment of the usage of bitter orange extract and synephrine in DS and SF, which includes an analysis of approaches to technical regulation in the Russian Federation and abroad, a review of data on biological activity, safety, types of adulteration and methods for the determination of citrus protoalkaloids.

Results. The adrenergic effect of bitter orange is caused by the presence of R-(-)-p-synephrine, making up about 90% or more of the total protoalkaloids. Dry bitter orange fruit extracts, standardized to synephrine content, which can vary from 4 to 98%, are used in the production of DS and SF. Synephrine is a weak adrenergic agonist, acting primarily through β_3 -adrenergic receptors, stimulating lipolysis. Because of insufficient safety data, the consumption of synephrine is regulated in the Russian Federation and abroad. The upper permissible level of synephrine consumption in the Russian Federation is 30 mg per day. Various cases of adulteration of DS and SF for weight loss and sport nutrition have been revealed: undeclared addition of synephrine in the form of bitter orange extract, addition of synthetic synephrine, its isomers or analogs. The main method for the determination of synephrine and other biogenic amines in DS and SF is high performance liquid chromatography with ultraviolet and/or mass detection.

Conclusion. The data presented in the review confirm the feasibility of developing an official method for determination of main protoalkaloids and monitoring of DS and SF for the content of synephrine and other citrus protoalkaloids on its basis.

Keywords: synephrine, bitter orange, dietary supplements, adulteration, HPLC

Синефрин является основным биогенным амином горького апельсина *Citrus aurantium* L., имеющим структурное сходство с эфедринем и адреналином. В незначительных концентрациях он может присутствовать в ряде других представителей цитрусовых *Citrus* spp. (мандарин, апельсин, лимон). Широкое применение синефрина в составе биологически активных добавок (БАД) к пище и специализированной пищевой продукции (СПП) связывают с запретом в 2004 г. Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов США (FDA) использования травы эфедры и эфедрина в составе растительных препаратов и БАД к пище, предназначенных для снижения массы тела и спортивного питания. В качестве альтернативы эфедрину для БАД к пище и СПП, направленных на снижение жировой массы, подавление аппетита, повышение термогенеза, ускорение метаболизма, был предложен синефрин, обычно в виде экстракта горького апельсина. Наряду с термогенным и липолитическим действием экстракты горького апельсина и синефрин

оказывают ряд побочных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы [1–4]. Этот аспект особенно актуален, поскольку целевая аудитория продукции для похудения – лица с избыточной массой тела и ожирением, подверженные риску развития сердечно-сосудистых заболеваний. Экстракт горького апельсина способен ингибировать изофермент цитохрома P450 CYP3A4, поэтому не следует исключать взаимодействия с лекарственными препаратами (ЛП), приводящие к изменению их фармакодинамических свойств. Кроме того, синергизм, наблюдаемый при одновременном приеме синефрина с кофеином, особенно в сочетании с физической активностью, может привести к усилению таких побочных эффектов, как тахикардия и гипертензия. Другие активные компоненты, содержащиеся в экстракте горького апельсина, также могут усиливать побочные эффекты синефрина.

Цель настоящего обзора – гигиеническая оценка использования экстракта горького апельсина и синефрина в БАД к пище и СПП, которая включает анализ подходов к техническому регулированию в Российской Федерации и за рубежом, обзор данных о биологической активности, безопасности, способах фальсификации и методах определения цитрусовых протоалкалоидов.

Горький апельсин *Citrus aurantium* L.

Горький апельсин *Citrus aurantium* L. [таксономические синонимы *C. aurantium* L. subsp. *aurantium* и *C. aurantium* subsp. *amara* (Link) Engler], называемый также померанцем, кислым и севильским апельсином, – вид растений рода *Citrus* spp. семейства Рутовые (*Rutaceae*). Родиной горького апельсина считается Юго-Восточная Азия, в настоящее время коммерческое культивирование горького апельсина проводится в Южной Европе, странах Средиземноморья, Карибского бассейна и США. Горький апельсин известен под различными местными народными названиями во многих странах мира, где он используется в кулинарии, парфюмерии и медицине. Плоды, кожура и эфирное масло применяются для приготовления мармеладов и других кондитерских изделий, сиропов, соков, ликеров, пива, горьких настоек, маринадов и приправ. Горький апельсин является источником многих коммерческих ингредиентов для парфюмерной промышленности, в том числе масла нероли и петигренового масла. В традиционной медицине стран Азии плоды горького апельсина в течение многих столетий использовались для лечения диспепсии.

Кожура горького апельсина содержит до 2,5% эфирного масла, основным компонентом которого является (R)-(+)-лимонен, производные кумаринов (меранзин, умбеллиферон, эпоксибергамоттин, бергаптен), гликозиды флаванонов и флавонолов с горьким (нарингин, неогесперидин, неоэриоцитрин) и негорьким (рутин, гесперидин, эриоцитрин) вкусами, полиметилированные флавоны (синенсетин, нобилетин, танжеретин и др.), а также тетраортритерпены (лимоноиды) [5, 6].

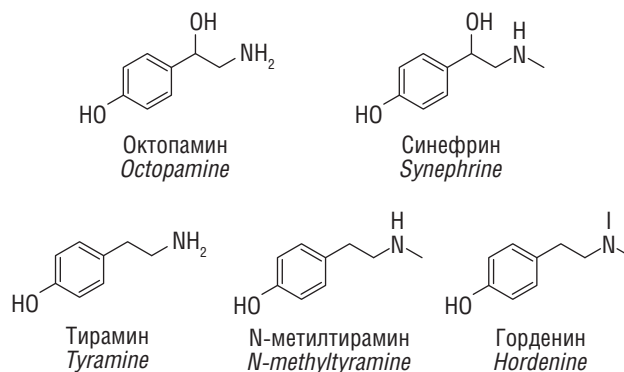


Рис. 1. Химические структуры биогенных аминов горького апельсина

Fig. 1. Chemical structures of bitter orange biogenic amines

В плодах горького апельсина обнаружены фенэтанол- и фенэтиламины: октопамин, синефрин, тирамин, N-метилтирамин и горденин (рис. 1). По химической классификации их относят к биогенным аминам, или протоалкалоидам. Основным действующим началом, обуславливающим адренергическое действие горького апельсина, считается *l*-синефрин, на долю которого приходится более 90% от суммы протоалкалоидов. По данным литературы, концентрация синефрина в сушеной кожуре и сушеных плодах горького апельсина варьирует в диапазоне от 0,05 до 3,1% [5–7]. Наибольшее количество синефрина было обнаружено в цедре незрелых плодов [6].

Синефрин

По химической структуре синефрин (*l*-синефрин, окседрин, R-(-)-4-[1-гидрокси-2-(метиламино)этил]фенол) представляет собой вторичный метилфенэтаноламин с фенольным гидроксиллом в *l*-положении (см. рис. 1). Наличие алифатической аминогруппы придает синефрину выраженные основные свойства. Хиральный атом углерода в 1' положении обуславливает существование синефрина в виде двух энантиомеров (S)- и (R)-конфигурации (рис. 2). Удельное вращение R-(-)-изомера в 0,5 н. растворе соляной кислоты составляет -55,6° [8].

В плодах горького апельсина и других цитрусовых содержится R-(-)-синефрин. В процессе переработки под действием высоких температур в кислой или щелочной среде может происходить рацемизация [9]. Полученный путем химического синтеза синефрин является рацематом.

При производстве БАД к пище и СПП используются сухие водно-спиртовые экстракты сушеных незрелых плодов или сушеной кожуры незрелых и зрелых плодов горького апельсина. Они стандартизируются по содержанию *l*-синефрина, которое может варьировать от 4 до 98% [5, 10]. В ряде случаев производители дополнительно стандартизируют экстракты горького апельсина по содержанию минорных протоалкалоидов (октопамина, горденина).

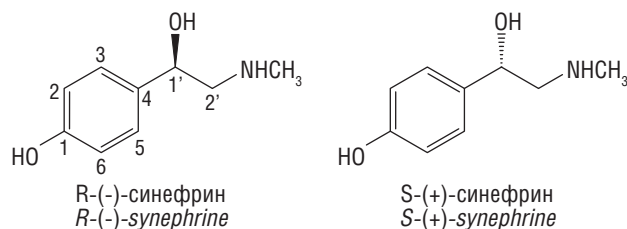


Рис. 2. Энантимеры синефрина

Fig. 2. Enantiomers of synephrine

Применение горького апельсина в медицине

В Китайскую фармакопею включены 2 вида лекарственного растительного сырья горького апельсина: *Fructus Aurantii* (ZhiQiao) и *Fructus Aurantii immaturus* (ZhiShi). ZhiQiao представляют собой сушеные зрелые плоды, собранные в июле, ZhiShi – незрелые плоды, собранные в мае–июне (табл. 1). При этом каждый вид сырья нашел свое применение в клинической практике как средство для лечения функциональных заболеваний же-

лудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дозировка составляет от 3 до 10 г высушенных плодов в день в виде отвара.

Фармакопейные статьи на незрелые (ZhiShi) плоды горького апельсина *Fructus aurantii immaturus* включены в Тайваньскую травяную фармакопею 2-го издания, на цедру – в Японскую фармакопею 17-го издания (см. табл. 1). Европейская фармакопея 7-го издания содержит монографии на цветки, масло цветков, эпикарп–мезокарп и настойку эпикарпа–мезокарпа горького апельсина (см. табл. 1). Незрелые плоды стандартизуют по содержанию синефрина, а зрелые – по содержанию флаванонгликозидов или эфирного масла.

В современной европейской фитотерапии кожура горького апельсина используется для стимуляции аппетита и лечения диспепсии и связанных с ней состояний. Согласно рекомендациям Немецкой комиссии Е при Федеральном институте лекарственных средств и медицинских устройств суточная доза для высушенной цедры составляет 4–6 г, для настойки – 2–3 г и для экстракта – 1–2 г [5].

Следует отметить, что традиционное применение горького апельсина в качестве средства для лечения

Таблица 1. Фармакопейное лекарственное растительное сырье горького апельсина

Table 1. Bitter orange herbal drugs included in Pharmacopoeias

Фармакопея <i>Pharmacopoeia</i>	Лекарственное растительное сырье/препарат <i>Individual monograph on herbal drug</i>	Качественный анализ <i>Identification</i>	Количественный анализ <i>Assay</i>
Государственная фармакопея Китайской народной республики (ГФКНР) 2010	Сушеные незрелые плоды горького апельсина <i>Fructus Aurantii immaturus</i> (ZhiShi)	Обнаружение синефрина методом ТСХ	Определение содержания синефрина методом ВЭЖХ ($\geq 0,3\%$)
	Сушеные зрелые плоды горького апельсина <i>Fructus Aurantii</i> (ZhiQiao)	Цветная реакция на флаванонгликозиды	Определение содержания нарингина и неогесперидина методом ВЭЖХ (не менее 4 и 3% соответственно)
Тайваньская травяная фармакопея 2-го издания	Сушеные незрелые плоды горького апельсина <i>Fructus Aurantii immaturus</i> ZhiShi	Обнаружение синефрина методом ТСХ	Определение содержания этанолрастворимых экстрактивных веществ ($\geq 12\%$), водорастворимых экстрактивных веществ ($\geq 20\%$), определение содержания синефрина методом ВЭЖХ ($\geq 0,3\%$)
Японская фармакопея 17-го издания	Цедра горького апельсина <i>Aurantii pericarpium</i>	Обнаружение нарингина методом ТСХ	Определение содержания эфирного масла экстракционным методом
Европейская фармакопея 10-го издания	Эпикарп и мезокарп горького апельсина <i>Aurantii amari epicarpium et mesocarpium</i>	Обнаружение кофейной кислоты и нарингина методом ТСХ	Определение содержания эфирного масла ($\geq 20\%$)
	Настойка эпикарпа и мезокарпа горького апельсина <i>Aurantii amari epicarpium et mesocarpium tinctura</i>	Обнаружение кофейной кислоты и нарингина методом ТСХ	–
	Цветки горького апельсина <i>Aurantii amari flos</i>	Обнаружение нарингина и гесперидина методом ТСХ	Определение суммарного содержания флавоноидов в пересчете на нарингин ($\geq 8\%$) методом спектрофотометрии
	Эфирное масло цветков горького апельсина <i>Aurantii amari floris aetheroleum</i>	Идентификация компонентов эфирного масла методом газовой хроматографии с пламенно-ионизационным детектированием	–

функциональных заболеваний ЖКТ принципиально отличается от его применения в качестве ингредиента БАД к пище и СПП для снижения массы тела.

Синефрина тартрат (Окседрин, Симпатол, Симпалепт) зарегистрирован в качестве рецептурного лекарственного препарата для лечения астмы и гипотензии в ряде стран Европейского союза (ЕС). Дозировка для взрослых составляет 100–150 мг 3 раза в день, для детей в возрасте от 4 до 10 лет – 75–100 мг 3 раза в день, от 1 года до 4 лет – 50–75 мг 3 раза в день и 15–25 мг 3 раза в день для детей в возрасте от 3 мес.

Применение синефрина в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции

На территории Таможенного союза с 2011 по 2020 г. зарегистрировано более 90 БАД к пище, в составе которых фигурирует синефрин. В большинство БАД к пище синефрин включен в виде экстракта плодов, кожуры плодов или семян горького апельсина. В отдельных случаях в состав БАД к пище входит синтетический синефрин в виде гидрохлорида. Количество синефрина в БАД к пище варьирует от следовых концентраций до 30 мг, иногда с примечанием «не более», поскольку согласно Приложению 5 Единых санитарно-эпидемиологических и гигиенических требований к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) верхний допустимый уровень суточного потребления синефрина установлен на уровне 30 мг.

Механизм действия синефрина

Сходство синефрина с эндогенными агонистами адренорецепторов: адреналином и норадреналином – заключается в общем основном структурном элементе – фенэтиламине. Фенольные гидроксилы в *m*- и *l*-положениях затрудняют прохождение через гематоэнцефалический барьер, поэтому влияние на центральную нервную систему (ЦНС) отсутствует. Синефрин, а также октопамин, горденин и фенилэфрин относятся к адреномиметикам прямого действия, поскольку на периферии напрямую связываются с адренорецепторами и активируют их. Адреналин и норадреналин также имеют фенольный гидроксил в *m*-положении, который, по данным исследований, способствует связыванию адренергических рецепторов, ответственных за сердечно-сосудистые эффекты, в то время как фенольный гидроксил в *l*-положении снижает связывание адренергических рецепторов [1]. Поэтому *l*-синефрин и *l*-октопамин являются более слабыми адренергическими агонистами, чем их *m*-изомеры: *m*-синефрин (фенилэфрин) и *m*-октопамин (норфенэфрин). При этом и *m*- и *l*-изомеры синефрина и октопамина на несколько порядков менее активны, чем норадреналин [6, 7, 11, 12]. Адренергическая активность R-(-)-энантиомеров в 1–3 раза выше, чем у соответствующих S-(+)-энантиомеров [6, 12].

Биологическая активность R-(-)-синефрина в 2 раза выше, чем у рацемата [13, 14]. Показана примерно на 1–2 порядка более высокая активность синефрина и октопамина в отношении α -адренорецепторов, чем в отношении β -адренорецепторов [6, 15]. Предполагается, что синефрин действует преимущественно через β_3 -адренорецепторы, стимулируя липолиз, в то время как *m*-синефрин действует через α -, β_1 - и β_2 -адренорецепторы, повышая артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС) [15, 16].

Сочетание синефрина с кофеином усиливает эффект снижения массы тела [1–3, 11, 15, 16]. В жировой ткани находятся аденозиновые рецепторы A_1 , активация которых приводит к подавлению липолиза, повышению захвата глюкозы адипоцитами, снижению выброса нейротрансмиттеров. Кофеин является стимулятором ЦНС и сердечно-сосудистой системы, прежде всего за счет антагонистического действия на аденозиновые рецепторы. Кофеин способен также блокировать аденозиновые рецепторы A_1 в жировой ткани и дополнительно активировать липолиз.

Фармакокинетика синефрина

После перорального приема человеком синефрин быстро и полностью абсорбируется. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч с периодом полужизни 2–3 ч [7, 16]. Приблизительно 80% синефрина экскретируется с мочой в течение суток. Всего 2,5% синефрина выводится в неизменном виде. Биотрансформация синефрина и октопамина происходит с участием моноаминоксидазы (MAO). Основным метаболитом синефрина в моче является *l*-гидроксиминдальная кислота (~53%), которая затем превращается в *l*-гидроксифенилгликоль в свободном виде или в виде конъюгатов с глюкуроновой или серной кислотами [7, 16]. Биодоступность синефрина при пероральном введении была более низкой, чем при внутривенном введении.

Горький апельсин ингибирует изофермент цитохрома P450 CYP3A4 [1, 7, 16], участвующий в метаболизме целого ряда лекарственных средств (ЛС), среди которых блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические средства, статины, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, силденафил. В результате потребления БАД к пище и СПП с экстрактом горького апельсина могут повыситься концентрации вышеперечисленных ЛС в крови, следовательно, возникает риск передозировки и токсического действия.

Одновременное потребление БАД к пище и СПП с экстрактом горького апельсина с ингибиторами MAO может привести к увеличению концентрации синефрина, а также других аминов в крови с соответствующими побочными эффектами.

Безопасность, побочные эффекты и токсичность

Прием БАД к пище и потребление СПП, содержащих экстракт горького апельсина, вызывает опасения в основном из-за возможных сердечно-сосудистых по-

бочных эффектов, обусловленных более высоким содержанием синефрина по сравнению с пищевыми продуктами и традиционными отварами из плодов или кожур горького апельсина [5–7, 11, 15].

В исследовании острой токсичности при пероральном приеме экстракта горького апельсина и синефрина наблюдались такие побочные эффекты, как снижение двигательной активности, затрудненное дыхание, слюноотделение, пилоэрекция и экзофтальм [13]. Все эффекты были обратимыми, возникали через 15 мин после приема и длились в течение 2–4 ч.

Подострая и субхроническая токсичность при пероральном приеме экстрактов горького апельсина (4–7,5% синефрина) и чистого синефрина (95–99%) изучались на мышах и крысах в течение 7–79 дней [5, 7, 13–16]. Синефрин в виде экстракта горького апельсина и чистого вещества в низких и средних дозах приводил к увеличению ЧСС, снижению гематокрита и общего белка в крови, в максимальных дозах (20–50 мг/кг в день) – к вентрикулярной аритмии, удлинению *QRS*-комплекса, повышению систолического и диастолического давления [5, 7, 15, 16]. Показано, что одновременный прием кофеина и физическая активность усиливают эффекты синефрина.

Хроническая, гено-, иммуно-, репродуктивная и онтогенетическая токсичность, а также канцерогенность для синефрина на сегодняшний день недостаточно изучены.

Подтвержденных данных о побочных эффектах экстракта горького апельсина и его компонентов немного. В 2003–2014 гг. в США, Канаде и Европе были опубликованы отчеты о побочных эффектах и случаях смерти при потреблении продуктов с экстрактом горького апельсина [7, 11, 12, 15–17]. Интерпретация результатов большинства отчетов затрудняется тем, что использованные многокомпонентные продукты содержали, кроме экстракта горького апельсина, эфедру, кофеин, их комбинацию, а также приемом других БАД к пище, ЛС и наркотиков, недостатком информации о состоянии здоровья и вредных привычках [7, 12, 15–17]. Только в единичных случаях причинно-следственная связь между приемом БАД к пище с экстрактом горького апельсина и возникновением побочных эффектов была оценена как «вероятная» или «весьма вероятная» [7, 17].

Количество клинических исследований влияния экстракта горького апельсина и синефрина на сердечно-сосудистую систему ограничено, а полученные данные неоднозначны. В нескольких работах сообщалось о повышении систолического и диастолического давления, а также ЧСС у здоровых нормотензивных людей при потреблении синефрина в составе экстракта горького апельсина, особенно в сочетании с кофеином [5, 7, 11, 12, 15–17]. Подавляющее большинство клинических исследований было проведено на здоровых людях с нормальным давлением, в то время как основными потребителями БАД к пище и СПП с экстрактом горького апельсина являются лица с избыточной массой тела, у которых артериальная гипертензия встречается чаще, чем среди лиц с нормальной массой тела.

Гигиеническое регулирование потребления синефрина

В связи с недостаточными данными о безопасности синефрина является объектом гигиенического регулирования во многих странах мира, в том числе в Российской Федерации.

Всемирное антидопинговое агентство (ВАДА) включило синефрин в программу мониторинга на 2021 г. с целью выявления способов злоупотребления им в спорте [18]. Октопамин входит в запрещенный список ВАДА [18]. В то же время некоторые национальные спортивные ассоциации запрещают использование как синефрина, так и октопамина [19].

Данные по существующему законодательству, регулирующему применение синефрина в различных странах, приведены в табл. 2.

Анализ рисков фальсификации биологически активных добавок к пище и специализированной пищевой продукции

К возможным проблемам применения экстракта горького апельсина в БАД к пище и СПП относятся неправильная идентификация и фальсификация. В плане ботанической идентификации необходимо отличать экстракты горького апельсина *Citrus aurantium* L. ssp. *aurantium* L. от экстрактов бергамота *Citrus aurantium* L. ssp. *bergamia* (Risso&Poit.) Engl., поскольку в плодах этих подвидов содержатся различные количества биологически активных веществ, в том числе *n*-синефрина и фуранокумаринов. БАД к пище для снижения массы тела являются одной из самых распространенных групп БАД к пище, используемых потребителями. В этой связи FDA оценивает риск фальсификации БАД к пище для снижения массы тела и спортсменов, содержащих синефрин, как высокий. В отношении синефрина существует несколько типов фальсификации: недекларированное добавление синефрина и других протоалкалоидов в составе экстракта горького апельсина в БАД к пище, добавление синтетического синефрина, его изомеров (например, *m*-синефрина) или аналогов.

По данным Европейской системы быстрого оповещения, для пищевых продуктов и кормов (RASFF) с 1998 по 2018 г. синефрин был вторым по распространенности недекларированным фармакологически активным веществом в БАД к пище после силденафила [22]. В БАД к пище, экспортируемых в ЕС из США, содержание синефрина составило 15–21 мг/г. Кроме синефрина были также найдены другие недекларированные биогенные амины: октопамин на уровне 107,5 мг/г и метилсинефрин на уровне 30,0–45,7 мг/г [23]. За 2019–2021 гг. на портале RASFF регулярно появляются сообщения о недекларированном добавлении синефрина в БАД к пище, о сочетании синефрина и кофеина в БАД к пище в странах, где их совместное присутствие в БАД или запрещено, или ограничено.

Таблица 2. Гигиеническое регулирование потребления синефрина в различных странах
 Table 2. Hygienic regulation of synephrine consumption in different countries

Страна Country	Статус Legislative status	Максимальный уровень потребления Maximum allowable daily consumption	Требования к маркировке: особые указания, меры предосторожности, противопоказания Labeling requirements, warnings, precautions, contraindications	Примечания Comments	Ссылки References
Нидерланды	Запрещен в БАД к пище	–	–	Продукты, содержащие синефрин, следует считать продуктами массового потребления, а не лекарственными средствами или медицинскими товарами. <i>O</i> - и <i>M</i> -изомеры синефрина, а также их производные в растительных препаратах запрещены	[16, 20]
	Разрешен в растительных препаратах	27 мг	–		
	Разрешен в пищевых продуктах	Не установлен	–		
Дания	Запрещен в БАД к пище	–	–	Экстракты с большими концентрациями синефрина недопустимы (без уточнения конкретных значений). Листья горького апельсина включены в Drogelisten – Датский список оценки растений, грибов и их частей, используемых в БАД к пище и травяных чаях (ориентировочное количество 200 мг/сут)	[5, 16]
Швеция	Запрещен в пищевых продуктах	–	–	Горький апельсин входит в список растений и растительных компонентов, которые нельзя использовать в пищевых целях (VOLM). Продукты, содержащие 160 мг синефрина и более в суточной дозе, считаются лекарственными средствами	[5, 16]
	Запрещен в БАД к пище	–	–		
Финляндия	Запрещен в БАД к пище в сочетании с кофеином	–	–	Сочетание синефрина и кофеина в БАД к пище может представлять риск для здоровья потребителей	[16]
Франция	Разрешен в БАД к пище	20 мг	На этикетку БАД к пище необходимо выносить предупреждения о недопустимости применения детьми, беременными и кормящими, лицами, принимающими гипотензивные препараты	Источником синефрина должен быть горький апельсин. Запрещено добавлять кофеин и содержащий кофеин экстракты в БАД к пище с экстрактом горького апельсина	[7, 20]
Бельгия	Разрешен в БАД к пище	20 мг	На этикетку должны быть вынесены предупреждения: – не использовать во время беременности и кормления грудью; – не использовать лицами, которые лечатся от гипертонии; – не использовать детям до 12 лет; – при появлении признаков беспокойства и нервозности прекратить прием БАД к пище	Перед выпуском на рынок БАД к пище, содержащих синефрин, необходимо уведомить регулирующие органы. В БАД к пище должно отсутствовать определяемое количество <i>m</i> -синефрина. Продукты с содержанием синефрина более 20 мг считаются медицинскими	[16, 20]
Германия	Разрешен в БАД к пище	6,7 мг (в составе БАД к пище), 25,7 мг (суммарно из рациона питания и БАД к пище)	Федеральным институтом оценки рисков (BfR) предложены следующие требования к маркировке БАД к пище и СПП, содержащих синефрин и кофеин: – может привести к повышению артериального давления и ЧСС, не подходит для людей с гипертонией, ожирением и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями;	–	[11]

Окончание табл. 2

Страна <i>Country</i>	Статус <i>Legislative status</i>	Максимальный уровень потребления <i>Maximum allowable daily consumption</i>	Требования к маркировке: особые указания, меры предосторожности, противопоказания, <i>Labeling requirements, warnings, precautions, contraindications</i>	Примечания <i>Comments</i>	Ссылки <i>References</i>
Италия	Разрешен в БАД к пище	30 мг	– проконсультируйтесь с врачом при применении в сочетании с лекарственными препаратами; – соблюдайте осторожность при потреблении в сочетании с интенсивными физическими нагрузками; – не предназначен для беременных и кормящих и детей	В составе БАД к пище должен быть натуральный синефрин из экстракта горького апельсина	[20]
Канада	Разрешен в БАД к пище	50 мг 40 мг в сочетании с кофеином	Установлены следующие требования к марки- ровке: – противопоказано детям, беременным и кор- мящим; – не использовать в сочетании с лекарствами, которые могут влиять на артериальное давление (гипотензивные средства), тиреоидными препаратами, симпатомиметиками или ингибиторами МАО	Продукты с более высоким содержанием синефрина или без соответствующих противопоказаний на этикетке относятся к типу II риска для здоровья. Считается, что применение таких продуктов может вызвать временные неблагоприятные последствия или существует возможность отдаленных серьезных неблагоприятных последствий	[15, 16]
США	Разрешен в БАД к пище	Не установлен	Национальный центр дополнительной и альтернативной медицины (NCCAM) Национального института здоровья (NIH) США рекомендует людям с заболеваниями сердца или артериальной гипертензией, а также людям, потребляющим вещества, способные увеличивать ЧСС (кофеин, ЛП), избегать приема БАД к пище, содержащих горький апельсин	FDA отправляло предупредительные письма компаниям, выпускающим БАД к пище, содержащие стандартизованные экстракты горького апельсина (4–60%). Согласно закондательству США, такие экстракты считаются новыми пищевыми ингредиентами и производитель до выпуска БАД к пище на рынок должен предоставить информацию о способе применения продукта, традиции пищевого применения ингредиента, ссылки на литературу и другие доказательства безопасности	[7, 21]
Австралия	Разрешен в БАД к пище, но запрещен в БАД к пище для спортсменов	Не установлен 30 мг	– –	Синефрин внесен в список S4 (лекарства, отпускаемые только по рецепту), за исключением продуктов, содержащих 30 мг синефрина или менее в суточной дозе, поскольку такая доза обеспечивает приемлемый 10-кратный коэффициент безопасности. Синефрин относится к ингредиентам БАД к пище для спортсменов, вызывающим опасение. В 2020 г. предложено государственное регулирование некоторых БАД к пище для спортсменов как лекарственных препаратов	[12]

Таблица 3. Содержание натуральных и синтетических аминов в биологически активных добавках к пище (БАД), распространяемых в торговой сети США [по данным 24]**Table 3.** Content of natural and synthetic amines in dietary supplements from USA market [according to 24]

Тип БАД к пище <i>Dietary supplement type</i>	n	Суточная доза индивидуальных аминов согласно этикетке БАД к пище, мг <i>Daily intake for individual amines according to the label information for its suggested consumption, mg</i>						
		октопа-мин <i>octopa- mine</i>	синефрин <i>syneph- rine</i>	тира-мин <i>tyra- mine</i>	N-метил-синефрин <i>N-methyl- synephrine</i>	N-метил-тирамин <i>N-methyl- tyramine</i>	изопропил-октопамин <i>isopropyl- octopamine</i>	горденин <i>horde- nine</i>
С порошком плодов горького апельсина <i>Containing bitter orange fruit powder</i>	6	Н/о	0,25–7,1	Следы	Н/о	0–0,84	Н/о	–
С экстрактом плодов горького апельсина <i>Containing bitter orange fruit extract</i>	11	0–0,14	0,023–35	0–0,20	Н/о	0,20–13	Н/о	0–0,20
Со стандартизованным экстрактом плодов горького апельсина <i>Containing standardized bitter orange fruit extract</i>	22	0–0,83	0,080–160	0–1,1	Н/о	0,001–26	Н/о	0–0,91
Со стандартизованным экстрактом плодов горького апельсина и субстанциями аминов <i>Containing standardized bitter orange fruit extract + pure amines</i>	5	0–0,028	0,39–93	0–0,36	0–110	0,02–6,2	Н/о	0,038–17
С субстанциями аминов <i>Containing pure amines</i>	15	0–130	0,049–53	0–0,10	0–240	0–10	0–76	0–60

Примечание. Н/о – не обнаружено.

Note: N/o – not found.

В 2020 г. опубликованы результаты исследования, проведенного в лаборатории Центра по безопасности пищи и прикладного питания (CFSAN, Center Food Safety and Applied Nutrition) [24]. Был проведен анализ 5 натуральных и 4 синтетических фенэтиламинов в 59 БАД к пище, содержащих сырье, экстракты и стандартизованные экстракты горького апельсина, а также чистые фенэтиламины из горького апельсина и/или их синтетические производные. Синефрин был найден во всех образцах (табл. 3). В ряде БАД к пище обнаружено высокое содержание аминов – до 160 мг синефрина, 130 мг октопамина, 60 мг горденина и 26 мг N-метилтирамина в суточной дозе, что существенно превышает установленные в Российской Федерации и ЕС безопасные уровни поступления этих веществ. В состав некоторых БАД к пище были включены даже ЛП метилсинефрин (оксилофрин) и изопропил-октопамин (Бетафрин™) в количестве соответственно до 240 и 76 мг/сут. Оксифлофрин не встречается в природе и представляет собой синтетическое производное синефрина. Он зарегистрирован в некоторых странах, например в Великобритании, как рецептурный ЛП для стимуляции работы сердца и лечения гипотонии. Обычно терапевтическая суточная доза оксифлофрина для взрослых составляет 16–40 мг, для детей и подростков 8–24 мг.

Оксифлофрин и другие синтетические амины запрещены для использования в БАД к пище в Российской Федерации, США, странах Европы, Австралии и Новой Зеландии. Оксифлофрин также входит в запрещенный список ВАДА [18]. В составе БАД к пище он может обозначаться как «метилсинефрин», «синефрин» или маскироваться под растительный компонент – экстракт чернокустарниковой акации *Vachellia rigidula* (Benth.) Seigler&Ebinger.

Согласно опубликованным в Нидерландах результатам исследований, прием БАД к пище, содержащих оксифлофрин, привел к возникновению 26 побочных эффектов, среди которых тошнота, рвота, тахикардия, аритмия и гипертония [24, 25].

На этикетках БАД к пище с экстрактом горького апельсина, произведенных в США и Европе, часто не декларируется наличие синефрина.

Потенциальную опасность для потребителей представляют незарегистрированные в Российской Федерации БАД к пище и СПП, которые реализуются через интернет-магазины и торговые онлайн-площадки. В состав таких продуктов входят экстракты горького апельсина с содержанием синефрина 50% и более, синтетический синефрин, горденин, метилсинефрин под видом экстракта чернокустарниковой акации и другие запрещенные амины, а суточные дозы синефрина превышают 30 мг. В этой связи необходимо при проведении экспертизы разрабатывать и внедрять в практику работы контролирующих лабораторий методики анализа БАД к пище и СПП на содержание синефрина и родственных аминов.

Методы анализа синефрина в сырье, биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции

Для определения синефрина и других адренергических аминов в сырье, экстрактах, БАД к пище и СПП используют обращенно-фазовую высокоэффективную жидкостную хроматографию (ОФ ВЭЖХ) с диодно-матричным (ДМД) спектрофотометрическим [9, 10, 13, 26–35], флуо-

риметрическим [27, 28, 31, 36, 37], электрохимическим [38] или масс-спектрометрическим (МС) детектированием [24, 31, 39–42], высокоэффективную тонкослойную хроматографию с денситометрией [43] и капиллярный электрофорез (КЭФ) со спектрофотометрическим и электрохимическим детектированием [44].

Наиболее распространенным методом количественного анализа синефрина и других биогенных аминов горького апельсина является ОФ ВЭЖХ. Разделение биогенных аминов проводится на колонках С18, С8 или колонках с сильным катионообменным сорбентом [13, 26, 45–47] в изократическом или градиентном режиме. Водный компонент подвижной фазы имеет сильнокислую (рН 2–3), нейтральную или слабощелочную реакцию среды (рН 7–8). Органические компоненты подвижной фазы включают ацетонитрил, метанол или их смеси. Проблемы, возникающие при анализе биогенных аминов, связаны с их относительно низким содержанием в сырье, выраженными основными свойствами, высокой полярностью и низким коэффициентом удерживания на колонках С18, малой интенсивностью и неселективностью поглощения в области ультрафиолетового (УФ)-спектра, характерной для многих ароматических соединений (220–230 и 270–280 нм). С целью оптимизации времени удерживания и улучшения формы пиков для анализа биогенных аминов часто применяется ион-парная ВЭЖХ. В качестве ион-парных реагентов используют додецилсульфат натрия [27–30, 32, 33], лаурилсульфат натрия [34] и гексансульфоновую кислоту [26, 35]. Проблемы недостаточного удерживания и слабого сигнала синефрина в УФ-спектре, связанные с недостатком хромофорных групп, иногда решали с помощью пред- и постколоночной дериватизации [39, 40, 48]. В качестве дериватирующих агентов для синефрина и других аминов используют дансил хлорид, 9-флуоренилметилхлорформат и *o*-фталевый альдегид. Описано также использование флуориметрического

детектора, поскольку синефрин и другие биогенные амины цитрусовых обладают естественной флуоресценцией в УФ-области спектра с длинами волн возбуждения 270–280 нм и длинами волн эмиссии 300–320 нм [27, 28, 31, 36, 37].

В последнее десятилетие для анализа биогенных аминов цитрусовых широкое применение получила ВЭЖХ-МС с ионизацией электрораспылением и различными типами масс-анализаторов, среди которых времяпролетный, квадрупольный, тройной квадрупольный, квадрупольно-времяпролетный, ионная ловушка [24, 39–42]. Такой подход позволяет с высокой селективностью и чувствительностью идентифицировать и определять следовые количества биогенных аминов в сложных матрицах БАД к пище и СПП. Молекулярная масса синефрина составляет 167,21 г/моль. Детектирование синефрина в режиме полного сканирования положительных ионов проводится по протонированному псевдомолекулярному иону $[M + H]^+$ с m/z 168 Да и дегидратированному протонированному псевдомолекулярному иону $[M - H_2O + H]^+$ с m/z 150 Да.

Определение энантиомеров синефрина проводят с помощью хиральных ВЭЖХ и КЭФ [40, 44, 48]. В первом случае разделение проводится с использованием хиральных колонок, во втором – циклодекстринов в буферном растворе.

Результаты определения синефрина в растительном сырье, экстрактах, биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции

В научных целях, а также для проведения исследования содержания синефрина в БАД к пище и СПП в рамках санитарно-эпидемиологической экспертизы была разработана оригинальная ион-парная ОФ ВЭЖХ-ДМД-методика. Извлечение синефрина из матриц

Таблица 4. Условия определения синефрина и октопамина методом ион-парной обращенно-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектированием (ДМД)

Table 4. Conditions for the determination of synephrine and octopamine by ion-pair reversed-phase HPLC (high-performance liquid chromatography) with diode-array detection

Показатель / Parameter	Значение / Value
Насос:	
- состав подвижной фазы	А – водный раствор формиата аммония с концентрацией 20 ммоль и гексансульфоновой кислоты с концентрацией 5 ммоль; В – ацетонитрил
- режим элюирования	Градиентное элюирование: 0–20 мин 0–30% В, 20–21 мин 30–0% В, 21–30 мин 0% В
- скорость потока, см ³ /мин	1,0
Инжектор:	
- объем ввода, см ³	0,010
Термостат колонок:	
- температура, °С	40
Детектирование	ДМД при $\lambda=224$ нм и $\lambda=272$ нм
Хроматографические характеристики методики:	
- примерное время удерживания октопамина, мин (t_R)	12,5 ($\pm 0,2$)
- примерное время удерживания синефрина, мин (t_R)	13,4 ($\pm 0,2$)

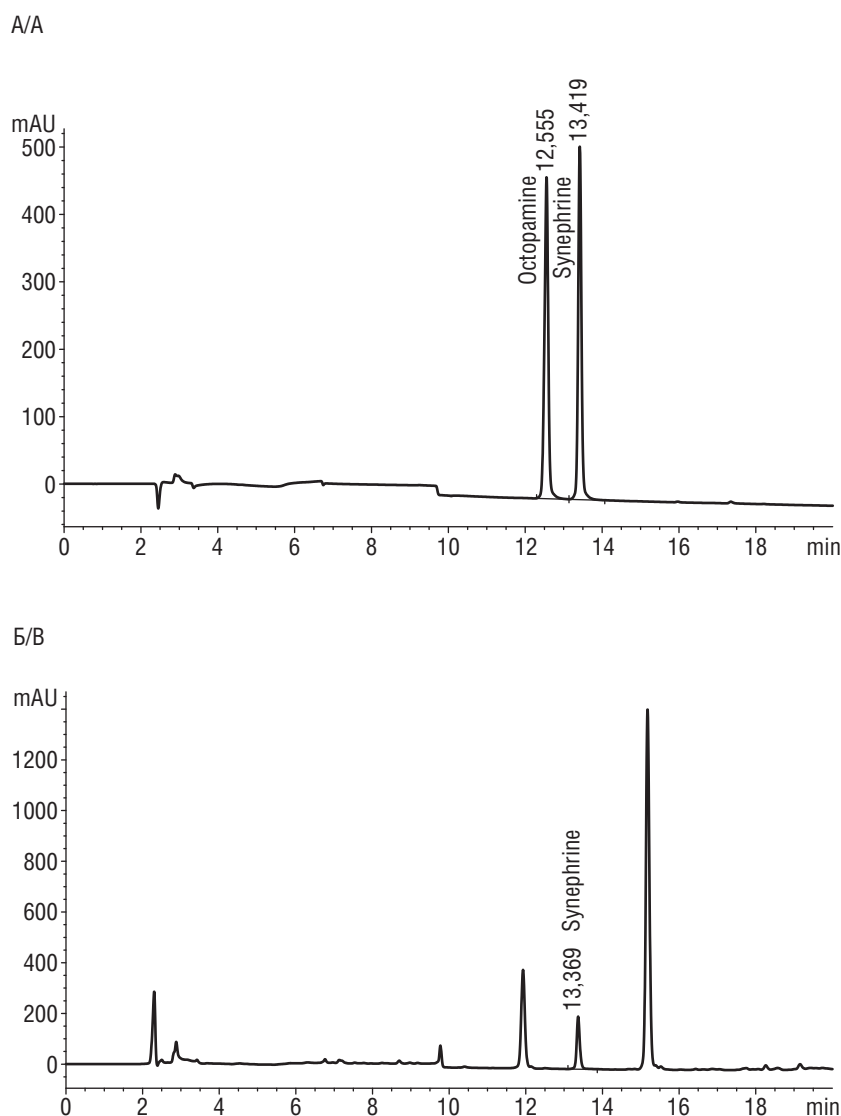


Рис. 3. Хроматограмма смеси стандартов синефрина и октопамина (А) и метанольного экстракта биологически активной добавки к пище с экстрактом горького апельсина (Б) при $\lambda=224$ нм

Fig. 3. Chromatogram of a mixture of standards of synephrine and octopamine (A) and methanol extract of dietary supplement containing bitter orange extract (B) at $\lambda=224$ nm

растительных экстрактов, БАД к пище и СПП проводили 50% водным метанолом на ультразвуковой бане при комнатной температуре. Субстанции синефрина и октопамина гидрохлорида растворяли в метаноле. В качестве неподвижной фазы использовали колонку Phenomenex Luna C18(2) 250×4,6 мм с размером частиц 5 мкм. Экспериментально подобранные условия оптимального хроматографического разделения синефрина и октопамина приведены в табл. 4.

Хроматограмма смеси стандартов синефрина и октопамина изображена на рис. 3А, извлечения из БАД к пище с экстрактом горького апельсина – на рис. 3Б.

Разработанная методика прошла метрологическую аттестацию, получила статус методики измерений МИ (регистрационный № 21-12ФЦ/89-м от 07.09.2021) и была включена в соответствующий проект методических ука-

заний МУК «Методика определения синефрина и октопамина в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции».

Для подтверждения присутствия синефрина в ряде образцов дополнительно проводили ВЭЖХ-МС. Исследовано более 80 образцов, среди которых субстанции синефрина и октопамина гидрохлорида, экстракты горького апельсина, БАД к пище и СПП. Стандартизованные по содержанию синефрина экстракты горького апельсина соответствовали спецификации производителя (6, 8 или 10%, а в 4 образцах – 30%). Количество синефрина в БАД к пище и СПП варьировало от следовых количеств до 32 мг/капс, что превышает верхний допустимый уровень потребления 30 мг. В большинстве исследованных БАД к пище и СПП количество синефрина составляло 5–6 мг в 1 капсуле или таблетке и соответствовало адекватному

суточному потреблению синефрина (5 мг). В 9 образцах БАД к пище и СПП синефрин не был обнаружен.

В одном образце экстракта горького апельсина были обнаружены октопамин и синефрин (6 и 10% соответственно). Другие минорные протоалкалоиды (тирамин, N-метилтирамин и горденин) присутствовали в ряде образцов в количествах на порядок и более меньших, чем синефрин.

Заключение

Приведенные данные подтверждают целесообразность разработки официальной методики анализа протоалкалоидов и проведения на ее основе мониторинга БАД к пище и СПП, предназначенных для контроля массы тела и спортивного питания, на содержание синефрина и других цитрусовых протоалкалоидов.

Сведения об авторах

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

Перова Ирина Борисовна (Irina B. Perova) – кандидат фармацевтических наук, старший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: Erin.Feather@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5975-1376>

Эллер Константин Исаакович (Konstantin I. Eller) – доктор химических наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: ellki42@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-1046-4442>

Мусатов Андрей Викторович (Andrey V. Musatov) – кандидат химических наук, научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: andrey.musatov2012@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5351-385X>

Тумольская Елена Викторовна (Elena V. Tumolskaya) – младший научный сотрудник лаборатории метаболомного и протеомного анализа

E-mail: tum.elena@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-3913-0799>

Литература/References

1. Stohs S.J. Safety, efficacy, and mechanistic studies regarding Citrus aurantium (bitter orange) extract and p-synephrine. *Phytother Res.* 2017; 31 (10): 1463–74. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.5879>
2. Ruiz-Moreno C., Del Coso J., Giráldez-Costas V., González-García J., Gutiérrez-Hellín J. Effects of p-synephrine during exercise: a brief narrative review. *Nutrients.* 2021; 13 (1): 233. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu13010233>
3. Kaats G.R., Leckie R.B., Mrvichin N., Stohs S.J. Increased eating control and energy levels associated with consumption of bitter orange (p-synephrine) extract: a randomized placebo-controlled study. *Nutr Diet Suppl.* 2017; 9: 29–35. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDS.S136756>
4. Di Lorenzo C., Ceschi A., Kupferschmidt H., Lüde S., De Souza Nascimento E., Dos Santos A., et al. Adverse effects of plant food supplements and botanical preparations: a systematic review with critical evaluation of causality. *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79 (4): 578–92. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcp.12519>
5. EFSA Scientific Cooperation (ESCO) Working Group on Botanicals and Botanical Preparations. Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. *EFSA J.* 2009; 7 (9): 280. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.280>
6. EFSA SC (EFSA Scientific Committee), 2014. Scientific Opinion on a Qualified Presumption of Safety (QPS) approach for the safety assessment of botanicals and botanical preparations. *EFSA J.* 2014; 12 (3): 3593. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3593>
7. Maisons-Alfort ANSES Opinion, Request No. 2012-SA-0200. OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the risks associated with the presence in food supplements of p-synephrine or ingredients obtained from Citrus spp. fruits containing this substance. 2014: 46 p. URL: <https://www.anses.fr/en/system/files/NUT2012sa0200EN.pdf>
8. Stewart I., Newhall W.F., Edwards G.L. The isolation and identification of l-synephrine in leaves and fruit of Citrus. *J Biol Chem.* 1964; 239 (3): 930–2. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0021-9258\(18\)51679-3](https://doi.org/10.1016/s0021-9258(18)51679-3)
9. Pellati F., Cannazza G., Benvenuti S. Study on the racemization of synephrine by off-column chiral high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr A.* 2010; 1217 (21): 3503–10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.03.026>
10. Avula B., Upparapalli S.K., Navarrete A., Khan I.A. Simultaneous quantification of adrenergic amines and flavonoids in C. aurantium, various Citrus species, and dietary supplements by liquid chromatography. *J AOAC Int.* 2005; 88 (6): 1593–606.
11. BfR Opinion No. 004/2013. Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine. 2012: 29 p.
12. Food Standards Australia New Zealand (FSANZ). Risk assessment of oxedrine in foods intended to promote weight loss. 2015: 18 p.
13. Arbo M.D., Larentis E.R., Linck V.M., Aboy A.L., Pimentel A.L., Henriques A.T., et al. Concentrations of p-synephrine in fruits and leaves of Citrus species (Rutaceae) and the acute toxicity testing of Citrus aurantium extract and p-synephrine. *Food Chem Toxicol.* 2008; 46 (8): 2770–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.04.037>
14. Stohs S.J., Preuss H.J. Stereochemical and pharmacological differences between naturally occurring p-synephrine and synthetic p-synephrine. *J Funct Foods.* 2012; 4 (1): 2–5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2011.09.004>
15. Sawler S. Health Canada Synephrine, Octopamine Caffeine Health Risk Assessment (HRA) Report. 2013: 49 p.
16. Tiesjema B., Jeurissen S.M.F., de Wit L., Mol H., Fragki S., Razenberg L. Risk assessment of synephrine. RIVM Report 2017-0069. 2017: 54 p. DOI: <https://doi.org/10.21945/RIVM-2017-0069>
17. Blumenthal M. Bitter orange peel and synephrine: Part 1 & Part 2. 2005: 28 p. URL: http://abc.herbalgram.org/site/DocServer/Bitter_Orange_Peel_and_Synephrine.pdf?docID=221

18. URL: <https://rusada.ru/substances/prohibited-list/>
19. ESCO report: Advice on the EFSA guidance document for the safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as food supplements, based on real case studies. *EFSA J.* 2009; 7 (9): 280. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.280>; URL: <https://www.ncaa.org/sport-science-institute/topics/2020-21-ncaa-banned-substances>
20. URL: <https://www.nutraingredients.com/Article/2018/03/22/Dutch-authorities-call-for-legal-limits-on-synephrine-in-food-supplements>
21. URL: <https://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters>
22. Costa J.G., Vidovic B., Saraiva N., do Céu Costa M., Del Favero G., Marko D., et al. Contaminants: a dark side of food supplements? *Free Radic Res.* 2019; 53 (Suppl 1): 1113–35. DOI: <https://doi.org/10.1080/10715762.2019.1636045>
23. EU-28: Exporting Food Supplements to the European Union. 2017. GAIN Report No. E17004.
24. Pawar R.S., Sagi S., Leontyev D. Analysis of bitter orange dietary supplements for natural or synthetic phenethylamines by LC-MS/MS. *Drug Test Anal.* 2020; 12: 1241–51. DOI: <https://doi.org/10.1002/dta.2871>
25. Cohen P.A., Avula B., Venhuis B., Travis J.C., Wang Y.H., Khan I.A. Pharmaceutical doses of the banned stimulant oxilofrine found in dietary supplements sold in the USA. *Drug Test Anal.* 2017; 9 (1): 135–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/dta.1976>
26. Roman M.C., Betz J.M., Hildreth J. Determination of synephrine in bitter orange raw materials, extracts, and dietary supplements by liquid chromatography with ultraviolet detection: single-laboratory validation. *J AOAC Int.* 2007; 90 (1): 68–81.
27. Lorenzo C.D., Santos A.D., Colombo F., Moro E., Dell'Agli M., Restani P. Development and validation of HPLC method to measure active amines in plant food supplements containing Citrus aurantium L. *Food Control.* 2014; 46: 136–42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2014.05.017>
28. Putzbach K., Rimmer C.A., Sharpless K.E., Sander L.C. Determination of Bitter Orange alkaloids in dietary supplements standard reference materials by liquid chromatography with ultraviolet absorbance and fluorescence detection. *J Chromatogr A.* 2007; 1156 (1–2): 304–11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2006.12.027>
29. Pharmacopoeia of the People's Republic of China 2010 (English edition). 2010.
30. Taiwan Herbal Pharmacopoeia. 2th edition (English version). 2016: 44–5.
31. Sander L.C., Putzbach K., Nelson B.C., Rimmer C.A., Bedner M., Thomas J.B., et al. Certification of standard reference materials containing bitter orange. *Anal Bioanal Chem.* 2008; 391 (6): 2023–34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00216-008-2074-0>
32. Schaneberg B.T., Khan I.A. Quantitative and qualitative HPLC analysis of thermogenic weight loss products. *Pharmazie.* 2004; 59 (11): 819–23.
33. Ohta I., Mizunuma S., Yasuda T., Ohsawa K. Determination of synephrine in oriental pharmaceutical decoctions containing *Evo-diae fructus* by ion-pair high-performance liquid chromatography. *Yakugaku Zasshi.* 1994; 114 (1): 33–8 (in Japanese). DOI: https://doi.org/10.1248/yakushi1947.114.1_33
34. Evans R.L., Siitonen P.H. Determination of caffeine and sympathomimetic alkaloids in weight loss supplements by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr Sci.* 2008; 46 (1): 61–7. DOI: <https://doi.org/10.1093/chromsci/46.1.61>
35. Wagner H., Püls S., Barghouti T., Staudinger A., Melchart D. Chromatographic fingerprint analysis of herbal medicines. Volume 5. Thin-Layer and High Performance Liquid Chromatography of Chinese Drugs. Springer, 2018: 43–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-3-319-67062-1>
36. Kim J.H., Kwak B.M., Ahn J.H., Park J.-S. Simultaneous determination of synephrine and N-methyltyramine in orange fruit and juice from Korean market by UPLC-FLD. *Korean J Food Sci Technol.* 2014; 46 (3): 276–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.9721/KJFST.2014.46.3.276>
37. Pryce K., Samuel D., Lagares E., Myrthil M., Bess F., Harris A., et al. Presence of octopamine and an octopamine receptor in *Crassostrea virginica*. In vivo (Brooklyn). 2015; 37 (1): 16–24.
38. Li Q., Huang C., Huang Y. Sensitive determination of synephrine by flow-injection chemiluminescence. *Luminescence.* 2006; 21 (1): 43–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/bio.881>
39. Liu Y., Xu F., Zhang Z., Yang C., Song R., Tian Y. Analysis of synephrine in da-cheng-qi decoction by HPLC employing precolumn derivatization with 9-fluorenylmethyl chloroformate. *J Chromatogr Sci.* 2009; 47 (10): 925–30. DOI: <https://doi.org/10.1093/chromsci/47.10.925>
40. Kobayashi Y., Yato M., Ito R., Saito K. Enantioselective determination of synephrine in health food products by liquid chromatography/time-of-flight mass spectrometry. *Chromatography.* 2020; 41: 39–44. DOI: <https://doi.org/10.15583/jpchrom.2019.024>
41. Tang Q., Zhang R., Zhou J., Zhao K., Lu Y., Zheng Y., et al. The levels of bioactive ingredients in Citrus aurantium L. at different harvest periods and antioxidant effects on H₂O₂-induced RIN-m5F cells. *J Sci Food Agric.* 2021; 101 (4): 1479–90. DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.10761>
42. Bai Y., Zheng Y., Pang W., Peng W., Wu H., Yao H., et al. Identification and comparison of constituents of *Aurantii fructus* and *Aurantii fructus immaturus* by UFLC-DAD-triple TOF-MS/MS. *Molecules.* 2018; 23 (4): 803. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23040803>
43. Shawky E. Determination of synephrine and octopamine in bitter orange peel by HPTLC with densitometry. *J Chromatogr Sci.* 2014; 52 (8): 899–904. DOI: <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmt113>
44. Avula B., Upparapalli S.K., Khan I.A. Enantiomeric separation of adrenergic amines in Citrus species, related genera and dietary supplements by capillary electrophoresis. *Chromatographia.* 2005; 62 (3): 151–7. DOI: <https://doi.org/10.1365/s10337-005-0598-4>
45. Yi Y.N., Cheng X.M., Liu L.A., Hu G.Y., Wang Z.T., Deng Y.D., et al. Simultaneous determination of synephrine, arecoline, and norisoboldine in Chinese patent medicine Si-Mo-Tang oral liquid preparation by strong cation exchange high performance liquid chromatography. *Pharm Biol.* 2012; 50 (7): 832–8. DOI: <https://doi.org/10.3109/13880209.2011.637505>
46. Zhang Y., Jiao B. Simultaneous determination of six protoalkaloids in Chinese local varieties of loose-skin mandarins and sweet oranges by strong cation exchange-high performance liquid chromatography. *Food Anal Methods.* 2019; 12: 677–86. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12161-018-1401-0>
47. URL: <https://www.sielc.com/Application-HPLC-Separation-of-Octopamine-and-Synephrine-on-Primesep-200-column.html>
48. Tanaka S., Sekiguchi M., Yamamoto A., Aizawa S.I., Sato K., Taga A., et al. Separation of synephrine enantiomers in citrus fruits by a reversed phase HPLC after chiral precolumn derivatization. *Anal Sci.* 2019; 35 (4): 407–12. DOI: <https://doi.org/10.2116/analsci.18P441>

Указатель статей, опубликованных в журнале «Вопросы питания» за 2021 г.

№ 1

ОБЗОРЫ

Купина А.Д., Петров Ю.А.

Роль витамина D в репродуктивном здоровье женщин

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

*Шипелин В.А., Шумакова А.А., Семин М.О.,
Трусов Н.В., Балакина А.С., Тимонин А.Н.,
Гмошинский И.В., Никитюк Д.Б.*

Влияние комплекса L-карнитина и ресвератрола на физиологические, биохимические и морфологические показатели крыс в норме и с алиментарным ожирением

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

*Чалый З.А., Киселева М.Г., Седова И.Б., Минаева Л.П.,
Шевелева С.А., Тутельян В.А.*

Изучение контаминации сухофруктов микотоксинами

*Белякова Н.А., Кириленко Н.П., Королева О.М.,
Лясникова М.Б., Цветкова И.Г., Милая Н.О.,
Соловьева А.В., Красненков В.Л.*

Метаболические характеристики, пищевой статус и поведенческие факторы при ожирении у работников промышленного предприятия

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

*Герасимов Г.А., Цуркан Л., Асланян Г., Шалару И.,
Демишкан Д.*

Моделирование потребления йода с пищевыми продуктами промышленного производства, изготовленными с йодированной солью, у взрослого населения и беременных в Армении и Молдове

Кострова Г.Н., Малявская С.И., Лебедев А.В.

Недостаточность витамина D и параметры углеводного обмена у детей и подростков с ожирением

Гизингер О.А., Хисамова А.А.

Куркумин в коррекции окислительных и иммунных нарушений при физических нагрузках

*Некрасов Р.В., Боголюбова Н.В., Семенова А.А.,
Насонова В.В., Полищук Е.К.*

Влияние дигидрокверцетина на клинические и биохимические показатели крови у свиней в условиях стрессовых нагрузок

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

*Шарафетдинов Х.Х., Шехетов А.А., Плотникова О.А.,
Воробьева В.М., Воробьева И.С., Кочеткова А.А.,
Пилипенко В.В., Алексеева Р.И.*

Оптимизация диетотерапии пациентов с диабетической нефропатией

СПОРТИВНОЕ ПИТАНИЕ

Мартусевич А.К., Карузин К.А.

Метаболическая оценка эффективности применения витаминно-минеральных комплексов у профессиональных спортсменов

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Урубков С.А., Хованская С.С., Смирнов С.О.

Содержание селена в безглютеновой пищевой продукции

ЮБИЛЕЙ

Дедов Иван Иванович

Памяти Беляева Евгения Николаевича (1937–2021)

№ 2

ОБЗОРЫ

Гуреев С.А., Мингазова Э.Н.

К вопросу о применении препаратов кальция с целью оптимизации пищевых рационов населения, в том числе при различных заболеваниях

Ших Е.В., Махова А.А., Астаповский А.А., Перков А.В.

Перспективы пробиотических штаммов бифидобактерий и энтерококков в лечении и профилактике заболеваний гастроэнтерологического профиля

*Санькова М.В., Кытько О.В., Дыдыкина И.С., Чиликов В.В.,
Лаптина В.И., Маркина А.Д.*

Улучшение обеспеченности цинком как патогенетически обоснованная платформа поддержания иммунитета в период пандемии SARS-CoV-2

Марченкова Л.А., Макарова Е.В., Юрова О.В.

Роль микронутриентов в комплексной реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

*Трусов Н.В., Балакина А.С., Шипелин В.А.,
Гмошинский И.В., Тутельян В.А.*

Влияние ресвератрола, карнитина, кверцетина и ароматических аминокислот на ферменты метаболизма ксенобиотиков и антиоксидантной защиты в печени при ожирении у крыс с разным генотипом

Козин С.В., Кравцов А.А., Кравченко С.В., Иващенко Л.И.

Антиоксидантный и анксиолитический эффекты *Bifidobacterium adolescentis* и *Lactobacillus acidophilus* в условиях нормобарической гипоксии с гиперкапнией

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Садькова Э.О., Шумакова А.А., Шестакова С.И., Тышко Н.В.

Пищевая и биологическая ценность биомассы личинок *Hermetia illucens*

МИКРОНУТРИЕНТЫ В ПИТАНИИ

Белых Н.А., Блохова Е.Э.

Обеспеченность витамином D и показатели кальций-фосфорного обмена у детей с избыточной массой тела и ожирением

*Вржесинская О.А., Леоненко С.Н., Коденцова В.М.,
Бекетова Н.А., Кошелева О.В., Сокольников А.А.,
Шевякова Л.В., Зорин С.Н., Жилинская Н.В.*

Эффективность коррекции дефицита витамина D в зависимости от обеспеченности крыс витаминами группы B

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

*Воробьева В.М., Воробьева И.С., Морозов С.В.,
Сасунова А.Н., Кочеткова А.А., Исаков В.А.*

Специализированные пищевые продукты для диетической коррекции рациона больных с неалкогольным стеатогепатитом

ДЕТСКОЕ ПИТАНИЕ

*Ходырева З.Р., Щетинин М.П., Мусина О.Н., Щетинина Е.М.,
Вайтанис М.А.*

Разработка суточного рациона питания детей с целиакией, находящихся в муниципальных дошкольных образовательных учреждениях

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Причко Т.Г., Дрофичева Н.В., Смелик Т.Л., Карпушина М.В.

Нутриенты свежих ягод земляники и продуктов ее переработки с учетом сортовых особенностей

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Уланова Т.С., Карнажицкая Т.Д., Зеленкин С.Е., Зорина А.С.
Анализ фталатов в продуктах для питания детей раннего возраста методом жидкостной хромато-масс-спектрометрии

Матвеева Т.А., Резниченко И.Ю.

Сравнительная оценка результатов лабораторных исследований молока в Кузбассе при проведении контрольно-надзорных мероприятий по выявлению фальсификации

№ 3

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

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

Патогенетические механизмы развития гематологических нарушений при индуцированной жировой дистрофии печени у крыс линии Wistar и оценка регуляторного влияния карнозина и α -липовой кислоты

Бавыкина И.А., Попов В.И., Звягин А.А., Бавыкин Д.В.

Глиадоморфин, казоморфин и интестинальный белок, связывающий жирные кислоты, у детей с расстройствами аутистического спектра

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Багрянцева О.В., Гмошинский И.В., Шипелин В.А., Цирикова Н.В., Шевелева С.А., Шумакова А.А., Мусаева А.Д., Трушина Э.Н., Мустафина О.К., Сото Х.С., Минаева Л.П., Седова И.Б., Селифанов А.В., Соколов И.Е., Колобанов А.И., Хотимченко С.А.

Оценка рисков для здоровья ферментного препарата – комплекса глюкоамилазы и ксиланазы из *Aspergillus awamori* Хыл Т-15

Богданова О.Г., Ефимова Н.В., Багаева Е.Е., Тармаева Н.А.

Оценка риска для здоровья населения, связанного с содержанием в растениеводческой продукции нитратов

Шевелева С.А., Хотимченко С.А., Минаева Л.П., Смотрина Ю.В.

Минорные количества антибиотиков в пищевых продуктах: в чем риски для потребителей

Гусев И.А., Самарина Е.Ю., Плотоненко З.А., Костырко Г.Д., Малых М.В., Ильиных А.В., Сазонова Е.Н.

Влияние потребления белыми крысами во время беременности и лактации пищевой добавки глутамата натрия на состояние потомства

Мартинчик А.Н., Лайкам К.Э., Козырева Н.А., Кешабянц Э.Э., Михайлов Н.А., Батурин А.К., Смирнова Е.А.

Распространение ожирения в различных социально-демографических группах населения России

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Даванов Ш.К., Васильев Д.В., Кабилдина Н.А., Плясовская С.В.

Оценка пищевого статуса и его коррекция у онкологических пациентов после операций в дуоденохолепанкреатической зоне

Шарафетдинов Х.Х., Дербенева С.А., Зайнудинов З.М., Завистяева Т.Ю., Плотникова О.А., Пилипенко В.В., Залетова Т.С.

Диетотерапевтическая программа по снижению массы тела и оценка ее эффективности у лиц с избыточной массой тела и ожирением

Васильев Ю.Л., Каштанов А.Д., Сметнева Н.С., Дыдыкина И.С., Давыдова С.С.

Оценка информированности профессионального сообщества об инновационных диетах, назначаемых при гипертонической болезни

Муразов Я.Г., Нюганен А.О., Артемьева А.С.

Оценка химиопрофилактического потенциала полипенолов из хвои *Picea abies* L. и *Pinus sylvestris* L. на модели канцерогенеза предстательной железы у самцов крыс Wistar

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Щетинин М.П., Фролова А.Е.

Исследование показателей качества кондитерской пасты с мукой подсолнечной

№ 4

ПЕРЕДОВАЯ

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

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

ОБЗОРЫ

Ефимцева Э.А., Челпанова Т.И.

Пищевые волокна как модуляторы секреции гастроинтестинальных гормональных пептидов

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

Микробиота кишечника спортсменов

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

Ятрогенные дефициты микронутриентов

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

Олеогели как перспективные пищевые ингредиенты липидной природы

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

Перспективы коррекции микробиоты кишечника в профилактике и лечении астмы у детей

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Смирнов В.В., Попов С.В.

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

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

Петрова М.В., Сергеев И.В., Шестопалов А.Е., Лукьянец О.Б.

Метаболические нарушения у пациентов, находящихся в хроническом критическом состоянии, обусловленном последствиями черепно-мозговой травмы

Белых Н.А., Блохова Е.Э., Лебедева И.Н., Никифоров А.А., Хлынцева К.В., Никифорова Л.В.

Оценка взаимосвязи показателей липидного и углеводного профиля с уровнем обеспеченности организма витамином D у детей в зависимости от индекса массы тела

ЛЕЧЕБНОЕ ПИТАНИЕ

Потапов А.Л., Сервитова М.А., Самарин С.А., Петров В.А., Лейдерман И.Н.

Влияние хемосенсорных нарушений на вкусовые предпочтения у онкологических пациентов, получающих дополнительное пероральное питание

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

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

Роль томатов и продуктов из них в здоровом питании человека

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

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

ЮБИЛЕЙ

Шевелева Светлана Анатольевна

(к 70-летию со дня рождения)

№ 5

ПЕРЕДОВАЯ

Тутельян В.А., Никитюк Д.Б.

Глобальный вызов XXI века – COVID-19: ответ диетологии

ОБЗОРЫ

Джумагазиев А.А., Костинов М.П., Безрукова Д.А., Усаева О.В.

Возможные механизмы нарушения иммунного ответа на вакцины при ожирении

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Трусов Н.В., Семин М.О., Шипелин В.А., Апрятин С.А., Гмошинский И.В.

Экспрессия генов в печени крыс, получавших с рационом комплекс ресвератрола и L-карнитина, в норме и при ожирении

Саркисян В.А., Сидорова Ю.С., Петров Н.А., Фролова Ю.В., Кочеткова А.А.

Исследование физиолого-биохимической эффективности плазмалогенов и астаксантина в микрокапсулированной форме

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Тышко Н.В., Жминченко В.М., Никитин Н.С., Требух М.Д., Шестакова С.И., Пашорина В.А., Садыкова Э.О.

Комплексные исследования биологической ценности белка личинки *Hermetia illucens*

Лир Д.Н., Перевалов А.Я., Мишукова Т.А.

Качество жизни детей дошкольного возраста с ожирением

Ткачук Е.А., Мартынович Н.Н., Глобенко Н.Э.

Особенности пищевого статуса и питания детей с расстройствами аутистического спектра

Мартинчик А.Н., Михайлов Н.А., Кешабянц Э.Э., Кудрявцева К.В.

Оценка информативности и достоверности индекса здорового питания для характеристики структуры питания и пищевого поведения

Кочкорова Ф.А., Китарова Г.С.

Пищевая ценность национального кисломолочного продукта курут и его место в питании подростков Кыргызской Республики

Козлов А.И., Балановский О.П., Вершубская Г.Г., Горин И.О., Балановская Е.В., Лавряшина М.Б.

Генетически детерминированная недостаточность трегалазы в различных группах населения России и сопредельных стран

№ 6

ОБЗОРЫ

Багрянцева О.В., Хотимченко С.А.

Токсичность неорганических и органических форм мышьяка

Щикота А.М., Погонченкова И.В., Турова Е.А., Стародубова А.В., Носова Н.В.

Диарея, ассоциированная с COVID-19

Ким Н.В., Шевелева С.А.

Роль микробиома кишечника в норме и при алиментарно-зависимых заболеваниях

Драпкина О.М., Авдеев С.Н., Будневский А.В., Овсянников Е.С., Концевая А.В., Дробышева Е.С.

Пищевой статус и парадокс ожирения при хронической обструктивной болезни легких

ФИЗИОЛОГИЯ И БИОХИМИЯ ПИТАНИЯ

Хундерякова Н.В., Белослудцева Н.В., Хмиль Н.В., Мосенцов А.А., Степанов М.Р., Ананян М.А., Миронова Г.Д.

Исследование влияния водорастворимой формы дигидрокверцетина при его введении *per os* на энергетический обмен в лимфоцитах крови крыс с экспериментальной кардиомиопатией

ГИГИЕНА ПИТАНИЯ

Мусихина Е.А., Смелышева Л.Н., Сидоров Р.В., Кузнецов Г.А.

Фактическое питание и компонентный состав тела у девушек с различными уровнями лептина и грелина

Федотова Т.К., Горбачева А.К.

Пищевой статус дошкольников московского мегаполиса начала XXI века (соматометрические аспекты)

Бурляева Е.А., Прунцева Т.А., Короткова Т.Н., Семенов М.М.

Фактическое питание и пищевой статус пациентов с недостаточной массой тела

Космуратова Р.Н., Кудабеева Х.И., Гржибовский А.М.

Связь лептина с антропометрическими характеристиками, дислипидемией и углеводным обменом у взрослых в казахской популяции

ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЕ ПИТАНИЕ

Марков П.А., Волкова М.В., Хасаншина З.Р., Мартинсон Е.А., Попов С.В.

Противовоспалительное действие высоко- и низкометилэтерифицированных яблочных пектинов *in vivo* и *in vitro*

КОНТРОЛЬ КАЧЕСТВА И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

Перова И.Б., Эллер К.И., Мусатов А.В., Тумольская Е.В.

Синефрин в биологически активных добавках к пище и специализированной пищевой продукции: биологическая активность, безопасность и методы анализа